UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

Année 2011 Thèse n°

DELIVRANCE DE LA BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE ET DE LA METHADONE A L'OFFICINE

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 23 Septembre 2011

Par

Pauline VIALLEFONT

Née le 17 mars 1986 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD……Président

Madame le Docteur Catherine CHEVALIER……Directeur de thèse

Madame le Professeur Catherine FAGNERE……..Juge

Monsieur le Docteur Pierre AUBESSARD……Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

Année 2011 Thèse n°

DELIVRANCE DE LA BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE ET DE LA METHADONE A L'OFFICINE

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 23 Septembre 2011

Par

Pauline VIALLEFONT

Née le 17 mars 1986 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD……Président

Madame le Docteur Catherine CHEVALIER……Directeur de thèse

Madame le Professeur Catherine FAGNERE……..Juge

Monsieur le Docteur Pierre AUBESSARD……Juge

REMERCIEMENTS

A mon Président de thèse,

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury,

Pour votre enseignement et le savoir que vous m'avez transmis au cours de mes études,

Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et le témoignage de mon profond respect.

A ma Directrice de thèse,

Madame le Docteur Catherine CHEVALIER,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce sujet,

Pour vos conseils précieux, votre disponibilité et votre confiance,

Pour votre gentillesse et vos compétences,

Soyez assurée de toute mon estime et de mon profond respect.

A mon Jury,

Madame Catherine FAGNERE,

Pour votre implication auprès des étudiants,

Pour votre gentillesse et votre enseignement,

Pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury,

Recevez mes très sincères remerciements.

Monsieur Pierre AUBESSARD,

Pour l'honneur que vous me faites par votre présence dans ce jury,

Pour votre gentillesse ainsi que votre disponibilité,

Pour la passion du métier de pharmacien d'officine que vous m'avez transmise vous et Madame Bonnetblanc Laurence,

Recevez mes sincères remerciements en témoignage de ma profonde reconnaissance.

*Je tiens à remercier tout particulièrement **André N'GUYEN**, pour son aide précieuse, pour sa disponibilité et sa gentillesse tout au long de ce travail.*

A mes parents,

Pour m'avoir toujours soutenue dans mes choix,

Recevez cette thèse en guise de remerciements et de témoignage de mon amour.

A Marie,

Ma sœur, en témoignage de notre complicité.

A Mamie,

Pour tous les souvenirs heureux de mon enfance passés en ta présence.

A Madame COULAUD,

Pour ces précieux instants partagés avec toi, ton souvenir reste intact.

A François,

En témoignage de mon amour,

Pour le bonheur de vivre à tes côtés,

Pour prendre soin de moi chaque jour.

A Claire,

Mon alter ego,

Pour être toujours là pour moi,

Sache que je…

A mes amies, Marie-Odile, Marie-Laure, Stéphanie, Audrey, Anne-laure et Aurélie,

A tous nos fous rires, nos soirées, nos vacances, vous avez rendu ces six années d'études inoubliables,

Merci à Marie et Marie-Laure, je suis si fière d'être votre amie.

A mes amis rencontrés sur les bancs de la faculté,

Lucas, Pascale, Sophie, Jérémie, Aimée, Elodie, Lise, Amandine, Jeanne, Hortense…

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1er VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2ème VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
OUDART Nicole	PHARMACOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES, PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES, PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS

SOMMAIRE

GLOSSAIRE.....8

INTRODUCTION.....10

1. LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES.....12

1.1. NOTIONS D'ADDICTOLOGIE 12

1.1.1. Définition de l'addiction..... 12

1.1.1.1. Définition de Pidinelli, Bretagne et Mille 13

1.1.1.2. Les critères de Goodman 13

1.1.1.3. Interactions produit-environnement-individu..... 14

1.1.2. Neurobiologie des addictions..... 16

1.1.2.1. Rôle de la dopamine 16

1.1.2.2. Description du système de récompense 17

1.1.2.3. Dérèglement du système de récompense..... 18

1.1.3. Les différents types de comportement à l'égard d'une substance.... 19

1.1.3.1. L'abstinence..... 19

1.1.3.2. L'usage simple 19

1.1.3.3. L'usage nocif 20

1.1.3.4. La dépendance..... 22

1.1.3.5. De l'usage à l'abus et à la dépendance 24

1.1.3.6. La pyramide « médicale des usages » 25

1.1.4. La notion de changement 26

1.1.4.1. Précomtemplation 26

1.1.4.2. Contemplation 27

1.1.4.3. Préparation..... 27

1.1.4.4. Action 27

1.1.4.5. Maintien 28

1.1.4.6. Régression et rechute 28
1.1.4.7. Le schéma de Prochaska 28
1.2. L'ADDICTION AUX OPIACES 29
1.2.1. Les opiacés utilisés 30
1.2.1.1. L'héroïne et les autres opiacés utilisés 30
1.2.1.2. Le parcours du consommateur d'opiacés 33
1.2.1.3. Les complications liées à la dépendance aux opiacés 34
1.2.1.3.1. Complications physiques 35
1.2.1.3.2. Complications psychiques 37
1.2.1.3.3. Complications obstétricales 38
1.2.1.3.4. Complications sociales 38
1.2.2. Description du système opioïde 39
1.2.2.1. Généralités sur le système opioïde 39
1.2.2.2. Les récepteurs opioïdes 40
1.2.2.3. Les opioïdes exogènes et endogènes 40
1.2.2.4. Les effets induits par les agonistes, les antagonistes et les agonistes-antagonistes aux opioïdes 42
1.2.3. Particularités de l'addiction aux opiacés 44
1.2.3.1. Le profil pharmaco-clinique des opiacés 44
1.2.3.2. Les spécificités de la dépendance aux opiacés 45
1.2.3.3. Dangerosité des opiacés le rapport Roques 45
1.3. LA SUBSTITUTION 46
1.3.1. Histoire du système français face aux traitements de substitution .. 47
1.3.1.1. Une politique de réduction des risques 47
1.3.1.2. Apparition de la méthadone 48
1.3.1.3. Apparition du Subutex® et ses génériques 49
1.3.2. Généralités sur les traitements de substitution 49

1.3.2.1. Qu'est ce qu'un traitement de substitution ? 49
1.3.2.1.1. Définition d'un traitement de substitution..... 49
1.3.2.1.2. Délai d'action, intensité des effets, durée d'action d'un médicament de substitution aux opiacés..... 50
1.3.2.1.3. Le traitement de substitution en pratique 51
1.3.2.2. Les objectifs d'un traitement de substitution 53
1.3.2.3. Bilan sur les traitements de substitution depuis leur apparition 54
1.3.3. Les différents produits utilisés : les médicaments de substitution aux opiacés 55
1.3.3.1. Comparaison Méthadone/Buprénorphine haut dosage..... 56
1.3.3.2. Autres traitements n'ayant pas l'AMM pour la substitution 66
1.3.3.2.1. Le LAAM 66
1.3.3.2.2. Les sulfates de morphine 66
1.3.3.2.3. La SUBOXONE® 67
1.3.3.2.4. Autres opiacés (codéine, dextropropoxyphène, élixir parégorique, héroïne…) 67
2. LE ROLE DES PHARMACIENS D'OFFICINE DANS LA DELIVRANCE DES MEDICAMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES 69
2.1. TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACES ET LEGISLATION 69
2.1.1. Modalités de prescription des traitements de substitution aux opiacés 69
2.1.1.1. Méthadone 70
2.1.1.2. Buprénorphine haut dosage 73
2.1.1.3. Comparaison de la prescription de méthadone et de buprénorphine haut dosage..... 74
2.1.2. Règles de délivrance des traitements de substitution aux opiacés ... 75

2.1.2.1. Méthadone 75
2.1.2.2. Buprénorphine Haut Dosage 78
2.1.2.3. Comparaison de la délivrance de la Méthadone et la Buprénorphine haut dosage 78
2.2. LA DELIVRANCE DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE EN PRATIQUE 79
2.2.1. L'accueil du toxicomane à l'officine 79
2.2.1.1. La première rencontre, un moment décisif 80
2.2.1.2. L'importance du contact verbal 80
2.2.1.3. Etablir un climat de confiance et comprendre leurs demandes. 81
2.2.2. Conseils associés lors de la délivrance des médicaments de substitution aux opiacés 81
2.2.2.1. Insister sur les règles d'administration 82
2.2.2.2. Rappeler les effets indésirables 82
2.2.2.3. Commenter les prescriptions d'accompagnement en particulier celles de psychotropes 83
2.2.2.4. Expliquer les bilans biologiques avec la méthadone 84
2.2.2.5. Conseils sur la vie quotidienne 84
2.2.2.6. Médicaments de substitution aux opiacés pendant la grossesse 85
2.2.2.7. Médicaments de substitution aux opiacés et voyages 86
2.2.2.8. Aborder la prise en charge psychosociale 88
2.2.2.9. Arrêt du traitement 89
2.2.2.10. Accompagnement de l'entourage 89
2.3. LES DIFFICULTES RENCONTREES PAR LE PHARMACIEN LORS DE LA DELIVRANCE DE TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES ET LEURS SOLUTIONS 90

2.3.1. Problèmes de chevauchement, d'avance de produit, de ponctualité... 90

2.3.2. Problèmes de mésusages 91

2.3.3. Agressivité du patient toxicomane et peur du pharmacien 92

2.3.4. Accepter les rechutes 93

2.3.5. La coopération médecin-pharmacien dans la délivrance des traitements de substitution, une des réponses à ces difficultés 94

2.3.6. Le travail en réseau, une des réponses à ces difficultés 95

3. LES PHARMACIENS ET LA DELIVRANCE DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION EN HAUTE-VIENNE 96

3.1. PRESENTATION DU QUESTIONNAIRE 96

3.1.1. Objectifs du questionnaire 96

3.1.2. Construction du questionnaire 96

3.1.3. Nombre de réponses obtenues 97

3.2. ANALYSE DES REPONSES OBTENUES 98

3.2.1. Profil des pharmacies interrogées 98

3.2.1.1. Situation géographique de l'officine 98

3.2.1.2. Taille de l'officine 99

3.2.1.3. Estimation du nombre de patients sous traitement de substitution aux opiacés dans l'officine 99

3.2.2. Relation pharmacien-patient au sein de l'officine 103

3.2.2.1. Qui s'occupe de la délivrance ? 103

3.2.2.2. Problèmes les plus souvent rencontrés avec les patients sous traitement de substitution aux opiacés 104

3.2.2.3. Dialogue pharmacien-patient sous traitement de substitution 105

3.2.3. Communication pharmacien-médecin lors de la délivrance de traitement de substitution aux opiacés..... 106
3.2.3.1. Contact lors de la première délivrance 106
3.2.3.2. Inscription du nom de la pharmacie sur l'ordonnance 107
3.2.3.3. Contacts réguliers lors du traitement de TSO 107
3.2.3.4. Problèmes liés à l'ordonnance des médicaments de substitution aux opiacés 109
3.2.4. Ressenti des pharmaciens lors de la délivrance des traitements de substitution aux opiacés 111
3.2.4.1. Pharmacien et addiction 111
3.2.4.2. Pharmacien et patient atteint d'addiction 112
3.2.4.3. Ressenti des pharmaciens quant à la différence dans la délivrance de la méthadone et de buprénorphine haut dosage 113
3.2.5. Le pharmacien et les réseaux de santé 114
3.2.5.1. Connaissance des réseaux de santé 114
3.2.5.2. Importance du travail en réseau : avis du pharmacien..... 116
3.2.5.3. Importance de la formation en addictologie : avis du pharmacien 117
3.2.5.4. Importance du travail multidisciplinaire dans la prise en charge des patients sous traitement de substitution aux opiacés : avis du pharmacien. 119
3.2.6. Analyse croisée 120
3.2.6.1. Problèmes rencontrés avec le patient, dialogue avec le patient et contact médecin-pharmacien en fonction de la situation géographique de l'officine. 120
3.2.6.2. Présence d'un pharmacien référent et relation médecin-pharmacien. 123

3.2.6.3. Dialogue pharmacien-patient et ressenti du pharmacien. 124
3.2.6.4. Pharmacien mal à l'aise avec l'addiction et réseau de santé... 125
3.3. CONCLUSION ET DISCUSSION 126
3.3.1. Conclusions de l'enquête 126
3.3.1.1. Points positifs 126
3.3.1.2. Problèmes rencontrés..... 127
3.3.1.3. Solutions possibles..... 127
3.3.2. Pharmacien et réseau en addictologie..... 128
3.3.2.1. Définition..... 128
3.3.2.2. Intérêts du réseau pour le pharmacien et son patient 129
3.3.3. Valorisation du rôle du pharmacien..... 130
3.3.3.1. Education thérapeutique du patient 130
3.3.3.2. Une prise en charge gratifiante..... 132

CONCLUSION.....132
ANNEXES.....133
BIBLIOBRAPHIE-WEBOGRAPHIE.....140
TABLE DES MATIERES.....150
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....157
TABLE DES TABLEAUX.....159
SERMENT DE GALIEN.....160

GLOSSAIRE

TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés

ATV : Aire Tegmentale Ventrale

CIM : Classification Internationale des Maladies

DSM : Diagnostic and statistical Manuel

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

HTA : Hypertension Artérielle

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

MOR : Mu Opioïd Receptor

KOR : Kappa Opioïd Receptor

DOR : Delta Opioïd Receptor

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

MSO : Médicament de Substitution aux Opiacés

BHD : Buprénorphine Haut Dosage

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

ALD : Affection Longue Durée

OFDT : Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies

CSST : Centre de Soin Spécialisé pour Toxicomanes

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

LAAM : Lévo-Alpha-Acétyl-Méthadol

IV : Intraveineuse

SNC : Système Nerveux Central

IMAO : Inhibiteur de la Mono Amine Oxydase

CYP 3A4: Cytochrome P450 3A4

UCSA : Unité de Consultation et de Soin Ambulatoire

SMPR : Service Médico Psychologique Régional

PIH: Prescription Initiale Hospitalière

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

QCM : Questionnaire à choix multiples

ARS : Agence Régionale de Santé

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé

HPST : Hôpital Patient Santé Territoire

MPS : Médico-psycho social

INTRODUCTION

L'addiction est une conduite humaine complexe. Ce n'est pas une maladie comme les autres. Elle entretient un lien étroit avec l'abus, l'excès, la morale. Les approches, de ce fait sont au carrefour de nombreuses disciplines, clinique, médicale, psychiatrique, biologique, sciences humaines. Le développement des conduites addictives constitue un problème de santé publique. Le pharmacien a toute sa place dans cette approche et prise en charge.

Dès 1963, aux Etats-Unis, Vincent Dole et Mary Nyswander ont développé l'idée de la substitution par la méthadone comme traitement de maintenance à la dépendance aux opiacés. Ils ont insisté sur la nécessité de disposer d'équipes multidisciplinaires médicales proches des patients pour créer une véritable alliance thérapeutique.

En France, les traitements de substitution aux opiacés sont apparus dans les années 1990. Aujourd'hui, 120 000 patients bénéficient de ce type de traitement. Ce traitement comprend deux aspects indissociables : les médicaments de substitution, ainsi qu'un accompagnement psychologique et social du malade. Actuellement, deux médicaments sont disponibles sur le marché, la buprénorphine haut dosage (SUBUTEX®) et la méthadone. Ces deux molécules sont apparues dans notre pays au milieu des années 1990. Particularité française, la buprénorphine haut dosage est plus prescrite que la méthadone. Ces médicaments sont utilisés pour lutter contre la pharmacodépendance majeure aux opiacés. Cette maladie est aujourd'hui reconnue comme une maladie chronique de même que la personne souffrant d'addiction est reconnue comme un patient à part entière.

A l'officine, le pharmacien a la chance d'être un professionnel de santé accessible à tous c'est pourquoi il doit avoir un rôle clé dans les domaines de la prévention, du dépistage, des soins mais aussi de la réduction des risques de ces maladies chroniques. De part sa proximité, le pharmacien d'officine est amené à rencontrer les patients atteints d'addiction et à délivrer des médicaments de substitution aux opiacés. Il devra alors accueillir le patient, prodiguer des conseils associés à ce traitement et assurer un suivi personnalisé. Afin de mener à bien ces actions, le pharmacien peut s'intégrer dans un système de réseaux afin d'accompagner le patient dès son entrée dans le circuit de soin et de l'aider à assurer une bonne observance de

son traitement. Par ailleurs, l'association et l'entente médecin-pharmacien semblent être une des conditions clés du fonctionnement de la prise en charge globale du patient.

Dans la première partie de cet exposé, nous ferons le point sur les médicaments de substitution aux opiacés en définissant d'abord l'addiction en général puis l'addiction aux opiacés afin de comprendre l'utilité de ces molécules. La seconde partie a pour but de décrire le rôle du pharmacien lors de la délivrance des médicaments de substitution aux opiacés. Enfin, une enquête réalisée en Haute-Vienne nous éclairera sur ce qui se passe en pratique dans les officines et sur le ressenti des pharmaciens face aux traitements de substitution.

1. LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES

Afin de mieux comprendre l'intérêt des traitements de substitution aux opiacés (TSO), nous allons d'abord définir le concept d'addiction, puis nous intéresser à l'addiction aux opiacés afin de décrire les différents TSO utilisables dans la pharmacodépendance aux opiacés.

1.1. Notions d'addictologie

Pendant longtemps, les substances psychoactives ont été considérées comme seules responsables de l'addiction ; c'était ce que l'on appelait l' « approche produit ». Il était donc possible de penser qu'une cure de sevrage suffisait à soigner le malade dépendant.

Aujourd'hui, on se base sur les spécificités liées au produit bien sûr mais aussi sur les facteurs de vulnérabilité de l'individu et sur l'environnement social et familial de celui-ci. En effet, l'approche centrée sur les comportements de consommation semble plus globale et plus appropriée. Elle va permettre une meilleure prise en charge. (1)

1.1.1. Définition de l'addiction

L'addiction est un ancien mot de droit romain signifiant ; « la contrainte par corps infligée à des débiteurs qui ne parvenaient pas à honorer leurs créances ». Il s'agissait d'un arrêt du juge donnant « au plaignant le droit de disposer à son profit de la personne même d'un débiteur défaillant ». Ensuite c'est dans les pays anglo-saxons que le terme d'addiction est utilisé pour désigner la toxicomanie. Aujourd'hui, en langage courant il est employé pour désigner les comportements de consommation pathologique de substances psychoactives ainsi que les comportements addictifs sans drogues. (2)

1.1.1.1. Définition de Pidinelli, Bretagne et Mille (3)

En 1987, Pidinelli, Bretagne et Mille définissent l'addiction comme un ensemble de conduites dont les caractéristiques peuvent être définies par :

- la recherche avide de l'objet,
- la répétition de l'acte,
- l'apparente dépendance à l'objet choisi,
- l'utilisation risquée du corps,
- la recherche de satisfaction immédiate,
- la proximité de la mort et de la destruction.

1.1.1.2. Les critères de Goodman (1) (2) (4) (5)

En 1990, Goodman définit les conduites addictives grâce à des critères principaux et des critères secondaires, c'est une définition opératoire.

Les quatre caractères principaux sont :

- l'impossibilité de résister aux impulsions à consommer la drogue,
- la sensation croissante de tension précédant immédiatement la prise de drogue,
- le plaisir ou le soulagement éprouvé pendant la durée d'action de la drogue,
- la sensation de perte de contrôle pendant la durée d'action de la drogue.

Les caractères secondaires sont plus nombreux :

- la préoccupation fréquente du sujet au comportement ou à sa préparation ;
- l'intensité et la durée des épisodes deviennent plus importantes que souhaitées à l'origine ;
- des tentatives répétées pour réduire, contrôler ou abandonner le comportement ;
- un temps important consacré à préparer les épisodes, à les entreprendre, ou à s'en remettre ;
- la survenue fréquente des épisodes lorsque le sujet doit accomplir des obligations professionnelles, scolaires, sociales ou familiales ;
- un abandon ou une limitation importante d'activités sociales, occupationnelles ou de loisir du fait du comportement ;

- la perpétuation du comportement bien que le sujet sache qu'il cause ou aggrave un problème persistant ou récurrent d'ordre social, financier, psychologique ou physique ;
- une tolérance marquée : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence pour obtenir l'effet désiré, ou diminution de l'effet procuré par un comportement de même intensité, agitation ou irritabilité en cas d'impossibilité de s'engager dans le comportement ;
- une nervosité ou une irritabilité en cas d'impossibilité de s'engager dans le comportement.

La présence d'au moins cinq des neufs caractères secondaires en présence des caractères principaux pose le diagnostic d'un trouble addictif. Il faut ajouter le critère de temps, en effet, certains éléments doivent dater de plus d'un mois ou alors doivent s'être répétés pendant une période plus longue.

En résumé, les conduites addictives se définissent par rapport à un comportement et non par rapport à la consommation d'un produit. L'addiction se caractérise donc par deux aspects essentiels ; l'appétence pour une substance ou un comportement avec perte de contrôle de la modulation de ce comportement ainsi que la poursuite de ce comportement malgré ses conséquences délétères. (2)

1.1.1.3. Interactions produit-environnement-individu (6)

L'addiction semble être une résultante de l'interaction de trois facteurs principaux :

- des facteurs de risques liés au produit (P),
- des facteurs individuels de vulnérabilité (I),
- des facteurs de risque environnementaux (E).

ADDICTION = P.I.E

L'illustration ci-dessous nous décrit ces différents facteurs :

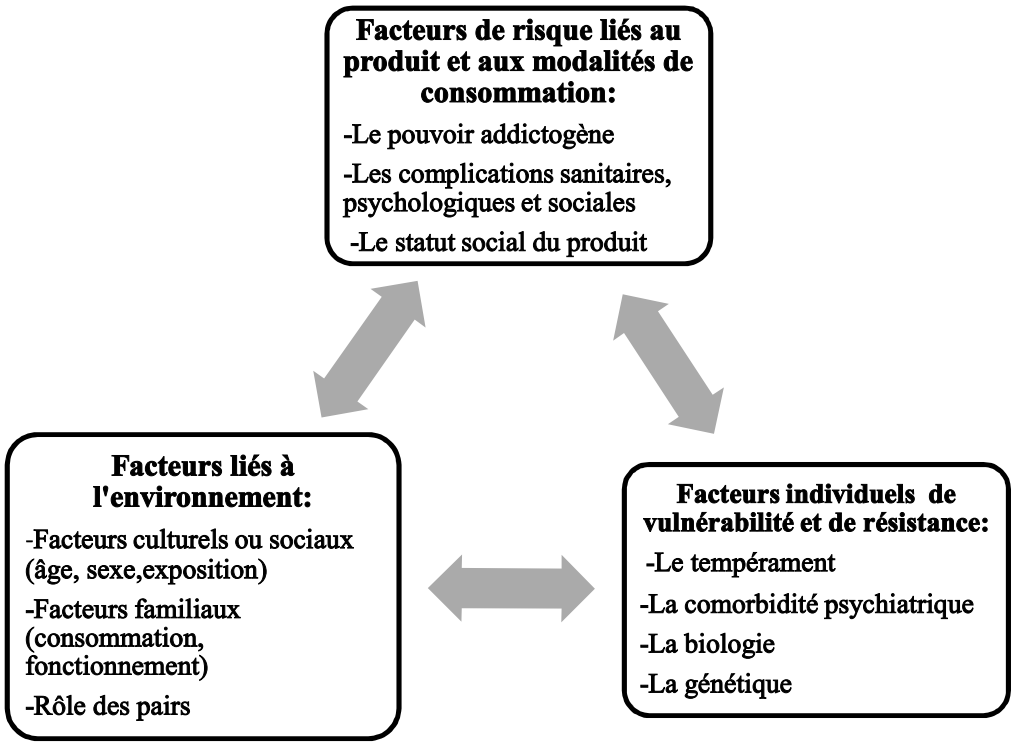

Figure 1 : L'addiction comme résultante de l'interaction de plusieurs facteurs. (6)

La bonne connaissance de ces facteurs permet une meilleure prévention ainsi qu'une meilleure prise en charge de l'addiction.

On voit apparaitre aujourd'hui une évolution du concept d'addiction. Il y a une tendance à l'élargissement de la dépendance en partant de l'alcool et de la consommation de psychotropes vers d'autres comportements addictifs, comme le concept d'addiction sans drogues.

Lors d'une addiction sans drogues, le patient accomplit de façon répétitive et obligatoire une séquence comportementale précise dont il ne peut se passer avec :

- une envie irrépressible du comportement ;
- un abandon d'autres activités au profit du comportement ;
- des conséquences négatives individuelles, familiales et sociales et professionnelles ;
- une sensation de manque, d'anxiété de malaise en cas d'interruption du comportement.

Il se met alors en place un parcours addictif avec une association de conduites addictives et/ou des addictions croisées et/ou addictions successives, et/ou addictions alternées.

1.1.2. Neurobiologie des addictions (7) (8)

Les recherches neurobiologiques ont permis l'identification des mécanismes impliqués dans la pharmacodépendance à des substances psychoactives.

Depuis quelques années, il a été prouvé que les pratiques addictives correspondent à un dysfonctionnement cérébral. En effet, chez le sujet addict, le cerveau ne fonctionne pas selon la norme. Aujourd'hui grâce à la neuropsychologie, à la neurobiologie ainsi qu'à l'imagerie médicale les altérations des mécanismes cérébraux du cerveau addict sont bien décrites. (7)

Les modifications neurobiologiques de l'addiction se situent au niveau du système dopaminergique mésocorticolimbique encore appelé « système de récompense et de punition » ou encore « système de plaisir et de punition » ou « d'approche et d'évitement ». C'est ce système qui depuis l'enfance gère nos désirs, nos plaisirs et nos émotions. On sait aujourd'hui que c'est en stimulant les neurones dopaminergiques et en agissant sur les voies neuronales de ce système que les drogues arrivent à nous rendre dépendants.

1.1.2.1. Rôle de la dopamine (8) (9)

Depuis les années 1950, grâce aux modèles murins et à la neurobiologie, il a été mis en évidence le rôle important de la dopamine dans l'apparition d'un comportement addictif. Des expérimentations animales sur le rat ont montré qu'après une administration aiguë de drogues (morphine, cocaïne, alcool ou nicotine), on observe une élévation du taux de dopamine au niveau du noyau acumbens. (9)

La dopamine est le neurotransmetteur le plus important dans le système de récompense. Il existe un seuil dopaminergique qui est variable en fonction du type de récompense et du moment lié à celle-ci :

- il augmente lors de la récompense, mais aussi dans l'anticipation et dans l'attente de celle-ci,

- le taux de dopamine ne retourne à son état normal que lorsque la récompense a été obtenue,
- l'absence de récompense va entraîner le fait que le taux de dopamine sera en dessous du seuil ce qui aura pour conséquence une sensation d'anxiété, de mal être et d'irritabilité. (8)

Pour toutes les récompenses, qu'elles soient naturelles (aliments, boissons, activité sexuelle) ou qu'elles correspondent à des produits addictifs, il y a une modification de la transmission dopaminergique. Cependant les récompenses naturelles ne modifient l'activité neuronale dopaminergique que quelques instants, alors que les drogues provoquent une libération de dopamine beaucoup plus longue. (8)

1.1.2.2. Description du système de récompense (8) (9) (10)

Le système de la récompense toujours associé à son opposé la punition, est situé au niveau mésocorticolimbique.

Le circuit mésolimbique est d'abord constitué par un ensemble de neurones dopaminergiques encore appelés neurones A10 situés dans le tronc cérébral au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV) qui projettent via le faisceau médian vers des structures du système limbique comme le noyau acumbens, l'amygdale et l'hippocampe. Ce système joue un rôle dans la mémoire, et dans les phénomènes de manque et de besoin notamment de drogues.

Puis, le circuit mésocortical correspond à des projections provenant de l'ATV vers le cortex préfrontal, orbitofrontal et cingulaire antérieur. Il serait impliqué dans la recherche compulsive de la drogue au détriment des autres intérêts et désirs.

La neurobiologie des comportements addictifs s'est focalisée sur trois régions ; le noyau accumbens, l'amygdale et le cortex préfrontal comme le montre la figure 2.

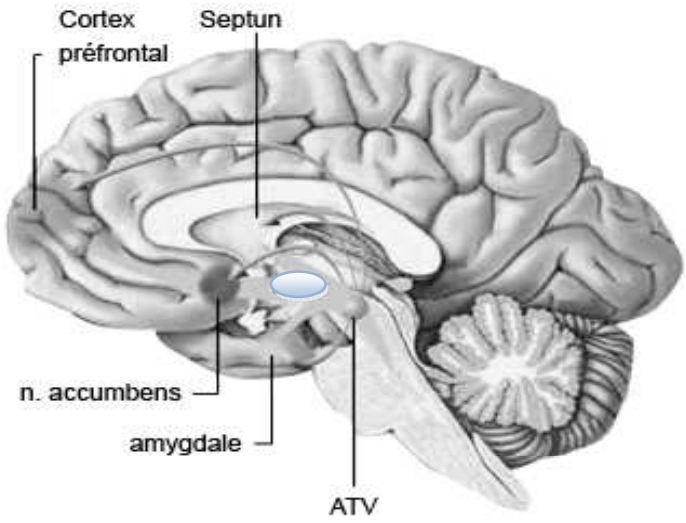

Figure 2 : Le système de récompense : les voies dopaminergiques, mésolimbiques et mésocorticales. (9)

1.1.2.3. Dérèglement du système de récompense (8) (9) (10)

Aujourd'hui, on a démontré que la prise chronique de drogue entraîne une activation anormale et répétée du système dopaminergique mésocorticolimbique. Dans les pratiques addictives, cette stimulation est compensée par des systèmes de compensation c'est ce que l'on appelle les mécanismes opposants. Ces deux mécanismes de stimulation d'une part et de compensation d'autre part sont observables en neuro-imagerie. (8)

Grâce notamment à des expérimentations sur les animaux, on a pu mettre en évidence que les substances à fort potentiel addictif entraînent une hyperstimulation dopaminergique de façon directe ou indirecte. (10)

Sous l'influence de la consommation répétée de drogue interviendraient des modifications à long terme de la plasticité neuronale au niveau des structures neuronales et au niveau du système dopaminergique mésolimbique. C'est à ce moment là qu'une compulsion à consommer apparaîtrait. Celle-ci pourrait persister une fois l'addiction installée pendant plusieurs années.

En résumé, il a été démontré que toutes ces modifications moléculaires peuvent déterminer l'initiation à la conduite addictive ainsi que la vulnérabilité du sujet à la rechute qui persiste souvent plusieurs années après l'interruption de la prise drogue. (9)

1.1.3. Les différents types de comportement à l'égard d'une substance (11) (12)

Il existe plusieurs types de comportements à l'égard d'une substance psychoactive. On distingue trois grands types de comportements qui s'appliquent à toutes les substances, y compris les plus puissantes : l'usage, l'abus encore appelé usage nocif et la dépendance.

L'usage n'entraîne pas de dommages, il ne peut donc pas être considéré comme une pathologie. Par contre, la dépendance provoque des perturbations neurobiologiques et psychologiques indéniables qui entrent dans le cadre des conduites addictives ce qui la classe comme une pathologie. Entre les deux, il y a l'abus ou usage nocif qui bascule ou non selon certains facteurs de risque vers la dépendance.

1.1.3.1. L'abstinence (11)

Tout d'abord, définissons l'abstinence qui correspond au non-usage. L'abstinence peut être de première intention, lorsque l'individu n'a jamais consommé la substance psychoactive, ou de seconde intention, s'il y a déjà eu utilisation de la substance.

1.1.3.2. L'usage simple (11) (12)

L'usage simple désignant le consommateur occasionnel correspond à la consommation de substances psychoactives sans dommages pour la santé, il n'est donc pas considéré comme une pathologie. L'usager simple n'entre donc dans aucune des classifications internationales. Les consommateurs occasionnels (appelés aussi expérimenteurs) sont des sujets qui utilisent une substance psychoactive à des fins récréatives, festives, tout en maintenant une vie sociale normale. (13)

Pourtant, il faut rappeler que certaines formes d'usage comportent un risque. En effet dans certaines circonstances, une consommation peut entraîner des dommages, on distingue deux types d'usages à risque :

- le risque situationnel, par exemple la conduite de véhicule ou la grossesse,
- le risque quantitatif qui correspond à la consommation régulièrement abusive de substance psychoactive.

L'usage à risque met en danger le consommateur mais aussi une tierce personne. L'usage relève donc d'un souci de prévention pour ne pas passer à l'abus ou à la dépendance.

1.1.3.3. L'usage nocif (11) (12) (13) (14)

L'usage nocif et l'abus sont deux notions qui posent un problème au niveau de leur positionnement. D'un côté, il est difficile de parler de maladie car cet état est réversible sous l'effet de la volonté du consommateur. D'un autre côté, il existe des complications somatiques, psychiatriques ainsi que des dommages sociaux, familiaux et juridiques liés à l'usage nocif ou abus soit pour le sujet lui-même, soit pour son environnement proche ou lointain. Pour désigner ces deux états, on parle de troubles liés à la consommation. Ces notions permettent de caractériser des modes de consommations de substances psychoactives préjudiciables pour la santé, sans pour autant entrer dans les catégories de dépendance. (1)

Les critères de définition de l'abus selon le DSM-IV publié en 1991 reposent sur un usage répété exposant à des dangers et sur l'existence de conséquences sociales négatives. L'OMS avec le CIM-10 publié en 1992 a préféré parler d'usage nocif et baser sa définition sur l'utilisation d'une ou plusieurs substances ayant entrainé l'apparition de complications physiques ou psychiques, et donnant lieu à des conséquences sociales négatives.

Abus de substances psychoactives (DSM-IV).

A. Mode d'utilisation inadéquate d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois.

- Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir les obligations majeures de travail, à l'école ou à la maison (exemple : absences répétées, négligence des tâches ménagères…).
- Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (exemple : conduite d'un véhicule).
- Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (exemple : arrestations pour comportements anormaux).
- Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (exemple : dispute avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication).

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

L'intérêt de cette définition est de positionner l'abus du côté de la pathologie et donc de montrer la nécessité de soin et pas seulement de prévention. (13)

L'utilisation nocive pour la santé (CIM-10) est un mode de consommation d'une substance psychoactive qui est préjudiciable pour la santé. Les complications peuvent être physiques ou psychiques.

Le diagnostic repose sur des preuves manifestes que l'utilisation d'une ou de plusieurs substances a entraîné des troubles psychologiques ou physiques. Ce mode de consommation donne souvent lieu à des critiques et a souvent des conséquences sociales négatives. La désapprobation par autrui, ou par l'environnement culturel et les conséquences sociales négatives ne suffisent toutefois pas pour faire le diagnostic. On ne fait pas ce diagnostic quand le sujet présente un syndrome de dépendance, un trouble spécifique lié à l'utilisation d'alcool ou d'autres substances psychoactives.

L'abus de substances psychoactives est caractérisé par une consommation qui donne lieu à des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux, mais cette définition ne fait pas référence au caractère licite ou illicite des produits. (14)

1.1.3.4. La dépendance (1) (11) (12) (13) (14)

La dépendance correspond à l'impossibilité de s'abstenir de consommer. Elle se définit comme l'exigence de consommation fréquente de drogue pour maintenir un équilibre physiologique et éviter le syndrome de manque.

Il est nécessaire de distinguer la dépendance psychique de la dépendance physique ;

- La **dépendance psychique** est définie par le besoin de maintenir ou de retrouver les sensations de plaisir, de bien être, mais aussi d'éviter la sensation de malaise psychique qui survient lorsque le sujet n'a plus son produit (le sevrage psychique).(2) C'est « un état dans lequel une drogue produit un sentiment de satisfaction et une pulsion psychique exigeant l'administration périodique ou continue de la drogue pour provoquer le plaisir ou éviter le malaise » (OMS1964). Cette dépendance psychique a pour traduction principale le « craving » ou recherche compulsive de la substance, contre la raison et la volonté, expression d'un besoin majeur et incontrôlable.
- La **dépendance physique** se définit par un besoin irrépressible, obligeant le sujet à la consommation de la substance pour éviter le syndrome de manque lié à la privation du produit. C'est un « état adaptatif caractérisé par l'apparition de troubles physiques intenses lorsque l'administration de la drogue est suspendue ou que son action est contrecarrée par un antagonisme spécifique ». (OMS 1064). Elle se caractérise par l'existence d'un syndrome de manque lié à la privation du produit (apparition de symptômes physiques en cas de manque) et l'apparition d'une tolérance (consommation quotidienne nettement augmentée). (1)

Il est important également de préciser les termes de tolérance et de « craving », deux éléments essentiels dans le concept de dépendance. La **tolérance** est le processus d'adaptation d'un organisme à une substance qui se traduit par l'affaiblissement progressif des effets de celle-ci, et qui entraine la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir les mêmes effets ou de rapprocher les prises. Le **« craving »** mot d'origine anglaise, correspond à une impulsion à consommer le produit, il est lié de façon complexe aux phénomènes de mémorisation. (12)

Deux définitions, celle du DSM-IV et celle du CIM-10 permettent de nous éclairer sur le sens du mot dépendance.

Critères de dépendance selon le DSM-IV.

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

1. Existence d'une tolérance définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes : besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
2. Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance, comme en témoigne l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
    a. un syndrome de sevrage caractéristique de la substance,
    b. la même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage,
    c. une substance souvent prise en quantité supérieure sur un laps de temps plus long que ce que la personne avait imaginé,
    d. un désir persistant ou des efforts infructueux pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance,
    e. un temps considérable passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets,
    f. d'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisir sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance ;
    g. une poursuite de l'utilisation de la substance malgré la connaissance de l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance. (13)

Critères de la dépendance de l'Organisation mondiale de la santé CIM-10.

Certains symptômes du trouble ont persisté au moins un mois ou sont survenus de façon répétée sur une période prolongée.

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

- un désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive,
- des difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation au niveau de l'utilisation),

- un syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoigne la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage,
- une 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 ;
- un abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêt au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets,
- une poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives. (14)

1.1.3.5. De l'usage à l'abus et à la dépendance (13) (15)

Tous les patients ayant un usage nocif n'évolueront heureusement pas vers la dépendance. Pour ceux qui basculeront vers la dépendance il faut se poser la question des conditions de l'installation. Il existe une zone de transition, où le passage à la dépendance est progressif. Les modalités de passage de l'abus à la dépendance ne sont pas encore clairement identifiées. En effet, pour un individu donné il est très difficile de savoir à quel moment commence l'abus et quand se profile l'addiction. Les critères de l'addiction peuvent, au cas par cas, servir à évaluer cette dérive.

L'important est donc de reconnaître les patients qui ont un risque plus fort de passer à la dépendance. C'est là qu'interviennent les différents facteurs de risques dont on a parlé dans la définition de l'addiction. Il faudra être particulièrement attentif aux patients présentant un ou plusieurs de ces facteurs de risque et élaborer un protocole de soins adapté.

Schématiquement on peut distinguer deux sous groupes :

- les patients qui ont plusieurs ou tous les facteurs de risque d'évolution vers la dépendance. Pour eux, l'abus d'alcool correspond à une phase préliminaire dont l'évolution rapide et logique est la dépendance.

– Les patients pour lesquels les facteurs de vulnérabilités sont peu nombreux, mais à l'inverse où les facteurs d'environnement et d'entrainement sont bien présents. Pour ces patients, le retour vers une consommation contrôlée est plus fréquent.

1.1.3.6. La pyramide « médicale des usages » (15) (16)

Cette pyramide « médicale des usages » encore appelée « pyramide de Skinner » permet de mettre en évidence les différents comportements de consommation.

Cette représentation montre que le passage d'usage simple à usage à risques puis à usage nocif et enfin à la dépendance se fait progressivement, par paliers. Il faut savoir que ces étapes se gravissent plus ou moins rapidement en fonction du potentiel addictif de la substance utilisée. De plus elle permet de se rendre compte de la proportion des différents types d'usages au sein de la population.

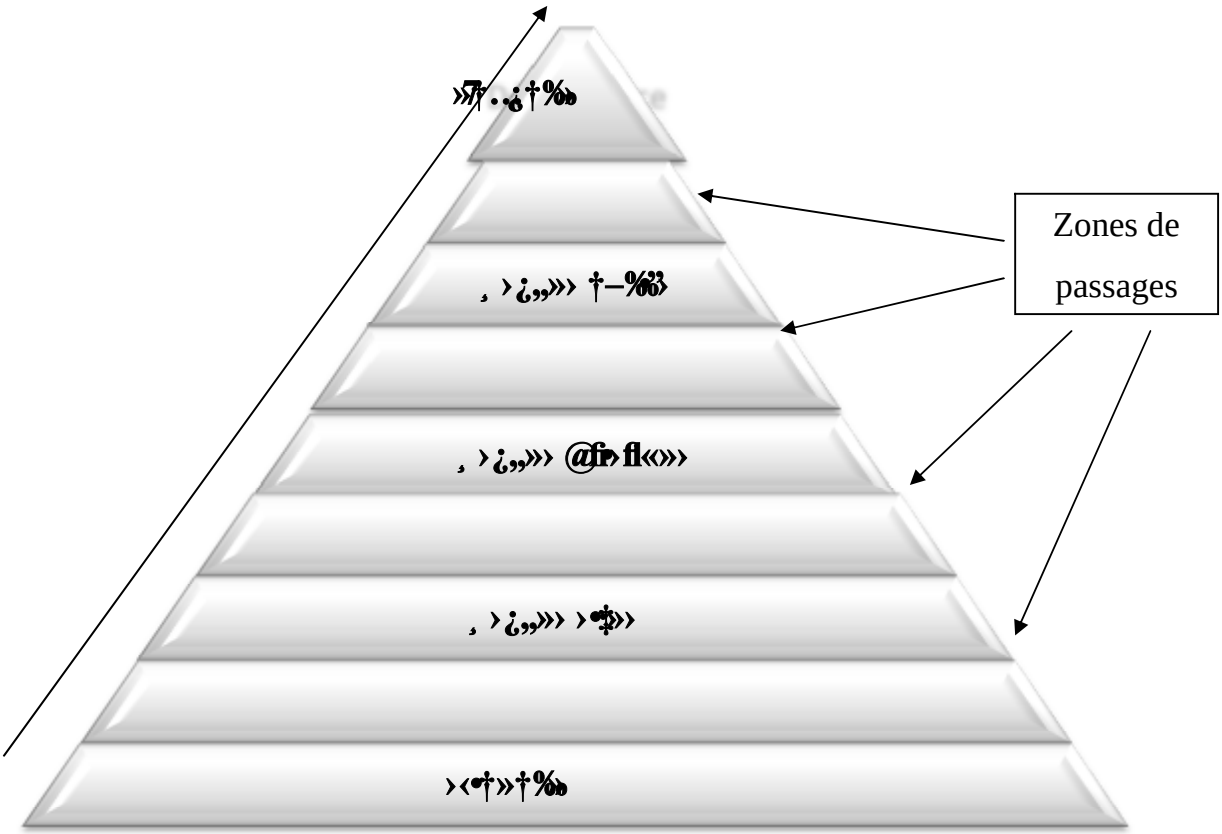

Figure 3 : Pyramide de Skinner. *(16)*

Cette pyramide peut être utilisée en entretien avec le patient, afin de lui demander de situer son comportement dans la pyramide après lui avoir expliqué à quoi correspondent les différents types d'usages. Sur cette pyramide, les abstinents et les usagers simples vont faire l'objet d'une prévention primaire, les usagers à risques et nocifs d'une prévention secondaire, enfin les usagers nocifs et les dépendants devront suivre un protocole de soins.

1.1.4. La notion de changement (16) (17)

Prochaska et DiClemente ont élaboré un modèle permettant de comprendre le processus individuel de changement de comportement. Les individus dépendants passent par une série naturelle et progressive de stades de changement. Ce modèle a été à l'origine développé auprès des fumeurs mais il est valable pour toutes les addictions.

Ils ont ainsi défini 6 stades par lesquels passent ces individus pour modifier leurs comportements : la précomtemplation, la contemplation, la préparation ou détermination, l'action de changement, la maintenance, la régression ou la rechute. Ce modèle peut s'appliquer dans de nombreuses situations comme par exemple, l'arrêt du tabac, la toxicomanie, le contrôle de la perte de poids, la compliance à un traitement…

Chaque étape correspond à un certain type de travail que le patient a besoin d'effectuer pour passer à l'étape suivante.

1.1.4.1. Précomtemplation (16) (17)

C'est le stade du consommateur satisfait ; la personne n'a aucune intention de changer. Le patient peut se trouver à ce stade pour deux raisons : par ignorance, c'est-à-dire qu'il n'a pas conscience des conséquences de son comportement, ou alors parce que de nombreuses tentatives de changement lui ont fait perdre confiance en lui. Le travail va donc consister à faire prendre conscience au patient du problème en question car celui-ci fait preuve de déni quant aux conséquences de son comportement.

1.1.4.2. Contemplation (16) (17)

A ce stade, la personne a conscience qu'elle a un problème et réfléchit à comment le surmonter. Cependant, elle n'est pas décidée à passer à l'action, c'est le stade du consommateur indécis.

Le travail va porter sur la prise de conscience en aidant la personne à se rendre compte des conséquences de l'addiction dans sa vie et de l'ampleur du problème. Mais aussi il va falloir arriver à motiver le patient en l'aidant à exprimer ses émotions et à trouver des solutions aux questions qu'il se pose. Ces individus ne sont pas prêts à commencer un programme de soins et vivent un dilemme car ils ont autant conscience des avantages que des inconvénients liés au changement. C'est pourquoi cette phase peut durer assez longtemps et devenir une phase chronique.

1.1.4.3. Préparation (16) (17)

La personne planifie l'action de changement dans un délai de temps concret, elle a l'intention de passer à l'action dans un futur proche, habituellement dans le mois qui suit.

A ce moment là, il faut l'aider à s'engager à agir et donc lui donner confiance en sa capacité à changer. C'est pendant cette phase qu'il faudra anticiper les obstacles que le patient risque de rencontrer au cours du changement. La préparation ancre le changement dans une dynamique à long terme, qui demande du temps et de la réflexion. Il est prêt à intégrer un système de soins.

1.1.4.4. Action (16) (17)

La personne met alors en place le changement qu'elle a planifié. On entre dans du concret. C'est donc le stade de l'arrêt. L'individu se voit adopter de nouveaux comportements.
Il s'agit donc de mettre en pratique le travail du stade de la préparation et d'évaluer régulièrement les progrès effectués. Il est important pendant cette étape d'aider la personne à se sentir en confiance. A ce stade de l'action, le risque de rechute est important.

1.1.4.5. Maintien (16) (17)

Cette étape insiste sur l'importance de se rappeler qu'un changement a besoin d'être consolidé. Avec les personnes atteintes d'addictions, il s'agit en effet de changer un mode de vie sur le long terme ce qui demande beaucoup d'efforts. C'est aussi le stade de la prévention des rechutes.

1.1.4.6. Régression et rechute (16) (17)

La régression, correspond au fait qu'un individu retourne à un stade précédent du changement. Ainsi l'individu à n'importe quel moment du cycle peut régresser. La rechute est une forme de régression, impliquant la régression de l'action ou de la maintenance.

La rechute est possible et fait partie du processus normal de changement. Elle permet de progresser et fait donc partie intégrante du cycle. Ce n'est pas une manifestation pathologique mais un temps peut-être nécessaire à la réussite finale du processus.

1.1.4.7. Le schéma de Prochaska (16) (17)

Dans cette approche, à chaque stade, le thérapeute devrait donc adapter son discours aux représentations du patient sur son comportement problématique, de façon à induire un passage au stade suivant. Ici il faut avoir appréhendé la rechute car un individu mal préparé à une rechute peut se décourager et abandonner sa tentative d'arrêt.

Le schéma de Prochaska permet de faire une synthèse du parcours du patient addict.

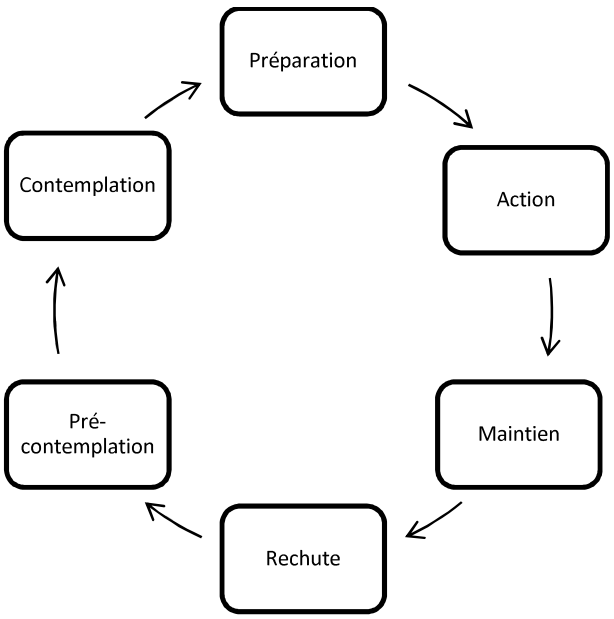

Figure 4 : Diagramme de Prochaska. *(17)*

1.2. L'addiction aux opiacés

Les opiacés tiennent une place toute particulière dans l'histoire des drogues et de leurs usages car c'est à travers la dépendance à la morphine que se sont forgées les premières conceptions cliniques de l'addiction.

Après avoir défini l'addiction ainsi que les différents comportements d'usage des substances psychoactives, nous allons nous centrer sur l'addiction aux opiacés. D'abord, nous allons nous intéresser aux opiacés utilisés et aux effets recherchés par le toxicomane. Puis nous allons décrire les différentes complications liées à l'usage de cette drogue. Et enfin nous décrirons le système opioïde afin de comprendre les particularités de l'addiction aux opiacés.

1.2.1. Les opiacés utilisés

Sous le terme d'opiacés est regroupé un grand nombre de molécules : les unes sont extraites de l'opium ou les autres sont synthétisées.
Les opiacés recouvrent un grand nombre de composés, tous remarquable par la puissance de leurs actions pharmacologiques.

1.2.1.1. L'héroïne et les autres opiacés utilisés (18) (21) (22)

La « toxicomanie » aux opiacés en France est un problème encore bien présent puisqu'elle concernait 100 000 à 150 000 personnes en 2008. Le niveau d'expérimentation (usage au moins une fois dans sa vie) de l'héroïne dans la population générale est plutôt faible : moins de 1%. Cependant, la consommation d'héroïne reste la principale consommation de substance illégale problématique en France bien que cette consommation semble s'être stabilisée ces dernières années.

Les opiacés sont des dérivés de l'opium extrait de la capsule de pavot, *Papaver somniferum var album*, de la famille des Papaveracées.

Figure 5 : Papaver somniferum L. *(19)*

L'héroïne ou diacétylmorphine, est aujourd'hui considérée comme un produit illicite, ainsi sa fabrication, sa vente et sa consommation sont interdites. C'est le principal dérivé morphinique utilisé par les toxicomanes en France.

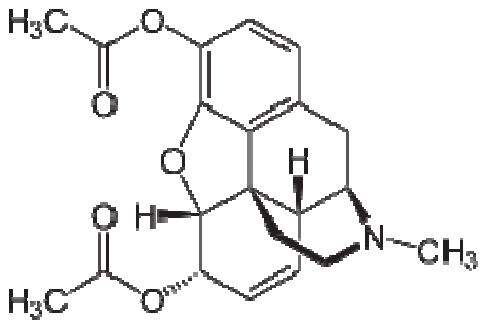

Figure 6 : Formule chimique de la diacétylmorphine. (20)

L'héroïne se présente sous forme d'une poudre soluble. Elle peut être inhalée directement par voie nasale (« sniff »), fumée (« chasser le dragon ») ou encore injectée après avoir été solubilisée dans l'eau et filtrée à l'aide d'un coton.

Les effets pharmacologiques des opiacés sont multiples : effet dépresseur du système nerveux central, effet antalgique, effet hypnotique, effet anxiolytique, effet euphorisant et désinhibiteur.

Au début des années 70, l'héroïne est une préparation homogène, coûteuse appelée « la blanche ». Puis rapidement une préparation plus foncée, plus compacte moins chère et moins dosée est apparue, le « brown ». Aujourd'hui l'héroïne se vend sous les deux appellations, largement coupée d'excipients actifs ou non. Les doses vendues sont incertaines et varient du simple au décuple. Ainsi des accidents de surdosages sont fréquemment observés. Les doses utilisées sont de l'ordre de un gramme par jour, voire plus.

Il existe d'autres opiacés illicites. Par exemple l'opium, principalement fumé et utilisé au début du XXème siècle pour ses vertus thérapeutiques antalgiques, digestives et autres, ou encore la morphine, premier opiacé injecté. Aujourd'hui l'héroïne, la codéine, le dextropropoxyphène, le sulfate de morphine voire les médicaments substitutifs détournés de leur usage sont des opiacés utilisés par les toxicomanes.

La prise chronique d'opiacés engendre un certain nombre de signes recherchés ou non par le consommateur.

1.2.1.2. Le parcours du consommateur d'opiacés (18) (23) (24)

Depuis longtemps, on a décrit les différentes phases par lesquelles passe l'usager d'opiacés. Nous retrouvons toujours trois étapes, de la première rencontre avec la substance aux tentatives, parfois désespérées pour s'en extraire.

La lune de miel.

C'est la phase de découverte des effets des opiacés. L'usager connaît alors un bien-être intérieur incomparable. Ce « flash » est bien souvent vécu par le sujet comme une véritable révélation. Le sujet se libère de toutes les tensions internes et externes sous l'effet immédiat du produit. Le toxicomane prend donc la drogue pour le plaisir et contrôle sa prise mais la tolérance apparaît ; il est obligé d'augmenter les doses pour avoir les mêmes effets. C'est pendant cette phase qu'apparaît aussi la dépendance psychique même si le toxicomane ne s'en rend pas toujours compte. Il se met à centrer son psychisme, ses actions voire ses relations autour de l'opiacé. Cette phase peut être plus ou moins longue. La survenue du premier état de manque physique signe généralement la fin de la lune de miel.

La phase de tentative de gestion de la dépendance.

Tout usager se sent pendant un certains temps plus fort que la drogue et capable de reprendre le contrôle de sa consommation. Pendant cette phase l'usager prend toujours la drogue pour le plaisir mais aussi par besoin. Il a besoin de la drogue pour supprimer son état de manque physique. Après la lune de miel, après les premières sensations de manque, débute la phase de tentative de gestion de la dépendance.

La lune de « fiel ».

C'est une phase où la répétition des sevrages et des rechutes conduit à l'épuisement du patient. Pendant cette phase le sujet est confronté à son impuissance face au produit et à son incapacité à quitter l'univers de la drogue. C'est la période de « galère » qui va durer plus ou moins longtemps. La consommation n'apporte plus de plaisir, le but de la prise d'opiacés est de ne plus être en manque par tous les moyens. C'est pendant cette phase que les traitements de substitution sont utiles et permettent de réduire les conséquences délétères de la

consommation d'opiacés. Bien qu'impressionnant le syndrome de manque n'est pas une urgence, même si le sujet semble alarmé. Il est résolutif et sans séquelles.

Chronologiquement, les signes cliniques du syndrome de manque apparaissent:

- 6 à 8 heures après la dernière prise, les premiers signes commencent à apparaître : un larmoiement, une rhinorrhée sonore et des bâillements incoercibles.
- Après 14 heures environ, des signes neurovégétatifs comme la mydriase, les frissons ou l'horripilation cutanée apparaissent ainsi qu'un tremblement avec une agitation anxieuse et une irritabilité croissante.
- Après 24 à 48 heures, de nombreux signes digestifs s'ajoutent : nausées, vomissements, diarrhée motrice ainsi que des spasmes abdominaux douloureux, des crampes des membres inférieurs et des lombalgies. A ce stade, une hyperthermie, une hypertension artérielle et une tachycardie sont souvent associées. De plus l'angoisse du patient est exacerbée et le contact est difficile.
- A partir du 3^{éme} jour, les signes disparaissent progressivement.
- Ce n'est qu'à partir des 6 ^{éme}-8 ^{ème} jour que le patient retrouve un sommeil physiologique et un statut algique proche de l'état antérieur. (18)

Les questions se posent alors : que deviennent les usagers dépendants aux opiacés ? Combien arrivent-t-ils à se sortir de cet engrenage ?

Aujourd'hui, on sait que le processus est long et difficile. Le passage à d'autres addictions, l'entrée dans une pathologie mentale, chronique etc… ne sont pas rares. Cependant, l'apparition des traitements de substitution a amélioré sensiblement la qualité de vie des usagers. La politique de réduction des risques et le développement des TSO ont apporté de meilleures conditions pour contribuer à une abstinence dans un contexte de vie satisfaisant même si tous les usagers n'y parviennent pas.

1.2.1.3. Les complications liées à la dépendance aux opiacés

L'usage de l'héroïne induit de nombreuses complications. D'une part, il existe des complications physiques qui sont surtout dues à l'origine et au mode de consommation de la drogue. D'autre part, les complications psychiques sont présentes, et sont évidemment dues aux propriétés pharmacologiques de la drogue. Mais il existe aussi les complications obstétricales ainsi que les complications sociales qui ne sont pas à négliger.

1.2.1.3.1. Complications physiques (1) (25)

Les trois principales complications physiques liées à cette drogue sont, les complications infectieuses, les complications relatives aux substances de coupe et les complications somatiques.

Les complications infectieuses.

Les usagers de drogues par voie intraveineuse sont très exposés au risque de contamination par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), par le virus de l'hépatite C (VHC), par le virus de l'hépatite B (VHB), d'où la politique de réduction des risques développée depuis plus de 10 ans en France. Si l'on ajoute à cela la désocialisation, la marginalisation, la malnutrition et l'immunodépression dont les toxicomanes souffrent, on comprend bien l'aggravation de ce risque chez cette population.

De plus, les abcès souvent présents au site d'injection sont dûs à des staphylocoques, des streptocoques, des bactéries anaérobies et des bacilles Gram négatif d'origine entérique ou hydrique. Ils peuvent évoluer rapidement vers des thrombophlébites ou encore des fasciites nécrosantes.

En ce qui concerne les infections systémiques, l'endocardite à staphylocoque doré, à streptocoques, à levures (*Candida albicans*) ou encore les infections pulmonaires comme la tuberculose à souches multi-résistantes, les infections cérébrales, méningées, ostéoarticulaires, dentaires, la gale ou encore les MST sont souvent observées.

Complications relatives aux substances de coupe.

L'héroïne n'est jamais pure, elle est diluée par des substances qui peuvent être très différentes les unes des autres. D'une part les substances inertes telles que le talc, l'amidon, le plâtre, la cellulose sont susceptibles d'entrainer des granulomes ou des embolies notamment pulmonaires. D'autre part des substances pharmacologiquement actives, donc toxiques comme par exemple la strychnine, la quinine, la quinidine, des métaux lourds ou d'autres stimulants sont également retrouvés.

Complications somatiques.

Ce type de complication est lié à de nombreux paramètres, notamment la voie d'administration de la drogue, l'association de celle-ci à d'autres produits ou encore l'accoutumance et la marginalisation de l'usager.

Les complications somatiques les plus souvent rencontrées sont ;

- Les nausées et les vomissements qui disparaissent avec l'accoutumance.
- La dépression centrale avec troubles de la conscience (et risque d'inhalation de liquide gastrique), l'hypothermie, l'ataxie, le myosis.
- Les troubles du péristaltisme gastro-intestinal (constipation) et l'hyperpression biliaire (coliques hépatiques).
- Les complications respiratoires souvent aggravées par le tabagisme (réduction de la sensibilité des centres respiratoires à la teneur en gaz carbonique du sang).
- Une aménorrhée et des troubles endocriniens.
- De rares complications cardiaques, de rares dilatations vasculaires (hypotension orthostatique).
- De rares syndromes néphrotiques.
- De rares hépatites cytolytiques.
- A forte dose, des convulsions notamment en cas d'antécédents d'épilepsie.
- Une hypersensibilité avec risque de manifestations allergiques.
- Des thrombophlébites aux sites d'injection.
- Une malnutrition et une déshydratation par action centrale sur les centres de la satiété et de la soif.
- Une évolution des altérations organiques diverses car l'héroïne provoque une analgésie deux fois plus puissante que celle de la morphine d'où une aggravation des caries, abcès dentaires, infections…

Le surdosage.

On parle aussi d'overdose ou d'intoxication aiguë aux opiacés. L'overdose est une urgence car elle engage le pronostic vital. Dans cette situation, les premiers gestes de secours tels que dégager les voies respiratoires, placer le sujet en position latérale de sécurité et prévenir le

SAMU sont importants pour mettre en place rapidement une réanimation et une surveillance adaptée.

Différents signes cliniques apparaissent avec l'overdose :

- La dépression respiratoire avec une bradypnée pouvant aboutir à l'arrêt respiratoire.
- Les troubles de la conscience, pouvant aller de l'obnubilation jusqu'au coma profond.
- Le myosis serré bilatéral.
- Les troubles cardiovasculaires, l'apparition d'un collapsus est un signe de gravité.
- D'autres signes comme l'hypothermie, la fièvre, une rhabdmyolyse, un œdème pulmonaire lésionnel ou encore une pneumopathie d'inhalation peuvent apparaitre.

Le traitement du surdosage aux opiacés repose sur la nalaxone NARCAN®, antagoniste morphinique pur. Ce traitement se fait sous surveillance en milieu hospitalier, à proximité d'une unité de soins intensifs.

1.2.1.3.2. Complications psychiques (26)

De la prise d'héroïne résultent de nombreuses complications psychiques, comme des complications psychiatriques, ainsi qu'un phénomène de dépendance.

Complications psychiatriques.

De nombreux patients toxicomanes présentent des troubles de la personnalité ainsi qu'une immaturité. Il est difficile de dire si la consommation de la drogue est une cause ou bien une conséquence des troubles psychiatriques.

Il existe plusieurs types de troubles psychiatriques chez le toxicomane :

- Les troubles de l'humeur qui sont cinq fois plus présents chez le toxicomane que dans la population générale.
- Les troubles anxieux qui sont trois fois plus fréquents que dans la population générale, sont souvent révélés par le sevrage.
- La psychose, notamment schizophrénique : les schizophrènes ont souvent recours aux drogues pour atténuer les symptômes psychotiques.
- Les troubles du sommeil.

Dépendance.

La dépendance se manifeste par le « craving », comportement compulsif de recherche de la drogue. Il peut donc engendrer de nombreux épisodes d'agressivité pouvant aller jusqu'au délit (vol, agression…)

Lors de l'arrêt de la consommation d'héroïne survient aussi le syndrome de manque ou sevrage décrit auparavant.

1.2.1.3.3. Complications obstétricales (1)

La prise chronique d'héroïne chez la femme enceinte expose le nouveau-né à de nombreux risques :

- une prématurité (naissance entre 22 et 37 semaines d'aménorrhée),
- un retard de croissance intra-utérin,
- une mort fœtale in utéro,
- un syndrome de sevrage : celui-ci apparait quelques jours après l'accouchement et engendre des trémulations, une insomnie, de la fièvre, une hyperréflexivité ; une diarrhée, des vomissements, une rhinorrhée et une détresse respiratoire. Le nouveau né doit alors être pris en charge par un service de néonatalogie pour surveiller et traiter ce syndrome de manque.

1.2.1.3.4. Complications sociales (1) (25)

Le toxicomane est souvent en difficulté sociale notamment dans sa vie professionnelle mais aussi familiale. Cependant certains héroïnomanes sont parfaitement intégrés socialement, ils ont un travail et l'entourage n'a aucune idée de l'intoxication.

Plusieurs complications sociales sont fréquentes chez le toxicomane à l'héroïne :

- la précarité, moins fréquente qu'avant, même si de nombreux patients sont en difficulté : sans logement, sans revenu et sans couverture sociale,
- l'activité professionnelle est souvent absente,

- la délinquance est malheureusement fréquente chez le toxicomane car la drogue coûte cher et ce dernier est capable de tout pour se procurer l'argent indispensable à l'achat d'héroïne.

1.2.2. Description du système opioïde

1.2.2.1. Généralités sur le système opioïde (27) (28)

Depuis l'antiquité, les hommes connaissent les propriétés thérapeutiques de l'opium extrait des capsules du pavot à opium *Papaver somniferum* variété *album*. En effet, l'opium est utilisé depuis longtemps pour combattre la toux, les diarrhées et bien sûr la douleur. C'est en 1805 qu'un pharmacien allemand nommé Sertürner, découvre que la morphine est un alcaloïde. La morphine a ainsi été le premier alcaloïde isolé du règne végétal. Cependant, outre son implication dans la perception de la douleur, la morphine s'avère être une molécule à fort pouvoir toxicomanogène entraînant donc une tolérance et une dépendance.

Il est nécessaire de différencier les termes opiacé et opioïde. Les opiacés correspondent aux substances dérivées de l'opium, ce sont donc des substances naturelles. Alors que les opioïdes regroupent toutes les substances capables de se lier aux récepteurs des opiacés, ceux-ci peuvent donc être agonistes ou antagonistes et naturels ou synthétiques.

Le système opioïde est constitué de récepteurs présents presque partout dans le corps et surtout au niveau du cerveau et de leurs ligands qui sont de deux types : les opioïdes endogènes d'une part et les opioïdes exogènes d'autre part comme la morphine par exemple. Les peptides opioïdes et leurs récepteurs sont impliqués dans le contrôle de nombreuses fonctions physiologiques telles que la transmission du message nociceptif, le contrôle des systèmes cardiovasculaires ou respiratoires ou encore le tractus intestinal.

1.2.2.2. Les récepteurs opioïdes (27) (28)

Tous les récepteurs morphiniques ou opioïdes sont des récepteurs heptahélicoïdaux, couplés aux protéines Gi/Go.

On distingue trois récepteurs principaux clonés dans les années 1990 : les récepteurs mu μ (ou MOR pour mu opioid receptor), kappa κ (KOR), et delta δ (DOR). Le récepteur ORL-1 s'ajoute à cette liste. Il existerait d'autres récepteurs (epsilon ε, lambda ζ) qui n'ont pas encore été séquencés et clonés. Les structures primaires des récepteurs μ, κ et δ sont identiques à 65 à 70 % avec une forte analogie au niveau des domaines transmembranaires où se situe le site de liaison.

Ils sont très largement distribués notamment au niveau du système nerveux central mais aussi au niveau des structures limbiques, des noyaux thalamiques et au niveau intestinal. Il existerait des sous-types pour ces récepteurs : deux sous-types μ_1 et μ_2 pour le récepteur μ et δ_1 et δ_2 pour le récepteur δ ainsi que trois sous-types κ_1, κ_2 et κ_3 présents dans différentes espèces animales pour le récepteur κ.

Les récepteurs opioïdes sont le plus souvent localisés au niveau des terminaisons post synaptiques et leur activation provoque des réponses intracellulaires communes par couplage avec les protéines Gi. Ce couplage entraîne une inhibition de l'adénylate cyclase menant à une ouverture des canaux potassiques, ensuite, l'hyperpolarisation due aux courants potassiques provoque une diminution des potentiels d'actions engendrés par les médiateurs excitateurs.

Si les récepteurs opioïdes sont localisés au niveau présynaptique, l'activation des protéines Gi peut engendrer par fermeture des canaux calciques une diminution de la sécrétion des neuromédiateurs.

Ces mécanismes peuvent expliquer le blocage des messages douloureux transmis par les fibres sensitives nociceptives.

1.2.2.3. Les opioïdes exogènes et endogènes (27 (28)

Il existe plusieurs types d'opioïdes ; les endogènes et les exogènes naturels ou de synthèse. Les opioïdes sont des neuromodulateurs, c'est-à-dire que ce sont des neurotransmetteurs classiques qui modulent l'activité des terminaisons post synaptiques.

Les opioïdes endogènes.

Les opioïdes endogènes ont pour caractéristique principale d'être des peptides neurotransmetteurs. Ils peuvent être appelés endomorphines, morphines endogènes ou neuropeptides opioïdes et sont présents dans notre organisme à l'état naturel au niveau du cerveau ou encore du tube digestif. Ils possèdent tous la propriété d'être agonistes vis-à-vis des récepteurs opioïdes. Ce sont des chaînes peptidiques synthétisées par les neurones et stockées dans les vésicules synaptiques. Ils permettent la transmission nerveuse entre la paroi intestinale, la moelle épinière et le système limbique.

En 1975, les enképhalines ont été les deux premiers pentapeptides à être isolés et caractérisés au niveau cerveau de porc : il s'agit de la leucine-enképhaline (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu) et de la méthionine-enképhaline (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met) qui sont considérées comme sélectives du récepteur δ. Ces deux enképhalines sont impliquées dans la transmission du signal nociceptif, elles interviennent donc dans les processus d'analgésie et sont rapidement dégradées par les peptidases. Plusieurs autres peptides endogènes à activité opioïde ont été caractérisés les années suivantes.

L'année suivante, des peptides plus longs, appelés les endorphines ont été isolés. La β-endorphine par exemple est une version allongée de la met-enképhaline. Les endorphines ont aussi un rôle dans le traitement de l'information nociceptive et sont capables de se lier à tous les récepteurs opioïdes.

Ensuite, ont été découvertes les néoendorphines et les dynorphines qui sont des versions allongées de la leu-enképhaline.

Chacune de ces trois familles provient de trois précurseurs codés par des gènes différents. En effet, la proenképhaline A est le précurseur de la Met-enképhaline, la prodynorphine ou proenképhaline B est le précurseur de la Leu-enképhaline ainsi que des néoendorphines et la pro-opiomélanocortine (POMC) est le précurseur de la β-endorphine.

Plus récemment, deux tétrapeptides, l'endorphine-1 et -2 ont été isolés, leur précurseur n'est pas identifié pour l'instant. Elles possèdent une forte affinité pour les récepteurs μ par rapport aux deux autres récepteurs principaux. Elles semblent réguler des fonctions centrales mais aussi le système cardiovasculaire, le système respiratoire et le tractus gastrointestinal.

Enfin en 1995 la nociceptine ou orphanine a été découverte. Elle ne se lie qu'aux récepteurs ORL-1. Son rôle semble être prépondérant au niveau du contrôle des mécanismes cognitifs.

Les opioïdes exogènes.

Il existe des ligands exogènes opioïdes qui sont dits naturels ; extraits du Pavot à opium (morphine, codéine) et des opioïdes dits de synthèse (tramadol, dextropropoxyphène). Ces opioïdes exogènes ne sont pas tous agonistes des récepteurs opioïdes. On distingue alors les agonistes partiels des récepteurs opioïdes et les antagonistes.

Les opioïdes exogènes naturels appartiennent à différentes classes chimiques d'alcaloïdes, ces molécules sont très peu sélectives d'un récepteur. On connait bien sûr les opiacés mais il existe d'autres familles comme les oripavines, les morphinanes, les benzomarphanes, les phényl-4-pipéridines et les diphényl-propylamines.

La synthèse d'analogues des ligands endogènes a été faite dans le but d'obtenir d'une part des peptides plus résistants à l'attaque des enzymes et d'autre part des peptides plus sélectifs des récepteurs.

1.2.2.4. Les effets induits par les agonistes, les antagonistes et les agonistes-antagonistes aux opioïdes (27) (28)

Les substances opioïdes selon qu'elles sont agonistes ou antagonistes induisent des effets différents :

- les agonistes (par exemple les peptides endogènes ou exogènes) se fixent sur les récepteurs opioïdes et produisent des effets pharmacologiques tels que l'analgésie, la dépression respiratoire, la suppression de la toux, le vomissement ou la constipation,
- les antagonistes (comme la naloxone ou naltrexone) bloquent les effets agonistes en saturant les récepteurs opioïdes sans provoquer de réponses pharmacologiques,
- les agonistes antagonistes (comme la pentazocine ou la buprénorphine) agissent comme des agonistes ou des antagonistes suivant le type de récepteur sur lequel ils se fixent. D'un côté ils entrent en compétition avec les ligands endogènes (effet antagoniste), de l'autre ils stimulent les récepteurs avec une réponse moindre par rapport aux agonistes endogènes (effet agoniste).

Effets induits par les agonistes.

Ces effets sont nombreux, ils peuvent être centraux ou périphériques. L'agoniste le plus connu est la morphine mais il en existe bien d'autres.

D'abord, en ce qui concerne les effets centraux, les substances opioïdes peuvent exercer des effets dépresseurs (l'analgésie, la sédation, la dépression respiratoire, la supression de la toux) ou excitateurs (une levée d'inhibition, des hallucinations, des convulsions, un myosis, les vomissements). L'analgésie est surement l'effet le plus utilisé en thérapeutique et la morphine reste la molécule la plus efficace dans la suppression de la douleur. Les opioïdes inhibent le fonctionnement des neurones qui relaient l'information douloureuse. Ils ont donc une importante activité analgésique et sont utilisés dans le contrôle de la douleur. La morphine, l'hydromorphone, l'oxycodone, ou encore tramadol sont des agonistes opioïdes utilisés pour leur activité analgésique. Un autre effet recherché des opioïdes est la dépression des centres de la toux, la codéine et la pholcodine sont des antitussifs utilisés à des doses qui n'entrainent pas d'effets analgésiques. La dépression respiratoire est l'effet secondaire indésirable majeur des opioïdes utilisés en thérapeutique, il est induit par une réduction de la réponse des centres respiratoires au niveau du tronc cérébral. La nausée et les vomissements font aussi partis des effets secondaires indésirables des agonistes. Ils ont aussi un effet sur la pupille (myosis par contraction de la pupille), sur la libération des hormones hypophysaires (avec une diminution de la sécrétion de l'hormone lutéinisante et une augmentation de celle de la prolactine), sur le système cardiovasculaire (dilatation artérielle et veineuse). En ce qui concerne l'action des opioïdes au niveau de la mémoire et de la motricité, des études sont en cours pour prouver et expliquer ce type d'action.

Ensuite, pour les effets périphériques, les plus importants sont les effets gastro-intestinaux tels qu'une diminution du péristaltisme du côlon et une diminution de la sécrétion d'HCl au niveau de l'estomac. Ainsi le lopéramide et le diphénoxylate sont utilisés comme antidiarrhéiques sans effets analgésiques ni respiratoires aux doses utilisées.

Enfin l'administration chronique d'agonistes opioïdes comme la morphine provoque l'apparition d'une tolérance et d'une dépendance physique et psychique. Certains phénomènes de dépendance aux opiacés peuvent être expliqués grâce au système opioïde. La consommation régulière d'opiacés engendre une saturation des récepteurs opioïdes et donc un arrêt de production des agonistes naturels.

Effets induits par les antagonistes.

Les antagonistes sont peu sélectifs des récepteurs opioïdes, ils se lient aux récepteurs au niveau des mêmes sites de liaison que les agonistes. Il s'agit donc d'un antagonisme compétitif. Il existe deux antagonistes des récepteurs opioïdes, la naloxone utilisée comme antidote pour traiter les intoxications aigues induites par les opiacés et la naltrexone indiquée dans le traitement de soutien après cure de sevrage chez le toxicomane aux opioïdes.

Effets induits par les agonistes-antagonistes.

Aussi appelés agonistes partiels, ils ont des effets semblables à ceux des agonistes (analgésie, dépression respiratoire…) mais ils ne provoquent pas de phénomènes de dépendance. Des recherches ont été effectuées sur ce profil pharmacologique afin de synthétiser de nouveaux analgésiques avec moins d'effets secondaires indésirables, mais leur usage est limité car ils entrainent des hallucinations et des dysphories. La pentazocine (benzomorphane), le butorphanol (morphinane) ou encore la buprénorphine sont utilisés comme analgésiques et ont peu d'effets secondaires indésirables.

1.2.3. Particularités de l'addiction aux opiacés

1.2.3.1. Le profil pharmaco-clinique des opiacés (23) (29)

Le profil pharmaco-clinique est un modèle commun à toutes les substances psychoactives, qui permet de caractériser, les effets en particulier négatifs sur la santé de chacune d'entre elles selon trois axes :

- la toxicité somatique de cette substance, c'est-à-dire sa capacité à provoquer des atteintes cellulaires,
- le pouvoir de modification psychique, c'est-à-dire la faculté de la substance à perturber les perceptions, l'humeur, la motivation,
- la capacité de la substance à créer une dépendance.

On remarque que sur ce modèle les opiacés ont un profil bien particulier :

- leur toxicité cellulaire est nulle ou très faible même à de très hautes concentrations,

- leur potentiel de modification psychique est au contraire parmi les plus élevés. Ils sont d'un côté sédatifs et narcotiques, antalgiques et anxiolytiques, sans pour autant avoir d'effets hallucinatoires ni de désinhibition,
- leur potentiel addictif est le plus élevé parmi les substances connues (son niveau est comparable à celui du tabac). Ce point constitue le danger principal des opioïdes.

Ce profil pharmaco-clinique des opiacés permet de comprendre leurs effets nocifs ainsi que les deux principales complications de cette addiction : la dépendance « totale » ainsi que l'overdose mortelle.

Il faut ajouter que toutes ces complications sont bien évidemment conditionnées par le produit utilisé, les facteurs de vulnérabilité de l'usager et ses modes de consommations.

1.2.3.2. Les spécificités de la dépendance aux opiacés (23) (29)

L'addiction aux opiacés réunit malheureusement tous les éléments neurobiologiques constitutifs de la dépendance, d'où son potentiel addictif fort. C'est une dépendance que l'on peut qualifier de complète c'est-à-dire qu'elle est à la fois physique et psychique.

Elle répond à tous les critères de la définition fixée par l'OMS c'est-à-dire tolérance, dépendance psychique et dépendance physique. Elle réunit aussi tous les critères de la définition du DSM-IV définissant la dépendance à une substance : c'est-à-dire tolérance, manifestations de sevrage, ainsi que toute forme de conséquences psycho-comportementales et sociales de la perte du contrôle de la consommation.

L'addiction aux opiacés est sans doute le modèle le plus accompli de la dépendance dans toutes ses conséquences.

1.2.3.3. Dangerosité des opiacés le rapport Roques (23) (29)

En 1998, Bernard Roques, professeur français membre de l'académie des sciences, présente une approche globale considérant à la fois les propriétés pharmacologiques des produits psychoactifs, les problèmes et risques sanitaires et sociaux liés à la consommation de ces produits.

Un tableau permet de résumer cette classification :

	Dépendance physique	Dépendance psychique	Neurotoxicité	Toxicité générale	Dangerosité sociale	Traitements substitutifs ou autres
Héroïne	Très forte	Très forte	Faible	Forte	Très forte	Oui
Cocaïne	Faible	Forte mais intermittente	Forte	Forte	Très forte	Oui
MDMA ectasy	Très faible	?	Très forte	Eventuellement très forte	Faible (?)	Non
Psychostimulants	Faible	Moyenne	Forte	Forte	Faibles (exceptions possibles)	Non
Alcool	Très forte	Très forte	Forte	Forte	Forte	Oui
Benzodiazépines	Moyenne	Forte	0	Très faible	faible	Non (recherche)
Cannabis	Faible	Faible	0	Très faible	Faible	Non
Tabac	Forte	Très forte	0	Très forte	0	Oui

Tableau 1 : Dangerosité des drogues. (30)

Ce tableau nous montre donc à travers l'exemple de l'héroïne que les opiacés sont comptés parmi les drogues les plus dangereuses sur le plan de la dépendance, de la toxicité générale et de la dangerosité sociale.

1.3. La substitution

Le traitement de substitution aux opiacés repose sur des médicaments opiacés qui se substituent à la drogue mais aussi sur un suivi éducatif, psychologique et social. En effet les meilleurs résultats sont obtenus en associant substitution pharmacologique, psychothérapie, thérapie familiale et travail d'insertion. La prise en charge a lieu soit en milieu ambulatoire soit en milieu hospitalier, car elle est longue et en cas d'échec les risques de rechute et

d'isolement existent. La lutte contre les symptômes de sevrage est toujours difficile, tous n'arriveront pas à une abstention définitive des opiacés.

1.3.1. Histoire du système français face aux traitements de substitution (11) (31)

Aujourd'hui en France il existe deux médicaments ayant l'AMM pour le « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ». Ces deux molécules sont la buprénorphine haut dosage (SUBUTEX® et ses génériques) et le chlorhydrate de méthadone, (METHADONE®).

Nous allons voir pourquoi la France a été l'un des pays de l'Union Européenne à avoir introduit le plus tardivement ces médicaments de substitution aux opiacés (MSO) et quand ils sont apparus sur le marché du médicament français.

1.3.1.1. Une politique de réduction des risques (31) (32) (33) (34)

Dès l'année 1963, Vincent Dole et Mary Nyswander sont les premiers à développer l'idée de la substitution par la méthadone comme traitement de maintenance de l'héroïnomanie. Ils envisagent cette maladie comme une véritable maladie métabolique chronique.

La méthadone a été introduite en France en 1973, mais elle n'a été enregistrée comme médicament avec une AMM qu'en 1995 et mise à la disposition des patients qu'à la fin des années 1990.

Avant les années 90, la recherche en matière de toxicomanie en France était quasi inexistante. Les débats sur les traitements de substitution ont longtemps divisé les intervenants en toxicomanie. Malgré les nombreuses études qui démontraient les bénéfices de la méthadone, la France n'était pas prête à accepter ces médicaments.

Ce n'est qu'au milieu des années 1990, qu'une politique de réduction des risques a été mise en place à cause notamment de la dissémination du VIH et des hépatites chez les usagers d'opiacés. Ainsi, en 1995 puis en 1996 la méthadone et la buprénorphine haut dosage obtiennent l'AMM pour la substitution aux opiacés. Le développement de ces traitements a

ensuite été particulièrement impressionnant, puisqu'aujourd'hui près de la moitié de la population cible y a accès, ce qui place la France parmi les pays européens où l'accès aux MSO est le meilleur.

Un plan quinquennal 2007-2011 « Addictions » a été mis en place en France par le gouvernement. Ce plan de prise en charge et de prévention des addictions concerne toutes les addictions (médicaments, drogues, alcool, tabac et jeu). Il prévoit entre autre une formation initiale et continue des pharmaciens au repérage et à la prise en charge des addictions, la création de cinquante nouveaux réseaux de santé ville-hôpital, la mise en place de consultations d'addictologie dans les hôpitaux dotés de structures d'urgence, des services d'hospitalisation en addictologie par tranche de 500000 habitants, et des pôles de recherche et de formation en addictologie dans chaque CHU. De plus l'inscription des addictions à la liste des ALD est à l'étude, ceci pour considérer le toxicomane avant tout comme un patient. (34)

1.3.1.2. Apparition de la méthadone (31) (34) (35)

Au niveau mondial, la méthadone est reconnue comme étant le traitement de référence des opio-dépendances.

Le chlorhydrate de méthadone a été synthétisé en Allemagne à la fin des années 1930. Son action analgésique, narcotique et sa longue durée d'action ont montré leur utilité dans le traitement des dépendances aux opiacés au début des années 1960 aux Etats-Unis. C'est un chercheur canadien qui mit en évidence grâce à un programme de traitement par la méthadone en 1963 l'efficacité de ce traitement. C'est à partir de ce moment là que la méthadone connut un fort développement dans différents pays.
En France, la méthadone est apparue en 1995, sous la forme d'un sirop. Depuis 2008 une nouvelle forme est disponible, la forme gélule, mais celle-ci est réservée aux patients stabilisés.

La méthadone, a connu un parcours spécial en France car elle est beaucoup moins accessible que la buprénorphine et donc beaucoup moins prescrite. Cette tendance est inversée dans les autres pays c'est donc une spécificité française.
Grâce à l'OFDT, l'observatoire Français des drogues et des toxicomanies, on peut avoir aujourd'hui des statistiques fiables quant au nombre de patients sous MSO. Ainsi, en 2007, on comptait 3711 patients sous BHD contre 896 sous méthadone. (35)

1.3.1.3. Apparition du Subutex® et ses génériques (31) (36) (37) (38)

Le SUBUTEX®, buprénorphine haut dosage est donc apparu en France quelques mois après la METHADONE®. La différence est que la BHD a été mise à la disposition de la médecine de ville alors que l'initiative des traitements par méthadone a été laissée aux centres spécialisés de soins en toxicomanie (CSST). Fort de cette accessibilité, le SUBUTEX® a connu un développement beaucoup plus fort que la méthadone. En effet il y a environ 8 prescriptions de BHD pour une de méthadone. Cette expansion du BHD par rapport à la méthadone est une exception française car dans le monde c'est la méthadone qui est largement majoritaire.

En mars 2006 a été commercialisé le premier générique du SUBUTEX® en France. C'est Arrow générique qui a obtenu le premier l'AMM. Aujourd'hui, plusieurs laboratoires ont l'AMM pour génériquer le SUBUTEX. Les patients n'étaient en 2010 que 30% à accepter le générique de la BHD d'après un compte rendu de la commission nationale de pharmacovigilance de l'AFFSAPS.

1.3.2. Généralités sur les traitements de substitution

1.3.2.1. Qu'est ce qu'un traitement de substitution ?

1.3.2.1.1. Définition d'un traitement de substitution (11) (39)

Les médicaments de substitution agissent sur les conséquences de la dépendance. Il s'agit de remplacer la substance dont le patient est dépendant par une autre substance moins dangereuse. La substance prescrite a donc une fonction de substitution au sens propre du terme.

Le but premier d'un traitement de substitution aux opiacés est de trouver un produit qui limite les signes physiques et comportementaux du manque sans entrainer l'escalade des doses et des fréquences de consommations propres aux substances opiacées. L'intérêt est de réduire les risques et les dommages liés à l'usage.

Le traitement de substitution doit donc appartenir à la même classe pharmacologique que les opiacés tout en ayant un profil pharmacologique différent.

Bien sûr pour être efficace, les médicaments de substitution doivent être associés à une prise en charge globale du patient, c'est-à-dire un accompagnement médico-psychologique et social.

En résumé :

Drogue	Médicament
Illégal	Légal
Cher	Remboursé par la sécurité sociale
Frelaté	Pur
Injectable	Oral
Flash	Absorption lente
Défonce	Suppression du manque
Multiprise	Une prise

Tableau 2 : Substitution et remplacement. (40)

1.3.2.1.2. Délai d'action, intensité des effets, durée d'action d'un médicament de substitution aux opiacés (39) (40)

D'abord en ce qui concerne le délai d'action, le but est d'avoir un délai d'action plus long que celui de la drogue. Dans l'addiction aux opiacés, c'est l'effet immédiat qui est recherché et souvent le mode de prise intraveineuse s'inscrit comme un rituel. Le « produit idéal » se doit donc d'avoir un délai d'action long pour dissocier le geste de la prise et la sensation opiacée.

Ensuite en ce qui concerne l'intensité des effets, le but du médicament de substitution est d'avoir des effets progressifs et faibles sur le long terme. C'est tout le contraire de l'héroïne qui entraîne le « flash » tant attendu par le consommateur. La recherche compulsive de ce changement brusque d'état gêne le consommateur dans ses activités professionnelles, familiales…Le produit de substitution permet un degré d'imprégnation faible et permanent sans effet sur la vigilance et bénéfique sur la conduite générale du patient.

Enfin la durée d'action est un point important. Les drogues opiacées sont connues pour avoir un effet bref, le manque survient d'ailleurs quelques heures après la dernière prise. A cause de cette cinétique, l'usager chronique connaît des sensations de sevrage plusieurs fois par jour

qui le poussent à renouveler ses prises de drogues. Le substitut idéal doit donc avoir une durée d'action longue afin de réduire les nombre de prises quotidiennes. Aujourd'hui dans l'idéal, la méthadone et le BHD ne doivent être administrés qu'une fois par jour.

Le produit de substitution idéal a donc plusieurs caractéristiques :

- une demi-vie longue,
- l'absence d'effet flash,
- une prise orale et non injectable,
- peu de tolérance,
- peu d'effet euphorique à dose thérapeutique,
- une sécurité d'emploi,
- peu d'effets secondaires.

Il permet de libérer le sujet de ce lien pathologique qui le lie à la substance.

1.3.2.1.3. Le traitement de substitution en pratique (39) (40) (41) (42)

En pratique on distingue 4 phases dans la mise en place d'un traitement de substitution.

- La décision de débuter un traitement de substitution.
  Après plusieurs entretiens qui vont aboutir à un diagnostic clinique et qui vont préciser la nature des comportements addictifs, le patient va accepter la substitution. Il faudra plus ou moins de temps au patient pour accepter cette démarche. Il se trouve dans le schéma de Prochaska au stade de préparation.

- La phase d'initiation.
  Le patient est alors informé du cadre de soin et va commencer la substitution après la dernière prise d'opiacé dès que les premiers signes du manque se font ressentir. Le dosage ne doit alors pas trop être élevé pour éviter les effets secondaires mais pas trop faible non plus à cause du risque de rechute.

	Méthadone	BHD
Dose initiale	**10 à 40mg/ j**	**4 à 8 mg/j**
Paliers	**5 à 10 mg tous les 1 à 3 jours en fonction de la clinique**	**1 à 2 mg tous les 1à 3 jours en fonction de la clinique**
Prise	**Quotidienne orale**	**Quotidienne sublinguale**
Délai	**4h après la dernière prise d'opiacé**	**24h après la dernière prise d'opiacé**

Tableau 3 : Mise en place d'un traitement par MSO.

- La phase de stabilisation.
  C'est une phase où il faut être vigilant en ce qui concerne la prise d'autres psychotropes et de substances illicites.
  Il faudra aussi surveiller le risque du passage IV. Il faut être conscient du fait qu'un traitement de substitution s'installe dans la durée, de 2 à 10 ans parfois plus.

	Méthadone	BHD
Paliers	**4 à 7 j**	**4 à 7 j**
Variations de doses	**5 à 10 mg**	**1 à 2 mg**
Posologies moyennes	**60 à100mg**	**8 à 16 mg**

Tableau 4 : Phase de stabilisation d'un traitement par MSO

- **La phase d'arrêt.** Une fois la phase de rémission durable et les problèmes associés stabilisés de façon satisfaisante, il pourra être discuté avec le patient des avantages et des inconvénients de l'arrêt du traitement. Une erreur fréquente est d'arrêter prématurément le traitement. La décision doit venir du patient, l'arrêt est toujours lent et progressif et doit tenir compte du contexte social, familial, somatique et psychologique du patient.

1.3.2.2. Les objectifs d'un traitement de substitution (39) (40)

L'objectif premier des TSO est la stabilisation qui consiste en la maitrise de la consommation de la substance. Cette maitrise est parfois aisée, quasi immédiate pour certains patients, alors que pour d'autres elle peut être difficile et beaucoup plus longue. En effet, les objectifs de ce type de traitement varient en fonction de l'individu et de son environnement ainsi qu'en fonction du type d'usage. La stabilisation est un processus qui passe par différentes étapes : le contrôle des fréquences et des quantités, le renoncement aux pratiques risquées voire délinquantes, le renoncement à l'injection, l'éloignement du monde de la drogue et enfin le renoncement à l'état d'ivresse. Chaque patient va franchir ces étapes sans ordre préétabli. Ces objectifs évoluent aussi au cours du traitement. A court terme leur but premier est de soulager l'état de manque en améliorant le comportement mais aussi de stopper la consommation d'opiacés. A moyen terme, ils permettent un suivi plus global en aidant le patient à la réinsertion sociale et familiale et à prendre en charge les comorbidités associées. A long terme, ils permettent d'envisager une abstinence dans la consommation et une stabilité médico-psycho sociale.

D'une manière plus générale ces traitements agissent au niveau médical et au niveau social. D'abord au niveau médical, ils ont pour but de diminuer les douleurs, le syndrome de manque et de supprimer les variations brutales d'humeur. De plus, ils permettent d'éviter la voie injectable et ses risques, de récupérer un état veineux satisfaisant et de limiter les pathologies infectieuses. Il s'agit aussi de rencontrer les soignants et de prendre en compte les pathologies physiques et psychiatriques associées. Un traitement de substitution doit aussi limiter les risques de morbidité (complications infectieuses) ainsi que les risques de mortalité (intoxications aigues) dues à la toxicomanie. Il permet également de prendre en charge les pathologies psychiatriques sous jacentes. Ensuite au niveau social, l'enjeu des TSO est de réussir à s'extraire de la focalisation liée à l'usage et à la recherche de la drogue, d'améliorer la socialisation et de bénéficier d'un soutien médico-social. Il a aussi pour but de faciliter la réinsertion familiale et professionnelle, de limiter la délinquance liée à la recherche de la drogue, d'améliorer la grossesse et d'offrir un meilleur accès aux soins.

1.3.2.3. Bilan sur les traitements de substitution depuis leur apparition (44) (43)

Les traitements de substitution datent de plus de dix ans aujourd'hui et malgré les problèmes de mésusages et de trafic qu'ils peuvent engendrer, leur impact positif sur la santé publique est indéniable.

D'un côté, les traitements de substitution aux opiacés sont accusés pour de nombreuses raisons. En effet, à cause du mésusage ils peuvent générer de nouvelles toxicomanies ou en remplacer d'anciennes. A cause du trafic, certains professionnels de santé sont effrayés à l'idée de prescrire ou délivrer de la méthadone et de la buprénorphine.

D'un autre côté, depuis leur apparition sur le marché, les médicaments de substitution aux opiacés ont révolutionné la prise en charge du patient toxicomane. Alors qu'avant la désintoxication consistait à une abstinence totale en milieu hospitalier et n'avait pratiquement pas de résultats positifs, aujourd'hui grâce la facilité de prescription de la BHD les traitements de substitution sont plus accessibles et permettent à plus de patients de sortir de l'engrenage de la drogue. De plus, en termes de santé publique, il est indéniable que si le traitement est bien suivi, l'impact est positif sur plusieurs points :

- réduction du nombre de décès par overdose (505 décès en 1994 contre 23 en 2005, soit près de 3500 vies sauvées entre 1994 et 2002),
- réduction de la contamination par le VIH (nouveaux cas de sida liés à l'usage de drogues injectable est passé de 36% en 1991 à 12% en 2004),
- possibilité pour les professionnels de santé de prendre en charge une population vis-à-vis de laquelle ils étaient complètement démunis.

De plus, les patients bénéficient d'un meilleur suivi médical et d'une meilleure insertion sociale. On note d'ailleurs une réduction par trois du nombre d'infractions à la législation sur les stupéfiants depuis l'apparition des médicaments de substitution.

Malheureusement, ces médicaments ont vu apparaître des difficultés et des dérives. En effet ce traitement est long, parfois il dure toute une vie d'où un sentiment d'échec des professionnels de santé. De plus, il doit être correctement suivi pour être efficace, les médicaments de substitution ne suffisent pas, beaucoup d'autres paramètres entrent en compte, la toxicomanie est une maladie complexe. L'addiction aux opiacés est de plus en plus envisagée comme une maladie chronique avec un traitement sur la durée. Ce concept doit être

expliqué aux patients et aux professionnels de santé pour une meilleure prise en charge et efficacité des TSO.

1.3.3. Les différents produits utilisés : les médicaments de substitution aux opiacés

Aujourd'hui en France, deux molécules ont l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le traitement de la pharmacodépendance aux opiacés : la méthadone et la buprénorphine haut dosage (BHD). Dans le monde, la molécule de référence pour cette indication est la méthadone, cependant en France c'est la BHD qui est la plus souvent prescrite : il ya environ huit prescriptions de BHD pour une de méthadone. D'autres médicaments ont un potentiel de substitution mais n'ont pas d'AMM pour cette indication comme par exemple la LAAM, le sulfate de morphine ou encore d'autres opiacés.

1.3.3.1. Comparaison Méthadone/Buprénorphine haut dosage [45] [46] [47] [48] [49]

Généralités

	Méthadone	BHD
Spécialité	Méthadone®	Subutex®
Administration	Orale	Sublinguale
Présentation	Sirop unidose prêt à l'emploi : 5mg, 10mg, 20mg, 40mg, 60mg. Gélules (7 gélules par plaquette thermoformée) : 1mg, 5mg, 10 mg, 20mg, 40mg.	Comprimés sublinguaux (7 comprimés par plaquette thermoformée) : 0,4mg, 1mg, 2mg, 4mg, 6mg, 8 mg. Existence de génériques
Indication	Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.	
Statut légal	Stupéfiant	Liste I (prescription et délivrance particulière)

Tableau 5 : Généralités sur les MSO.

Pharmacodynamie

	Méthadone	BHD
Action pharmacologique	Opiacé agoniste mu Comme les autres opiacés, propriétés : • analgésique, • antitussive, • entraîne un syndrome de dépendance, pharmacologique, • propriétés euphorisantes faibles.	Opiacé agoniste mu partiel et antagoniste kappa. Liaison lentement réversible aux récepteurs mu d'où son action dans la substitution. Propriété agoniste partiel donc sécurité d'emploi avec une moindre dépression cardio-vasculaire.

Tableau 6 : Pharmacodynamie des MSO.

Pharmacocinétique

	Méthadone	BHD
Durée d'action	24 heures pas d'effet pic	
Délai d'action	30 min à 1h	
Equivalence	8mg de buprénorphine équivalent à 60 mg de méthadone	
Fixation aux protéines plasmatiques	60 à 90%	Distribution rapide
Biodisponibilité	81-95%	15 à 30 %
Métabolisme	Hépatique Métabolites inactifs	Hépatique, intestinal Métabolites inactifs
Demi-vie	Dose unique : 15H Doses répétées : 25H	2 à 5H
Fixation aux tissus	Poumons, foie, rein, cerveau, cœur, muscle	SNC, poumon, cœur, rein et foie
Elimination dominante	Rénale	Fécale après cycle entérohépatique

Tableau 7 : Pharmacocinétique des MSO.

Contre-indications

Méthadone	**BHD**
Age < 15 ans Insuffisance respiratoire sévère Hypersensibilité à l'un des constituants Syndrome de malabsorption du glucose et du galactose	
Intolérance au fructose, ou déficit en sucrase-iso maltase (sirop) Traitement par un agoniste-antagoniste morphinique	Insuffisance hépatique sévère Intoxication alcoolique aiguë Alcoolisation aigue ou délirium tremens Traitement par méthadone ou analgésique morphinique

Tableau 8 : Contre-indication des MSO.

Mise en garde

Méthadone	**BHD**
Dérivés morphiniques dont l'usage est exclusivement réservé au traitement des pharmacodépendances aux opiacés. Succès du traitement fortement corrélé à la posologie et aux mesures médico-psychologiques et socio-éducatives associées. Hypertrophie prostatique Asthme Insuffisance respiratoire Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Sujet âgé Grossesse Diabète Sportif/Dopage	
Arythmie cardiaque Antécédent familial de mort subite Bradycardie Hypokaliémie Atteinte cardiovasculaire Cardiopathie Insuffisance cardiaque Angor Pathologie coronarienne Insuffisance surrénalienne Hypothyroïdie Epilepsie	Hépatite aigue décrite Dépression respiratoire si association à des benzodiazépines Alcoolisme chronique Anorexie Traumatisme crânien Hypertension intra crânienne Hypotension artérielle Sténose urétrale

Tableau 9 : Mise en garde des MSO.

Précautions d'emploi

Méthadone	**BHD**
Surveillance clinique Surveillance biologique Surveillance psychiatrique Ne pas interrompre brutalement le traitement Risque de syndrome de sevrage Risque de dépendance Respecter les modalités d'administration Respecter la posologie Ne pas injecter	
Risque d'allongement de l'intervalle QT Risque de troubles du rythme Risque de torsades de pointes Surveillance cardiaque	Risque de dépression respiratoire (si injection IV) Surveillance hépatique Risque d'hypotension orthostatique Alcool déconseillé

Tableau 10 : Précaution d'emploi des MSO.

Effets indésirables

	Méthadone	**BHD**
Fréquents	Constipation pendant les 6 premiers mois de traitement Transpiration excessive parfois limitée à la partie supérieure du thorax et à la face Diminution de la libido Insomnie Aménorrhée	Insomnie Céphalées Evanouissement Vertige Hypotension orthostatique Constipation Nausées, vomissements Asthénie Somnolence Sueur
Rares		Hallucinations Dépression respiratoire Réactions d'hypersensibilité (rash, urticaire prurit, bronchospasme…) Elévation des transaminases Hépatites avec ictère d'évolution généralement favorable

Tableau 11 : Effets indésirables des MSO.

Interactions médicamenteuses

- **Contre-indications**

Méthadone		**BHD**	
Morphiniques agonistes-antagonistes : -Buprénorphine -Nalbuphine -Pentazocine	Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage par blocage compétitif des récepteurs	Méthadone Analgésiques morphiniques de palier III	Diminution de l'effet par blocage compétitif des récepteurs avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage
Sultopride	Risque de survenue de torsade de pointes		

Tableau 12 : Contre-indications et MSO.

- **Associations déconseillées**

Méthadone		**BHD**	
Alcool	Majoration de l'effet sédatif Altération de la vigilance	Alcool	Majoration de l'effet sédatif Altération de la vigilance
Naltrexone	Risque d'apparition de syndrome de sevrage par blocage compétitif des récepteurs	Naltrexone	Risque d'apparition de syndrome de sevrage par blocage compétitif des récepteurs
Médicaments torsadogènes (Ex : amiodarone, cisapride, mizolastine …)	Torsade de pointe		

Tableau 13 : Associations déconseillées et MSO.

- **Précaution d'emploi**

Méthadone	
Béta-bloquant dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol) Médicaments bradycardisants Hypokaliémiants	Risque de troubles ventriculaires et de torsades de pointes
Cimétidine (dose sup 800mg/j) Fluvoxamine	Risque de surdosage par augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone
Inducteurs enzymatiques	Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage

Figure 14 : Précaution d'emploi et MSO.

- **A prendre en compte**

Méthadone		**BHD**	
Autres analgésiques morphiniques, barbituriques, benzodiazépines, antitussifs morphine-like, antitussifs morphiniques vrais	Risque majoré de dépression respiratoire	Benzodiazépines	Risque de décès par dépression respiratoire d'origine centrale
		Dépresseurs du SNC	Majoration de la dépression du SNC
Autres médicaments sédatifs	Altération de la vigilance		avec altération de la vigilance
		IMAO	Possible exagération des effets opiacés
		Inhibiteurs du CYP 3A4	Augmentation de l'effet de la BHD
		Inducteurs du CYP 3A4	Diminution de l'effet de la BHD

Figure 15 : Associations à prendre en compte et MSO.

Surdosage

Méthadone	BHD
Agoniste pur donc risque majeur d'overdose Dépression respiratoire allant jusqu'à la mort	Pas de risque d'overdose en monothérapie (sauf si association avec d'autre dépresseurs du SNC comme les benzodiazépines ou l'alcool)

Figure 16 : Surdosage et MSO.

Mésusage

Méthadone	BHD
Injection pour la forme sirop Gélules : gélification rapide au contact de l'eau limitant le risque d'injection intraveineuse	Injection Sniff (plus fréquent) 10 à 15 % des ordonnances

Figure 17 : Mésusage et MSO.

Grossesse et allaitement

Un traitement de substitution peut être mis en place chez la femme enceinte dépendante aux opiacés en évaluant le rapport bénéfice risque pour la mère et pour l'enfant.

	Méthadone	**BHD**
Grossesse	Passage de la barrière placentaire Utilisation de la méthadone possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme Syndrome de sevrage chez le nouveau-né	Passage de la barrière placentaire Administration possible que si nécessaire Surveillance néonatale en raison du risque de dépression respiration et de syndrome de sevrage chez le nouveau-né
Allaitement	Passage dans le lait maternel Généralement déconseillé Allaitement prévient les accidents liés à l'alternance des phases d'intoxication opiacée et de sevrage	Passage dans le lait maternel Réduction de la sécrétion lactée Eviter l'allaitement

Figure 18 : Grossesse et allaitement et MSO

1.3.3.2. Autres traitements n'ayant pas l'AMM pour la substitution (11) (49)

1.3.3.2.1. Le LAAM

Le LAAM ou lévo-alpha-acétyl-méthadol est un agoniste opiacé de synthèse dérivé de la méthadone. Ainsi, grâce à une acétylation de la molécule de méthadone, on est arrivé à synthétiser une substance moins rapidement métabolisée par l'organisme : le LAAM encore surnommé méthadone retard. C'est le principal avantage de cette molécule qui permet au patient de réduire sa prise médicamenteuse à trois par semaine.

Le LAAM fut commercialisé en juillet 1997 dans l'Union Européenne puis en 2000 il a été retiré du marché à cause de troubles cardiaques de type de torsades de pointes observés chez certains patients sous traitement.

1.3.3.2.2. Les sulfates de morphine

Le Moscontin® et le Skénan® sont des sulfates de morphine c'est-à-dire des préparations à base de morphine à longue durée d'action destinées à l'absorption per os. Ces spécialités ont été prescrites en France depuis la fin des années 1980 avant l'apparition de la méthadone et de la BHD bien qu'elles n'aient jamais obtenu l'AMM pour cette indication. Cependant du fait de leur bonne acceptabilité par les patients et de leur volume de prescription, ils ont été autorisés, en concertation avec les médecins conseils de la caisse primaire d'assurance maladie, en cas d'échec des deux autres médicaments ou pour certaines femmes enceintes.

Ce sont des stupéfiants analgésiques opioïdes qui suivent la « règle des 28 jours ». Ils sont prescrits sur ordonnance sécurisée non renouvelable, par tout médecin, pour 7, 14 ou 28 jours. Il est aujourd'hui difficile de connaître le nombre exact de personnes opio-dépendantes soignées avec du sulfate de morphine puisque la plupart des traitements ne sont pas remboursés par la sécurité sociale.

1.3.3.2.3. La SUBOXONE®

La suboxone® est un traitement combiné de la pharmacodépendance aux opiacés : elle associe deux principes actifs, la buprénorphine et la naltrexone. L'objectif de cette molécule est de proposer un médicament avec les mêmes caractéristiques d'efficacité et de tolérance que la buprénorphine seule, avec un potentiel de mésusage moindre. Comme on l'a vu, la buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes mu et un antagoniste des récepteurs kappa. La naltrexone elle est un antagoniste des récepteurs mu. L'association entre un agoniste et un antagoniste des récepteurs mu permet une réduction de mésusage par voie intraveineuse. En effet le produit comprend une concentration de buprénorphine et de naloxone dans un rapport de quatre pour un. Chaque comprimé sublingual de Suboxone® contient suffisamment de naltrexone pour produire un effet antagoniste opiacé en cas de mésusage par voie intraveineuse, sans pour autant que la naltrexone n'interfère avec l'efficacité du médicament lorsqu'il est pris par voie sublinguale.

Le 26 septembre 2006, la commission européenne a délivré une AMM valide dans toute l'union européenne pour ce médicament. La SUBOXONE a actuellement une AMM aux Etats-Unis et en Europe mais pas en France.

1.3.3.2.4. Autres opiacés (codéine, dextropropoxyphène, élixir parégorique, héroïne…)

En effet tous les opiacés présents sur le marché sont susceptibles de faire l'objet d'une demande, et de prescription, certains plus que d'autres.

- Les dérivés codéinés et les antitussifs narcotiques (Néocodion®, Codocontin®, Acedicone ®, Acetylcodone ®, Biocodone® ,Netux®, Dicodin®). Ces médicaments opiacés sont prescrits en principe pour le traitement de la douleur d'intensité moyenne ou comme antitussifs. Leur dispensation par le pharmacien est limitée au conditionnement le plus adapté sauf prescription médicale. Longtemps utilisées pour réduire l'effet de manque, ces médicaments ne remplissent pas les caractéristiques de sécurité et de biodisponibilité des molécules de substitution actuelle. Les ventes de Néocodion ont baissé depuis la mise sur le marché de la méthadone et de la BHD.
- Le dextropropoxyphéne (retiré du marché en 2011): Cette molécule a été abondamment prescrite avant la mise à disposition des traitements de substitution par la méthadone par les médecins généralistes. Mais du fait de sa toxicité aigue en cas de

surdosage ou en cas d'absoprtion avec de l'alcool, ce médicament a été écarté des substituts acceptables.

- L'élixir parégorique : une teinture d'opium à 5% qui a pour indication le traitement pharmacologique du syndrome de sevrage du nourrisson, né de mère dépendante aux opiacés.
- Le Durogésic® : une spécialité indiquée dans le traitement des douleurs chroniques, sous forme de patchs délivrant une dose constante de fentanyl par voie transdermique pendant une durée de 72h. De rares prescriptions associées à de la méthadone ont été signalées.
- Les chlorhydrates de morphine injectables : stupéfiants analgésiques qui ne font pas l'objet de recherches ni d'expérimentation malgré quelques prescriptions exceptionnelles.
- L'héroïne ou diacétyl morphine : un analgésique opiacé qui a l'inconvénient comme la morphine d'avoir une demi-vie courte donc de nécessiter plusieurs administrations. Les premières prescriptions d'héroïne ont été faites au Royaume-Uni, des expérimentations ont été menées en Suisse et aux Pays-Bas. L'héroïne donne de bons résultats sanitaires mais nécessite une surveillance rigoureuse et une observance très appliquée des patients.

La brutalité d'installation des effets et la courte durée d'action de l'héroïne expliquent le phénomène de pharmacodépendance. Au contraire les effets plus retardés et prolongés des produits de substitution constituent un outil thérapeutique pour la stabilisation générale des héroïnomanes.

2. LE ROLE DES PHARMACIENS D'OFFICINE DANS LA DELIVRANCE DES MEDICAMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES

2.1. Traitement de substitution aux opiacés et législation

En France, les deux médicaments de substitution utilisés dans le cadre de la prise en charge des personnes pharmacodépendantes majeures et avérées aux opiacés sont deux morphiniques de longue durée d'action et peu euphorisants : la méthadone (Méthadone chlorhydrate®) et la buprénorphine haut dosage (Subutex®).

A cause du risque de mésusage, ces deux médicaments sont soumis à une législation assez stricte. Ces deux molécules aux indications semblables, ont des statuts ainsi que des règles de prescription et de délivrance qui diffèrent sur quelques points.

2.1.1. Modalités de prescription des traitements de substitution aux opiacés

Les modalités de prescription au niveau de la forme sont assez semblables pour ces deux médicaments. Il existe néanmoins des différences importantes au niveau des prescripteurs autorisés et des modalités de prescription.

2.1.1.1. Méthadone (50) (51) (52) (53)

La méthadone est classée comme stupéfiant, sa prescription est donc soumise à des règles strictes. En effet ce médicament doit être prescrit sur des ordonnances infalsifiables, dites ordonnances sécurisées, qui évitent les risques majeurs de fraude (contrefaçon, falsification, vol…). La pré-impression d'une ordonnance sécurisée comporte les caractéristiques suivantes :

- L'identification du prescripteur est nominative et est accompagnée d'un identifiant. Il est aussi précisé le moyen de contacter le prescripteur (numéro de téléphone…). Dans le cas d'un établissement de santé, il doit être inscrit sur l'ordonnance l'identification de l'établissement ainsi que le nom du responsable de l'unité de soins.
- Au coin inférieur droit de l'ordonnance, on trouve un double carré de 1 cm et 1,3 cm de côté en micro-lettres formant l'inscription « ordonnance sécurisée » répétée autant de fois que nécessaire avec l'insertion d'un motif de caducée entre chaque expression. Le prescripteur doit indiquer dans ce carré le nombre de spécialités médicales prescrites.
- Un numéro destiné à l'identification de l'ordonnance est présent sur le côté gauche de celle-ci. Ce numéro comprend un caractère numérique pour l'année d'impression de l'ordonnance et un caractère alphabétique pour l'opérateur ayant vendu l'ordonnance.
- Toute la pré-impression des éléments ci-dessus cités est faite à l'encre bleue dont la teinte et l'intensité sont facilement reconnaissables à l'œil nu.
- Le papier est sans azurant optique, de couleur crème. Il comporte un filigrane ombré représentant un caducée, non tronqué, qui doit apparaitre de manière complète, au minimum une fois sur chaque ordonnance et de manière éventuellement incomplète un minimum de deux fois. Le grammage du papier répond aussi à des normes spécifiques. Ce papier doit être compatible avec toute écriture (stylo bille, stylo-plume, tampon…).
- Le format de l'ordonnance est laissé libre, mais un duplicata est obligatoire. Ce duplicata ne peut en aucun cas être confondu avec l'ordonnance. Ainsi le mot « duplicata » figure trois fois sur la feuille avec une répartition homogène.
- Sur l'ordonnance sécurisée, les précisions suivantes doivent être indiquées lisiblement :
    - Concernant le prescripteur : ses noms, qualités et adresse, sa qualification, titre ou spécialité, l'identifiant s'il existe, le nom de l'établissement ou du service

de santé pour les médicaments à prescription restreinte ou à prescription initiale hospitalière, la date et la signature.

- **o** Concernant le patient : ses noms et prénoms, l'âge, le sexe, la taille et le poids si nécessaire

– L'auteur de l'ordonnance comportant des stupéfiants doit indiquer en toutes lettres le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage s'il s'agit d'une spécialité ainsi que la durée du traitement.

Il faut aussi mentionner le fait que la prise en charge par l'assurance maladie de soins et de traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif, est subordonnée à l'obligation faite au patient d'indiquer au prescripteur à chaque prescription le nom du pharmacien qui sera chargé de la délivrance. Le prescripteur est alors obligé d'inscrire sur l'ordonnance le nom du pharmacien qui délivrera le traitement.

De plus, il est interdit de prescrire des médicaments classés comme stupéfiants pour un traitement d'une durée supérieure à vingt-huit jours. En ce qui concerne la méthadone la prescription est limitée à quatorze jours par arrêté du ministre chargé de la santé après avis du directeur général de l'AFSAPS. Cet arrêté précise que la délivrance devra être fractionnée par tranche de 7 jours maximum. Cependant le prescripteur peut, pour des raisons particulières, tenant à la situation du patient exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois ».

Ensuite, l'ordonnance ne peut être exécutée dans sa totalité ou pour la totalité de la fraction de traitement que si elle est présentée au pharmacien dans les trois jours suivants sa date d'établissement ou suivant la fin de la fraction précédente. Si elle est présentée au-delà de ce délai, elle ne peut être exécutée que pour la durée de la prescription restant à encourir. En ce qui concerne les chevauchements, ils sont interdits. Aussi une nouvelle ordonnance comportant une prescription de médicaments classés comme stupéfiants ne peut être ni établie, ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance prescrivant de tels médicaments, sauf si le prescripteur en décide autrement par une mention expresse sur l'ordonnance.

Contrairement à la buprénorphine haut dosage, la méthadone nécessite une prescription initiale hospitalière, réservée aux médecins exerçant dans des centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) ou en établissement de santé remplissant des conditions définies par

code de la santé publique. Dans les établissements de santé, trois situations peuvent amener à la prescription d'un traitement par méthadone :

- à l'occasion d'une hospitalisation, pour suivi obstétrical, pour pathologie infectieuse, soins psychiatriques, traumatologie ou soins de suite ;
- en milieu pénitentiaire, la prescription se fait alors par le médecin de l'UCSA, du service médico-psychologique régional (SMPR), ou du secteur de psychiatrie intervenant en milieu pénitentiaire ;
- en consultation en établissement de santé ambulatoire (hors services d'accueil et d'urgence).

C'est seulement lorsque le malade et le dosage sont stabilisés que le patient est orienté avec son accord vers un médecin de ville. Une ordonnance initiale sera alors nécessaire. En cas de relais par le prescripteur initial vers un autre prescripteur, la dernière ordonnance du prescripteur initial doit mentionner le nom du prescripteur qui prend le relais.

Rappelons que la forme gélule est réservée aux patients volontaires, déjà traités par le sirop depuis un an minimum et stabilisés au niveau médical. La prescription initiale est semestrielle et suit les règles de prescription des stupéfiants.

Enfin, avant la mise en place d'un traitement par méthadone, un contrôle urinaire est réalisé pour établir la réalité de la pharmacodépendance et pour vérifier l'absence de prise de méthadone. Ensuite un suivi par contrôle urinaire sera réalisé une ou deux fois par semaine pendant les trois premiers mois de traitement puis de façon aléatoire.

2.1.1.2. Buprénorphine haut dosage (50) (51) (53)

La BHD est actuellement commercialisée sous deux noms de spécialités ; le SUBUTEX® correspondant au traitement de substitution haut dosage dite buprénorphine haut dosage et le TEMGESIC®, utilisé comme antalgique qui est moins dosé que le SUBUTEX®.

Le SUBUTEX® appartient aux médicaments de liste I soumis à la réglementation des stupéfiants avec 2 autres médicaments ; le clorazépate dipotassique TRANXENE®, et le flunitrazépam ROHYPNOL®. Ces médicaments de liste I ont ce statut particulier à cause du risque de mésusage, d'usage détourné ou abusif dont ils sont susceptibles de faire l'objet. Ils doivent en effet être prescrits sur une ordonnance sécurisée avec toutes les obligations que l'on a décrites au chapitre précédent.

Contrairement à la méthadone, la buprénorphine est soumise à la règle des 28 jours, sa prescription n'est donc pas restreinte à 14 jours. La délivrance doit être fractionnée, les fractions doivent correspondre à des durées de traitement de sept jours sauf si le médecin porte la mention « délivrance en une seule fois » sur l'ordonnance. Par contre les chevauchements sont interdits comme pour la méthadone et tout autre stupéfiant.

Enfin, ce médicament de substitution n'est pas soumis à une prescription initiale hospitalière. Tout médecin est habilité à prescrire la buprénorphine avec plusieurs réserves :

- une pratique en collaboration, en particulier au sein de réseaux ville-hôpital pour la prise en charge des usagers de drogues
- que la prescription ait une durée maximale de vingt-huit jours (au début du traitement il est recommandé de limiter la durée)
- qu'un pharmacien, chargé de la délivrance du produit,soit désigné avec l'accord du patient. Le pharmacien sera alors contacté par le médecin lors de la première délivrance et le nom de la pharmacie sera inscrit sur l'ordonnance. Par la suite, après la stabilisation, le nom de la pharmacie n'est plus obligatoirement inscrit sur l'ordonnance.

2.1.1.3. Comparaison de la prescription de méthadone et de buprénorphine haut dosage

	Méthadone	Buprénorphine haut dosage
Statut légal	Stupéfiant	Liste I soumis à la réglementation des stupéfiants
Prescripteur	• Prescription initiale : tout médecin dans le cadre d'un CSST ou dans le cadre d'un établissement de santé. • Relais possible par tout médecin après stabilisation du patient. • Dosage urinaire préalablement négatif pour éviter les doubles prescriptions • Contacts médecin-pharmacien souhaitables	• Tout médecin • Médecin affilié à un réseau recommandé • Pas de PIH • Pas de dosage urinaire • Contacts médecin-pharmacien souhaitables
Ordonnance	• Sécurisée • En toutes lettres • Présence du nom de la pharmacie obligatoire	• Sécurisée • En toutes lettres • Présence du nom de la pharmacie obligatoire en début de traitement
Durée maximale de prescription	• 14 jours • 7 jours recommandés	• 28 jours • 7 jours recommandés
Renouvellement	• Interdit	• Interdit
Chevauchement	• Interdit sauf mention expresse du prescripteur	• Interdit sauf mention expresse du prescripteur

Figure 19 : Modalités de prescription des MSO.

Avec cette comparaison, on peut se rendre compte qu'un certain cadre est présent pour la prescription des traitements de substitution. Cependant ce cadre est beaucoup plus strict pour la prescription de méthadone. Ainsi, le SUBUTEX®, beaucoup plus accessible, est largement plus prescrit en France et risque donc de faire l'objet d'un mésusage.

2.1.2. Règles de délivrance des traitements de substitution aux opiacés

2.1.2.1. Méthadone (50) (51) (54) (55)

Au vu des contraintes de prescription, du profil pharmacologique et des doses létales de la méthadone, il est compréhensible que les premières délivrances soient systématiquement faites dans le CSST ou l'établissement de santé. La délivrance s'effectue chaque jour, sur place, par un infirmier diplômé d'état, sauf le dimanche où la posologie est remise au patient. Après stabilisation du patient, une délivrance pour une durée de 7 jours pourra être envisagée. L'orientation vers une officine de ville n'est réalisable que si le patient arrive à gérer son traitement de façon autonome, si la posologie de méthadone est stabilisée et si les dosages urinaires sont négatifs aux opiacés. Lors de la première ordonnance, il est souhaitable que le prescripteur contacte le pharmacien qui fera la dispensation afin de le prévenir de l'arrivée du patient et de mettre en place un travail en réseau.

A l'officine, outre certaines formalités d'enregistrement, le pharmacien devra respecter certaines règles de délivrance. En ce qui concerne l'enregistrement, le pharmacien doit réaliser une véritable comptabilité des entrées et sorties de tous les médicaments classés comme stupéfiants. Toute entrée et sortie de stupéfiants sont inscrites sur un registre ou enregistrées par un système informatique spécifique répondant aux conditions suivantes :

- aucune modification des données ne doit être possible aprés l'enregistrement,
- à la demande de toute autorité de contrôle, une édition immédiate doit être réalisable. En cas d'édition, chaque page doit comporter le nom et l'adresse de l'établissement.

Dans le cas d'un registre manuel, les inscriptions sont faites à l'encre, sans blanc, ni surcharge.

L'inscription ou l'enregistrement des entrées et sorties se fait à chaque opération en précisant la date, et pour les spécialités pharmaceutiques, leur désignation et les quantités reçues ou délivrées en unités de prise. Une balance mensuelle des entrées et des sorties est portée au registre ou éditée. Chaque année, il est procédé à l'inventaire du stock.

Le pharmacien doit aussi transcrire la délivrance du médicament sur un registre, à l'encre, sans blanc ni surcharge, ou doit les enregistrer immédiatement par tout système approprié ne permettant aucune modification des données qu'il contient après validation de leur enregistrement. Les transcriptions ou les enregistrements comportent pour chaque médicament délivré un numéro d'ordre différent et mentionnent :

- le nom et l'adresse du prescripteur et le nom de l'établissement ou du service de santé ayant effectué la prescription initiale,
- la date de délivrance,
- la dénomination de la spécialité,
- les quantités délivrées.

Ces registres ou enregistrements informatisés sont conservés pendant dix ans à compter de la dernière inscription et sont tenus à la disposition des autorités de contrôle. Ces enregistrements doivent pouvoir être édités sur papier et être classés par patient, par médicament, et par ordre chronologique. Ces enregistrements doivent pouvoir être édités à tout moment à la demande de toute autorité de contrôle, chaque page éditée devant comporter le nom et l'adresse de la pharmacie. Les données doivent être enregistrées sur un support garantissant leur pérennité et leur intégrité. Elles doivent être dupliquées sur deux supports distincts, le premier servant à la consultation habituelle, le second étant gardé en réserve.

De plus, lors de la délivrance de médicaments stupéfiants et donc de méthadone, le pharmacien doit conserver une copie de l'ordonnance pendant trois ans. Elles sont classées par ordre alphabétique du nom du prescripteur et chronologiquement pour mieux pouvoir contrôler les risques de fraude.

Enfin si le porteur de l'ordonnance n'est pas le malade, le pharmacien doit enregistrer le nom et l'adresse de celui-ci.

En ce qui concerne l'encadrement de la délivrance, la réglementation actuelle prévoit quelques limites dans la dispensation des stupéfiants et donc de la méthadone. Le nom du médecin et celui du pharmacien qui assure la dispensation sont inscrits sur l'ordonnance ; la mention du nom du pharmacien conditionne la prise en charge du traitement par l'assurance maladie. Comme on l'a vu dans les règles de prescription, le pharmacien ne peut délivrer la méthadone que pour 14 jours et par fraction maximale de 7 jours sauf mention expresse du prescripteur sur l'ordonnance. Le pharmacien délivre selon la prescription de l'ordonnance : cela peut être chaque jour, sur place à la pharmacie, une fois par semaine… De plus, le

pharmacien ne peut délivrer la totalité prescrite ou la totalité de la fraction que si l'ordonnance est présentée dans les trois jours suivants sa date d'établissement ou la fin de la fraction précédente. Si elle est présentée au-delà, l'ordonnance ne peut être exécutée que pour la durée de traitement à encourir. Le pharmacien ne peut délivrer les médicaments stupéfiants prescrits par une ordonnance établie par le même praticien pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance, sauf mention expresse du prescripteur.

Si le porteur de l'ordonnance est inconnu du pharmacien, il doit demander un justificatif d'identité.

En pratique le pharmacien doit délivrer le traitement par méthadone à l'unité près, il devra donc déconditionner au besoin les unités thérapeutiques. Il reporte sur l'ordonnance originale les mentions suivantes :

- le timbre de l'officine,
- le ou les numéros d'ordonnanciers,
- la date d'exécution en toutes lettres,
- les quantités délivrées en toutes lettres,
- le numéro de lot des spécialités délivrées.

Le pharmacien appose aussi sur le conditionnement du médicament :

- le nom et l'adresse de la pharmacie,
- le numéro d'ordonnancier,
- la posologie prescrite.

Il faut noter que la méthadone appartient à la liste des médicaments nécessitant une surveillance particulière. Le classement d'un médicament dans cette catégorie se justifie par « la gravité des effets indésirables que peut provoquer son emploi ». La prescription est subordonnée à la réalisation d'examens périodiques auxquels le patient doit se soumettre.

2.1.2.2. Buprénorphine haut dosage (50) (51) (55)

La délivrance de la BHD ressemble sur beaucoup de points à celle de la méthadone. Une des différences majeures est que pour le SUBUTEX®, le pharmacien n'a pas de registre comptable à tenir. En pratique, la délivrance de ces deux médicaments est semblable mise à part les différences de prescription du fait que la méthadone soit un stupéfiant.
De plus, il faut rappeler que le SUBUTEX®peut être substitué par un de ces génériques. Dans ce cas, le pharmacien devra indiquer sur l'ordonnance le nom du générique et sur le conditionnement ce qui a été prescrit sur l'ordonnance

2.1.2.3. Comparaison de la délivrance de la Méthadone et la Buprénorphine haut dosage

	Méthadone	**BHD**
Durée de prescription	14 jours	28 jours
Substitution	Non	Oui
Déconditionnement	• Oui, • Obligatoire si la prescription est présentée dans un délai supérieur à 3 jours après la date de rédaction de l'ordonnance, le pharmacien doit alors délivrer la fraction du traitement restant à couvrir par l'ordonnance.	
Délivrance/fractionnement	Oui, 7 jours sauf mention expresse du prescripteur	
Chevauchement	Interdit sauf mention expresse du prescripteur	
Renouvellement d'ordonnance	Interdit	
Enregistrement	Sur registre spécifique (classique ou informatisé) Edition des enregistrements tous les mois	
	Sur registre comptable	Pas de registre comptable
Conservation des documents	• Registres conservés 10 ans • Copie des ordonnances conservées 3 ans • Archivage chronologique des ordonnances et par ordre alphabétique des prescripteurs	

Figure 20 : Modalités de délivrance et MSO.

La délivrance des MSO prend du temps à cause de toutes les obligations législatives qui incombent à ces deux médicaments. Après avoir étudié d'un point de vue très réglementaire la délivrance des MSO, nous allons nous intéresser au côté plus humain de cette délivrance et à la relation entre le pharmacien et le patient atteint d'addiction.

2.2. La délivrance des traitements de substitution aux opiacés par le pharmacien d'officine en pratique (56)

Lors de la dispensation de médicaments, le pharmacien se doit d'accueillir le patient, de prodiguer des conseils quant à la bonne utilisation du traitement et de répondre aux questions des patients. Pour la délivrance des MSO, le pharmacien se doit d'être encore plus vigilant à cause des statuts de ces médicaments. Nous allons voir alors à quelles difficultés le pharmacien est confronté lors de la délivrance du SUBUTEX® et de la Méthadone.
Il est souhaitable de s'assurer de la participation de l'ensemble de l'équipe officinale à cette prise en charge et de ne pas laisser un membre du personnel affecté spécifiquement aux toxicomanes au sein de la pharmacie.

2.2.1. L'accueil du toxicomane à l'officine (57)

Pendant longtemps, le pharmacien n'était sollicité par les toxicomanes que pour des demandes de produits essentiellement détournés de leur usage ou pour des demandes de stéribox. Lors de ces situations, il était difficile d'amorcer un dialogue entre le malade et le pharmacien. C'est avec l'apparition des TSO que le pharmacien a vu son rôle évoluer dans la prise en charge des patients atteints d'addiction. Ainsi, l'acte du pharmacien est valorisé autour de la délivrance d'un médicament comme il le fait avec d'autres médicaments et d'autres patients : conseils, observance…

2.2.1.1. La première rencontre, un moment décisif (57) (58) (59)

A l'officine, l'accueil du patient est un moment primordial pour le bon déroulement de la première délivrance et des suivantes. C'est pourquoi le pharmacien devra apprendre par le langage visuel et verbal à mettre le patient à l'aise. La réussite ou l'échec de la première rencontre conditionne l'avenir de la relation entre le patient atteint d'addiction et le pharmacien.

Il faut comprendre l'état d'esprit dans lequel se trouve le patient lors de sa première délivrance de TSO. Souvent, ce moment est ressenti comme un échec ; l'échec de ne pas pouvoir s'en sortir seul et d'être obligé de demander de l'aide. Un sentiment de honte s'ajoute, ce qui explique que le malade se montre souvent sous son plus mauvais jour lors de la prise en charge à l'officine. En effet, il peut être agressif, impulsif, voire menaçant ce qui ne facilite pas le dialogue. Le pharmacien doit alors comprendre que cette attitude n'est souvent qu'une façade, le patient cherche à se défendre donc il attaque. Dans ce genre de situation, l'important est de désamorcer le processus pour arriver à établir une relation. Pour y parvenir, le pharmacien doit allier respect, écoute et disponibilité. D'abord, le pharmacien accueille le patient avec respect, il va aussi apprendre à écouter attentivement le patient tout en évitant les manifestations de complaisance et de pitié. Puis, une certaine disponibilité est nécessaire au bon accueil de ces patients afin de fixer avec eux les règles des délivrances ultérieures.

Souvent, le pharmacien se sent un peu désemparé et seul face à cette situation d'accueil surtout quand règne un climat d'agressivité.

2.2.1.2. L'importance du contact verbal (57) (58) (59)

Quelle que soit la nature de la prise en charge, la parole a un rôle primordial. Il ne faut pas hésiter à engager un dialogue avec les patients sous TSO. L'expérience prouve que le dialogue est propice à l'instauration d'un climat de confiance.

En effet, le dialogue est utile pour les deux protagonistes. D'abord pour le patient qui se sentira plus à l'aise pour poser des questions et exprimer ses besoins. Mais aussi pour le professionnel de santé qui pourra poser oralement calmement mais fermement les limites et les enjeux de la délivrance de TSO.

Il faut savoir que les toxicomanes en général sont très sensibles à la manière dont on s'adresse à eux. Au début, il faut savoir garder un ton et une position neutres mais fermes. Le vouvoiement doit être systématique pour leur montrer qu'ils méritent le même respect que les autres patients de l'officine.

2.2.1.3. Etablir un climat de confiance et comprendre leurs demandes (57) (58) (59)

Une fois la barrière de la prise de contact passée, il est nécessaire d'une part de faire comprendre aux patients les règles de l'officine et d'autre part d'écouter, d'évaluer et de répondre à leurs demandes.

D'abord, le pharmacien va simplement mais fermement expliquer aux patients que ni chevauchement, ni avance de produit, ne seront acceptés dans son officine. Si les règles sont posées dès le départ et acceptées par les patients les délivrances se passent mieux. Si les limites ne sont pas posées dés le départ, le pharmacien s'engage alors dans un combat difficile pour se faire respecter. Les patients atteints d'addiction ont besoin et recherchent un cadre que le pharmacien doit leur proposer.

Ensuite, du fait de son accessibilité, le pharmacien sera souvent sollicité par les patients pour répondre à des questions sur les TSO. Le pharmacien doit donc maitriser la substitution pour donner des conseils clairs et simples.

2.2.2. Conseils associés lors de la délivrance des médicaments de substitution aux opiacés (25)

Lors de la délivrance d'un TSO, le pharmacien devra s'assurer de la bonne compréhension par le patient de son traitement (modalités de prise, contraintes, durée, cadre général de la prise en charge). Il doit expliquer les effets du médicament de substitution et rappeler que ce traitement calme le manque mais n'a pas d'effet euphorisant. De plus, le pharmacien devra savoir répondre aux questions du patient et de son entourage sur de nombreux sujets concernant la prise de MSO comme pour toute autre pathologie.

2.2.2.1. Insister sur les règles d'administration (60) (61)

Lors d'un traitement par MSO, il est primordial de respecter les modalités d'administration du médicament. Le rôle du pharmacien est donc primordial en insistant dès la première délivrance sur ce point.

Il est nécessaire que le pharmacien sache que la première prise de traitement de substitution se fait plusieurs heures (si possible 24 heures) après la dernière prise d'opiacés. Sinon, il y a un risque de signes de sevrage avec le SUBUTEX® et un risque d'overdose avec la METHADONE®.

Il faut, lors de la première délivrance et régulièrement lors des délivrances ultérieures, rappeler les modalités de bon usage de ces médicaments :

- Respecter strictement la posologie; un sous-dosage peut provoquer anxiété et état de manque tandis qu'un surdosage entraine un état de somnolence dans la journée. Si ces deux cas se présentent il faut inciter le patient à consulter pour réadapter la posologie.
- La prise doit être régulière, quotidienne et ne doit pas être fractionnée dans la journée (source d'échec du traitement).
- Il ne faut jamais interrompre brusquement le traitement.
- Il est recommandé de prendre ces médicaments le matin pour éviter un éventuel effet excitant le soir.
- Pour le SUBUTEX®, il ne faut pas avaler les comprimés. Il s'agit d'un comprimé sublingual, il faut donc le maintenir sous la langue sans le croquer ni le sucer pendant 5 à 10 minutes, le temps de sa dissolution.

2.2.2.2. Rappeler les effets indésirables (61) (62) (63)

Lors de la délivrance, le pharmacien va rappeler certains effets indésirables dus à la prise de TSO :

- Une diminution de la vigilance est fréquente; il est conseillé d'éviter la conduite automobile et l'utilisation de machine.
- Des nausées, des vomissements ainsi qu'une hypotension surviennent souvent en début de traitement et disparaissent généralement au cours des 6 premiers mois.

- L'hypersudation, la constipation, des troubles de la libido, des insomnies ainsi que des troubles de l'appétit persistent tout au long du traitement.

Ces effets indésirables peuvent être pris en charge par des traitements symptomatiques si nécessaire.

2.2.2.3. Commenter les prescriptions d'accompagnement en particulier celles de psychotropes (60) (61) (62) (63)

Chez les patients atteints d'addiction, la prescription d'autres psychotropes est souvent nécessaire. En effet souvent les malades souffrent de troubles du sommeil, de troubles de l'humeur, de troubles anxieux et d'autres pathologies psychiatriques. La prise en charge psychiatrique est donc indispensable pour une prise en charge globale des troubles du patient addict.

Le pharmacien sera particulièrement vigilant au niveau des interactions médicamenteuses avec la Méthadone et le Subutex. Les benzodiazépines sont souvent co-prescrites, malgré le risque de dépression respiratoire. Le médecin doit privilégier le recours à une benzodiazépine unique, à faible posologie, en évitant de prescrire le flunitrazépan (ROHYPNOL®) ou le clorazépate dipotassique (TRANXENE®). En effet ces deux molécules sont connues pour entrainer une levée des inhibitions et un sentiment de « toute-puissance » susceptible d'induire des actes violents. Le pharmacien devra alors insister sur le respect de la posologie des benzodiazépines. D'autres médicaments sont à utiliser avec prudence lors de la prise de MSO ; il s'agit des antihistaminiques H1 sédatifs, des antalgiques et des antitussifs morphiniques car le risque de dépression respiratoire pouvant aller jusqu'au décès existe aussi avec ces médicaments. Enfin, l'utilisation conjointe d'anxiolytiques, de sédatifs, et d'antidépresseurs est courante chez les patients sous MSO. Il faudra donc être vigilant quant à la majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicule ou l'utilisation de machines.

2.2.2.4. Expliquer les bilans biologiques avec la méthadone (60) (62)

Comme on l'a vu auparavant, le patient doit se soumettre à des contrôles biologiques avant et pendant le traitement par méthadone. Pour la buprénorphine haut dosage, ces bilans sont fortement recommandés mais ne sont pas obligatoires.

D'abord, avant de commencer le traitement par méthadone, un bilan complet (NFS, plaquettes, TSH, TP, bilan hépatique, bilan infectieux) est réalisé. De plus, un premier contrôle urinaire sert à confirmer la prise d'opiacés et à vérifier que le patient n'est pas déjà sous MSO. Ensuite, des analyses régulières au cas par cas sont menées afin de contrôler la présence de méthadone et d'autres substances. Ces examens renseignent sur la consommation de psychotropes dans les quatre jours précédant le dosage urinaire. Le monitoring ne doit pas se limiter à la substance principale de dépendance mais s'assurer de l'absence de glissement vers d'autres substances.

Le pharmacien pourra expliquer au patient que ces analyses ne constituent pas une sanction mais un moyen de se rendre compte de l'évolution des consommations. En effet, le monitoring de la consommation est un outil thérapeutique permettant d'ajuster les doses, de vérifier la compliance au traitement et d'objectiver l'évolution qu'elle soit favorable ou non. Pour baisser les doses, passer à un suivi en ville ou arrêter un traitement plusieurs critères entrent en compte et notamment le contrôle urinaire, l'évolution clinique et psychologique du patient. Il faudra donc inciter le patient à un suivi rigoureux en lui rappelant que les contrôles urinaires permettent de suivre l'évolution de son traitement.

2.2.2.5. Conseils sur la vie quotidienne (62) (64)

Au début du traitement, surtout si la délivrance est journalière, le pharmacien sera amené à rencontrer le patient régulièrement et donc à lui donner quelques conseils sur le quotidien.

D'abord la contraception : il faut savoir que la consommation d'opiacés est souvent responsable d'un dérèglement voire d'une absence de cycle menstruel. Or, la prise de traitement de substitution normalise ce cycle, d'où l'importance de reprendre une contraception qui a pu être abandonnée jusque-là.

Ensuite, en ce qui concerne la consommation d'alcool (et de médicaments alcoolisés), le pharmacien insistera sur ce point et rappellera que celle-ci devra être évitée car elle augmente le risque de somnolence et de dépression respiratoire.

Puis, si le patient se plaint de constipation due à la prise de dérivés morphiniques, le pharmacien pourra conseiller certaines règles simples comme avoir une alimentation riche en fibres, boire 1,5 litre d'eau par jour et pratiquer une activité physique.

De plus, le pharmacien devra être vigilant quant à la présence d'enfants dans la sphère familiale du patient. Les MSO doivent être tenus hors de la vue et de la portée des enfants. Il faut être très prudent sur ce point notamment pour la méthadone car l'absorption de très faibles doses de méthadone peut être mortelle pour des enfants. C'est pourquoi les conditionnements de MSO sont sécurisés et ne peuvent pas être ouverts par des enfants. Cependant, le pharmacien devra rappeler au patient de ne jamais déconditionner les médicaments à l'avance. En cas d'absorption accidentelle d'un MSO par un enfant, le patient devra prévenir immédiatement un médecin.

Enfin, le patient devra connaitre les risques liés à la méthadone : la dose létale est de 1mg/kg pour les individus naïfs ou peu dépendants aux opiacés. Le pharmacien attirera l'attention des patients sur le fait qu'ils ne doivent en aucun cas céder tout ou une partie de leur traitement à un tiers.

2.2.2.6. Médicaments de substitution aux opiacés pendant la grossesse (65) (66)

Lors de dépendance aux opiacés, les médicaments de substitution aux opiacés peuvent être utilisés pendant toute la durée de la grossesse. Pour la méthadone, les effets bénéfiques sont clairement établis depuis de nombreuses années. Pour la BHD, en 2005 un rectificatif d'AMM a officialisé son indication pendant la grossesse. En effet pour ces deux médicaments, le rapport bénéfice/risque est positif pour la mère et l'enfant. On note une réduction des interruptions de grossesses et des hypotrophies fœtales, une amélioration du suivi de grossesse, une réduction des risques d'infections et une baisse globale au niveau des consommations de drogues.

La prise en charge d'une future mère sous MSO nécessite une surveillance néo-natale renforcée de la mère et de l'enfant. Des adaptations de posologies peuvent être nécessaires afin de maintenir l'efficacité thérapeutique du traitement.

Lors de l'accouchement, une surveillance particulière sera mise en œuvre autour du nouveau-né à cause du risque de syndrome de sevrage et de dépression respiratoire dûs à la prise chronique de MSO.

Après l'accouchement, la question de l'allaitement se pose. L'allaitement n'est pas contre-indiqué avec les TSO. L'allaitement va concerner des patientes stabilisées sous TSO, sinon l'allaitement est déconseillé.

2.2.2.7. Médicaments de substitution aux opiacés et voyages (67)

Il existe des règles strictes quant au transport personnel de médicaments stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants détenus dans le cadre d'un traitement médical. Deux cas sont à distinguer en fonction de la destination : pays signataires des accords de Schengen ou pays tiers à l'espace Schengen.

Lieu de destination	**Espace Schengen :**	**Autres pays**
Médicaments concernés	Méthadone sirop Méthadone gélule Subutex	Méthadone sirop Méthadone gélule Subutex → **Si la durée du voyage n'excède pas la durée maximale de prescription, l'ordonnance suffit.**
Documents requis	Autorisation de transport	Original de la prescription médicale Attestation de transport
Autorité de délivrance compétente	Autorisation délivrée sur demande du patient, au vue de l'original de la prescription médicale, par l'ARS (agence régionale de santé) du département où le médecin prescripteur est enregistré	AFSSAPS Département Stupéfiant et Psychotropes
Pièces à fournir	Demande du patient à fournir 10 jours avant la date du départ Original de la prescription médicale	Demande du patient (pays de destination, durée de séjour, quantité et dosage du médicament transporté) Copie de la prescription médicale Certificat médical par lequel le médecin ne s'oppose pas au déplacement du patient sous traitement.
Validité	Autorisation de transport valable 30 jours	Mentionnée sur l'attestation
Quantités transportées	Les quantités transportées ne doivent pas dépasser la durée maximale de la prescription	

Figure 21 : Voyages et MSO.

Pour la méthadone gélule, la demande d'attestation de transport devra comporter en plus des pièces précédemment citées :

- un certificat du médecin précisant ;
    - o que la forme gélule a été indiquée en relais de la forme sirop,
    - o que le patient a été traité par méthadone sirop pendant au moins un an et est stabilisé sur le plan médical et des conduites addictives,
    - o que le patient est stabilisé sous méthadone gélule, qu'un protocole de soin a été mis en place entre le patient, le médecin traitant et le médecin conseil de la CPAM,
- dans le cas d'un renouvellement, la copie de la primo-prescription.

Il faut préciser au patient que chaque pays hors espace Schengen applique ses propres dispositions concernant le transport des stupéfiants : il est donc nécessaire que le patient se renseigne auprès des ambassades ou des consulats du pays de destination.

2.2.2.8. Aborder la prise en charge psychosociale (64) (68)

Trois axes sont indissociables dans la prise en charge d'une addiction : l'axe médical (traitement de substitution), l'axe psychologique et l'axe socio-éducatif.

Le patient sous Méthadone®, suivi dans un CSST, a bien souvent une prise en charge psychologique et sociale.

Cependant les patients sous SUBUTEX®, prescrit par un médecin généraliste de ville, doivent être sensibilisés à cet aspect du traitement.

Le pharmacien doit rappeler au patient que la substitution n'est pas un traitement miracle. Une prise en charge globale de la dépendance est nécessaire. La prise de MSO doit s'accompagner d'une psychothérapie et d'une prise en charge sociale (accès au logement et insertion professionnelle). Sans ces trois conditions, le traitement est voué à l'échec.

Malheureusement, bien souvent, les patients refusent une prise en charge aussi bien sociale que psychologique. Le pharmacien, aidé par un réseau et donc ayant les coordonnées de professionnels de santé sensibilisés à ce sujet pourra proposer cette prise en charge au patient. Il faut souvent un temps assez long avant que cette aide ne soit acceptée.

2.2.2.9. Arrêt du traitement (61) (62)

L'arrêt du traitement et même la diminution des doses doit se faire en concertation avec le médecin à la demande du patient.
Certains patients équilibrés depuis quelques années sont tentés de diminuer la dose tout seuls ou même d'arrêter leur traitement pour voir s'ils peuvent vivre sans traitement de substitution.

Le pharmacien doit rappeler plusieurs conseils afin de bien préparer le patient :

- L'arrêt brutal peut provoquer un syndrome de sevrage, parfois retardé.
- L'arrêt doit se faire par paliers en diminuant progressivement les doses.
- Pendant la diminution des doses, des symptômes de manque peuvent réapparaître et nécessiter un retour transitoire à une dose supérieure.
- Certains symptômes douloureux (dentaires, articulaires…) peuvent ressurgir à l'arrêt du traitement.

2.2.2.10. Accompagnement de l'entourage (68)

Le rôle du pharmacien est aussi de soutenir l'entourage, bien que souvent les patients choisissent une pharmacie éloignée de leur domicile et de leur entourage.

S'il en a l'occasion, le pharmacien pourra aider l'entourage proche en informant celui-ci sur les effets indésirables, les modalités du traitement ainsi que la durée parfois longue de celui-ci. Le pharmacien devra aussi expliquer que les rechutes sont possibles mais qu'il ne faut pas perdre l'espoir de guérison. La dimension familiale est très importante dans les phénomènes d'addiction. Il est prouvé que la qualité de l'environnement familial est primordiale pour la réussite du sevrage. C'est pourquoi le pharmacien essayera d'orienter le patient et sa famille vers une thérapie familiale.

2.3. Les difficultés rencontrées par le pharmacien lors de la délivrance de traitements de substitution aux opiacés et leurs solutions

Lors de la prise en charge des patients sous TSO, le pharmacien est confronté à des problèmes auxquels il n'a pas l'habitude de faire face. La prise en charge du patient toxicomane demande du temps et de la patience. Le pharmacien doit alors se former et collaborer avec le médecin et les autres professionnels de santé pour arriver à surmonter ces difficultés. Avec l'expérience, les pharmaciens qui se sont investis dans cette prise en charge la trouve gratifiante et formatrice.

2.3.1. Problèmes de chevauchement, d'avance de produit, de ponctualité (57) (58) (69)

Les problèmes les plus souvent rencontrés par les pharmaciens dans leur pratique quotidienne sont des soucis de ponctualité, d'avance de médicaments et de chevauchement d'ordonnance. La législation des TSO est stricte et ne permet aucun écart de la part du pharmacien vis-à-vis de son patient.

Ainsi, en ce qui concerne les chevauchements d'ordonnance, ceux-ci sont interdits à part mention expresse du médecin sur l'ordonnance. L'idéal est que le médecin contacte le pharmacien en cas de chevauchement pour lui expliquer la situation.

Parfois, le patient sous TSO est capable de tout pour obtenir son traitement, le pharmacien devra être ferme car aucune avance de produit n'est possible.

La législation des TSO, et notamment la notion de fractionnement, font que le patient doit se rendre à l'officine pendant des périodes précises pour obtenir la totalité de son traitement. Mais la ponctualité n'est souvent pas le point fort de ces patients qui essaient toujours de justifier leur retard.

Comme on l'a vu auparavant, des règles claires et précises doivent être posées au début du traitement pour éviter tous ces désagréments. La plupart du temps, les patients acceptent assez facilement ces règles car ils ont besoin d'un cadre structurant.

2.3.2. Problèmes de mésusages (69) (70) (71) (72)

Les TSO font partie des médicaments les plus détournés de leur usage : le SUBUTEX® et la METHADONE® sont solubilisés puis injectés par voie intraveineuse, le SUBUTEX® peut aussi s'inhaler. Comment peut réagir un pharmacien face à ces problèmes de mésusages ?

Dans un premier temps, le pharmacien doit rappeler aussi souvent que possible que l'injection expose à des complications graves comme on l'a étudié précédemment (dépressions respiratoires mortelles, hépatites aigues mortelles, complication septiques…). De plus, il faut aussi préciser au patient que l'association de SUBUTEX® et de METHADONE® ne potentialise pas les effets, bien au contraire, les deux médicaments entrent en compétition d'où une diminution de l'effet.

Lors d'un doute sur le mésusage, (achat de stéribox, changement de comportement…) le pharmacien doit prévenir aussitôt le médecin prescripteur pour lui faire part de ses inquiétudes.

Grâce au dossier pharmaceutique et à la vigilance des caisses primaires d'assurance maladie les chevauchements d'ordonnances peuvent être décelées. En ce qui concerne les ordonnances falsifiées, le pharmacien doit être particulièrement vigilant à ce problème.

Des recherches sont en cours pour modifier la galénique des TSO afin d'éviter le mésusage. Ainsi, des progrès ont été faits grâce à la METHADONE® gélule. Lors de la première délivrance de ce médicament une lettre d'accompagnement est remise au patient (annexe 1) et précise que :

- chaque gélule de méthadone contient des agents gélifiants qui rendent très difficile sa transformation en liquide injectable,
- la revente du traitement peut conduire à une interpellation pour trafic de stupéfiants,
- en cas de mésusage, le médecin peut suspendre la prescription et passer à un autre MSO.

Il existe un marché parallèle avec un trafic important de TSO, le SUBUTEX® est le plus touché car le plus prescrit. Ce trafic touche les TSO mais aussi d'autres médicaments à potentiel addictif fort (ROHYPNOL®, TRANXENE®, SKENAN®…)

2.3.3. Agressivité du patient toxicomane et peur du pharmacien (57) (64)

Les patients toxicomanes sont des patients qui ont mauvaise réputation ; ils sont souvent difficiles à gérer car jugés trop pressés, trop agressifs, et parfois violents. Les incidents graves sont rares mais la répétition de situations conflictuelles laisse une trace indélébile c'est pourquoi les toxicomanes sont souvent « catalogués » dès leur arrivée dans l'officine. Il existe une incompréhension entre le pharmacien et le toxicomane. Pour arriver à communiquer des efforts doivent être faits des deux côtés.

D'un côté, le toxicomane pense ne pouvoir susciter que réprobation, rejet et incompréhension c'est pourquoi il se défend par un comportement violent. Au début de la relation, le seul moyen pour lui de communiquer est de tester le soignant, de le mettre à l'épreuve. Le patient usager de drogue n'est pas entièrement maître de ce qu'il fait et ne pense pas que l'on puisse s'intéresser à lui sincèrement c'est pourquoi il pousse le pharmacien dans ses retranchements avec un comportement inadapté. De plus il ne faut pas négliger le fait que les toxicomanes souffrent souvent de troubles de la personnalité graves qui expliquent aussi cette agressivité. Si le pharmacien reste professionnel et montre avant tout au patient qu'il est là pour le soigner et non le juger, le toxicomane baisse la garde, s'ouvre et devient plus coopératif. En revanche si le soignant cède à l'agressivité et au rejet, la situation risque de s'envenimer car le toxicomane réagit souvent en réflexion (au sens de miroir) de la personne qu'il a en face de lui.

D'autre part, concernant les professionnels de santé en général, il existe encore de nombreux préjugés sur la toxicomanie, ce qui ne facilite pas la prise en charge. Les pharmaciens sont sans nul doute mal ou insuffisamment préparés à cette rencontre et ils perdent leurs repères habituels. Troublés et déstabilisés, ils ont tendance à réagir en tant que personne face au toxicomane et non en soignant face au patient. Aveuglés par cette représentation péjorative du toxicomane, ils risquent d'adopter des attitudes de rejets explicites ou masqués, préjudiciables à la continuité des soins. En effet, si le pharmacien est sur ses gardes dès qu'il voit entrer un toxicomane dans son officine, un climat de peur et une pression va s'installer ce qui va mettre le patient et le professionnel dans une situation délicate. Cependant il n'y a pas de fatalité, les comportements et leurs représentations peuvent évoluer. Les pharmaciens recevant régulièrement des toxicomanes démontrent que les représentations négatives sont tenaces

mais pas immuables. La formation, l'expérience et le travail en réseau permettent aux pharmaciens de se sentir moins seuls face à ces situations délicates.

2.3.4. Accepter les rechutes (58) (64)

Lors de la première partie, et grâce au cycle de Prochaska, nous avons expliqué que les rechutes font partie intégrante du parcours du toxicomane. C'est pourquoi, les professionnels de santé, et donc le pharmacien, doivent se préparer à cette éventualité et accompagner le patient car celle-ci est assez fréquente.

Dans l'évolution du patient sous TSO, les rechutes remettent tout en question, elles culpabilisent les patients et donnent aux soignants le sentiment d'être mis en échec. Il est très important de relativiser cette étape qui fait partie intégrante du processus de maturation progressif des toxicomanes. Il faut accepter que l'évolution du patient ne se fasse pas forcément comme on l'aurait souhaité. Sans cela les professionnels de santé s'exposent à des désillusions, voire à un sentiment de frustration. Les soignants doivent rester humbles et admettre qu'ils n'ont pas le pouvoir de guérir mais tout au plus d'accompagner et d'aider le toxicomane dans sa démarche.

De plus, pendant le traitement, le comportement du patient évolue : souvent les rapports avec le pharmacien s'améliorent mais il est important d'aller au rythme du patient. Le pharmacien l'accompagne et surtout ne le presse pas dans ses prises de décisions. Le but est d'aider le toxicomane à concevoir un projet à long terme. Trop de pharmaciens sont encore dans la loi du « tout ou rien » en ce qui concerne la prise en charge des toxicomanes. Du fait du vécu de rechutes, une usure morale peut apparaitre, avec une impression d'énergie gâchée. Apprendre à gérer l'échec devrait être un des premiers conseils donné aux personnes qui s'engagent à prendre en charge les usagers de drogues. L'important est de comprendre que l'échec est provisoire, une étape vers le chemin de la guérison.

2.3.5. La coopération médecin-pharmacien dans la délivrance des médicaments de substitution aux opiacés, une des réponses à ces difficultés (56) (73) (74) (75)

La prise en charge des patients sous TSO ne sera optimisée que par le renforcement des relations pharmacien médecin en particulier en début de traitement et dans les phases difficiles. C'est une recommandation de la conférence de consensus parue en 2004 intitulée « Stratégie thérapeutique pour les personnes dépendantes aux opiacés : place des traitements de substitution ». (56)

Lors de l'initialisation d'un traitement de substitution, il est primordial qu'un contact médecin-pharmacien ait eu lieu avant l'arrivée du patient à l'officine. Ce contact se fait le plus souvent par téléphone, à l'initiative du médecin. Le patient indique préalablement le nom de la pharmacie où il souhaite avoir la délivrance de son traitement au médecin. Celui-ci téléphone donc au pharmacien en présence du patient, afin de se mettre d'accord sur les modalités de délivrance du traitement. Ainsi, si les modalités de prise comme par exemple la prise éventuelle des comprimés en présence du pharmacien sont définies dés le début avec l'accord des intéressés, celles-ci ne devant plus être négociées à l'officine entre le patient et le pharmacien. Ainsi, un cadre est fixé et le patient se sent suivi ; il sera donc attendu à la pharmacie. Lors de son arrivée à l'officine, plusieurs messages seront précisés à nouveau par le pharmacien. Celui-ci devra s'assurer de la bonne compréhension d'un traitement de substitution.

Lors de la phase de stabilisation, le pharmacien sera en contact régulier avec le médecin pour discuter de l'évolution du patient. Le pharmacien est amené à voir régulièrement le patient surtout en début de traitement, il a donc un rôle primordial dans le suivi des progrès et des régressions du patient et peut en faire part au médecin.

Lors de toute modification de posologie, il est conseillé que le médecin prévienne le pharmacien qui pourra lors de la délivrance proposer des conseils au patient pour gérer les baisses de posologie. Néanmoins, pendant cette phase il restera très vigilant, sur les troubles de l'humeur pouvant en résulter.

La mise en œuvre de la collaboration médecin-pharmacien passe par la formation de ces professionnels de santé à la toxicomanie et par l'activité des réseaux de soins.

2.3.6. Le travail en réseau, une des réponses à ces difficultés (76) (77) (78)

La prise en charge pluridisciplinaire est indispensable dans le traitement des patients sous substitution. En effet, nombreux sont les acteurs et nombreuses sont les collaborations nécessaires à une prise en charge du patient dans des conditions optimales. Indiscutablement, le produit n'est qu'une partie du traitement, important certes mais pas suffisant. La qualité de la relation soignant-malade, du traitement ainsi qu'une offre de soins pluridisciplinaire associant la compétence de médecins, infirmiers, psychologues, éducateurs assistantes sociales, pharmaciens sont primordiaux. Les réseaux permettent d'améliorer la coordination et la formation des professionnels de santé. Grâce à ces actions, le repérage d'une consommation persistante et/ou d'un mésusage sera plus précoce, la prise en charge des comorbidités (psychiatriques ou somatiques) sera plus efficace et les problèmes sociaux seront mieux pris en compte.

L'intervention du pharmacien au sein des réseaux d'aide aux usagers de drogues a révélé une autre facette de cette profession. Le pharmacien occupe une place privilégiée grâce à son accessibilité pour déceler les difficultés des patients, pour les assister et les orienter. C'est en effet lui qui les rencontre le plus souvent. Les pharmaciens sont nombreux à prendre en charge des patients sous TSO avec beaucoup de dévouement sans pour autant tomber dans l'assistanat social. Pour de nombreux pharmaciens s'ouvre une dimension nouvelle, plus sociale de l'exercice de leur profession, qui bénéficie également à leurs patients non dépendants de drogues. Le pharmacien au sein du réseau se sent moins seul face aux problèmes liés à la prise en charge des toxicomanes. Le réseau les forme et permet aux différents professionnels de santé de partager leurs expériences. L'adhésion à un réseau est ouverte à l'ensemble des professions qui en font la demande. Les professionnels de santé qui acceptent la prise en charge de toxicomanes dans le cadre de réseaux doivent être :

- motivés et volontaires : la motivation est très importante pour la survie du réseau,
- formés à l'approche psychologique des toxicomanes, à la connaissance de leur personnalité, de leur pathologie,
- prêts à participer à une action pluridisciplinaire.

L'objectif des réseaux est de constituer des filières de soins efficaces, strictes qui engagent les différentes parties en présence.

3. LES PHARMACIENS ET LA DELIVRANCE DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION EN HAUTE-VIENNE

Afin de mieux se rendre compte du ressenti des pharmaciens face à la délivrance des MSO, un questionnaire a été envoyé à 160 pharmacies de Haute-Vienne. Dans ce département, en Septembre 2010, on comptait 551 patients sous MSO dont 373 sous SUBUTEX® ou son générique et 178 sous méthadone. (79)

3.1. Présentation du questionnaire (80) (81)

3.1.1. Objectifs du questionnaire

Le premier objectif de cette enquête est de dresser un bilan en 2011 sur le rôle des pharmaciens d'officine dans la délivrance des TSO. C'est une photographie de ce qui se passe en pratique dans les pharmacies d'officine lors de la délivrance de TSO.

Ce questionnaire a pour but de nous renseigner sur les différentes difficultés rencontrées par les pharmaciens d'officine sur ce thème, sur leur ressenti et sur ce qui peut être mis en œuvre pour une meilleure prise en charge des patients sous TSO.

3.1.2. Construction du questionnaire

Le questionnaire s'intitule « Enquête sur la délivrance de la méthadone et de la buprénorphine haut dosage à l'officine » et s'organise autour de cinq items :

- d'abord, des questions générales sur l'officine afin de cibler la situation et la taille de celle-ci,
- puis, sur la relation entretenue entre le pharmacien et son patient lors de la délivrance de MSO,
- ensuite, sur les contacts médecin-pharmacien lors de la délivrance de MSO,
- après, des questions sur le ressenti des pharmaciens sur ce thème,

– et enfin, sur les réseaux de santé.

Cette enquête est composée de questions à choix multiples, avec pour certaines d'entre elles une évaluation de la fréquence des réponses proposées. De plus, à la fin de certaines questions, une réponse « autre » est proposée afin que la personne puisse s'exprimer plus librement. A la fin du questionnaire, se trouve un espace libre afin que les pharmaciens nous fassent parvenir leurs commentaires personnels sur leur pratique à l'officine.

Le questionnaire a été mis en forme sur cinq feuilles A4, présentées en recto verso et agrafées. Une lettre d'accompagnement présentant l'enquête a été jointe pour introduire le questionnaire, sur une feuille A4. Le tout a été distribué sous pli aux officines de Haute-Vienne via le grossiste répartiteur Alliance Healthcare et grâce au réseau de santé ville-hôpital addictologie ADDICTLIM.

Un exemple du questionnaire et de sa lettre d'accompagnement sont présentés en annexe 2.

3.1.3. Nombre de réponses obtenues

Le questionnaire a été transmis aux pharmacies de Haute-Vienne dans la période du 31 Janvier au 7 Février 2011. La date limite de réception des questionnaires était fixée au 28 Février 2011. Les réponses pouvaient être envoyées par fax ou par courrier postal au réseau de santé ADDICTLIM.

Au final, sur 160 questionnaires, nous avons obtenu 54 réponses. Le taux de participation à notre enquête est donc de 34%, ce qui est tout à fait exploitable.

Sur les 54 pharmacies ayant répondu, 19 pharmacies se sont nommées, 31 ont préféré rester anonymes et 4 questionnaires ont été insuffisamment remplis pour pouvoir être exploités.

Notre étude repose donc sur 50 questionnaires. Dans 96% des cas c'est un pharmacien qui y a répondu. Sur ces 96%, un peu plus de 66% sont des pharmaciens titulaires et un peu plus de 33 % sont des pharmaciens adjoints.

3.2. Analyse des réponses obtenues

3.2.1. Profil des pharmacies interrogées

3.2.1.1. Situation géographique de l'officine

La situation géographique des officines interrogées se répartit de façon assez homogène entre les zones rurales, périurbaines et urbaines avec une prédominance des réponses de la part des pharmacies situées en ville.

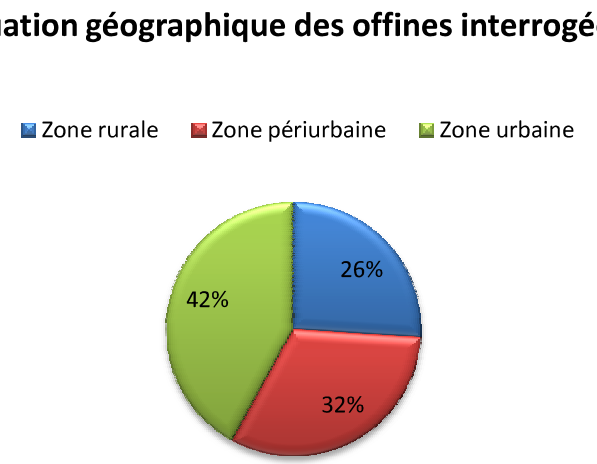

Figure 7 : Situation géographique des officines interrogées.

Cette répartition est intéressante car elle nous permet d'avoir une vision équilibrée de ce qui se passe en Haute-Vienne. Par la suite, on regroupera des questions afin de se rendre compte si les rapports entre le patient, le pharmacien et le médecin sont les mêmes en fonction de la situation géographique de l'officine.

3.2.1.2. Taille de l'officine

La taille d'une pharmacie d'officine est fonction de son chiffre d'affaire et donc du nombre de docteurs en pharmacie employés. Les officines qui ont répondu à notre enquête sont en majorité des officines de petite et de moyenne taille.

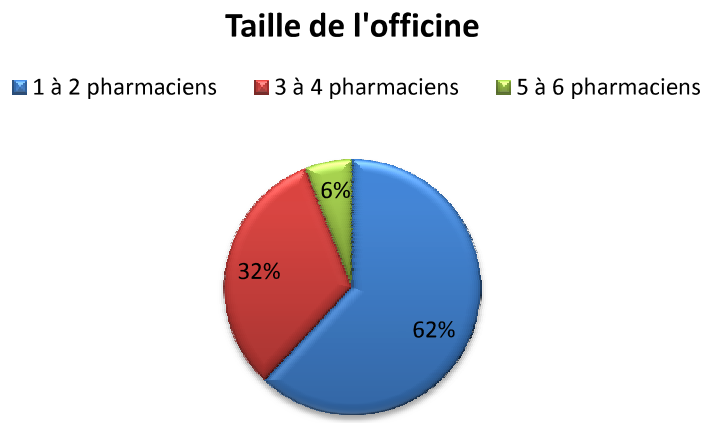

Figure 8 : Taille des officines interrogées.

Les officines de petite taille et de taille moyenne sont les plus présentes en Haute-Vienne, c'est pourquoi ce résultat n'est pas étonnant et nous permet de visualiser ce qui se passe dans cette région.

3.2.1.3. Estimation du nombre de patients sous traitement de substitution aux opiacés dans l'officine

Pour cette question, nous nous sommes intéressés séparément à la BHD et à la méthadone et nous avons différencié pour chaque médicament les patients réguliers et les patients de passage.

- Buprénorphine Haut Dosage
  - Patients réguliers

Un peu plus de trois quarts des officines interrogées délivrent de la BHD à des patients réguliers.

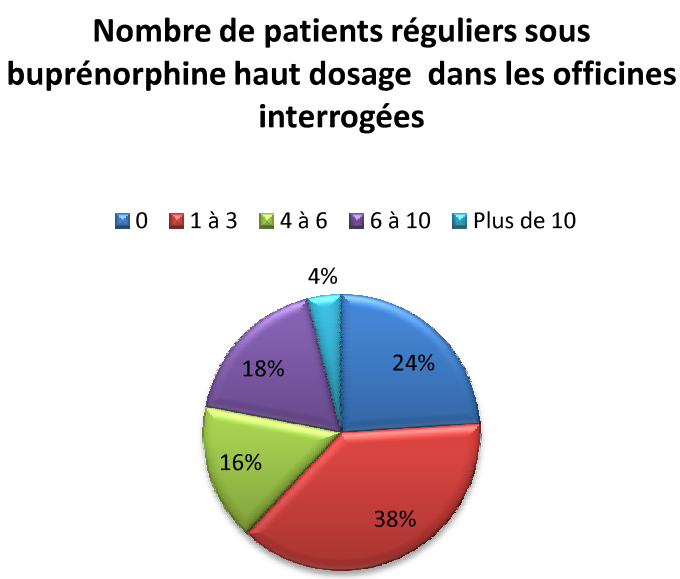

Figure 9 : Nombre de patients réguliers sous BHD dans les officines interrogées.

L'enquête montre ici que la plupart du temps, les officines délivrent de la BHD à un petit nombre de patients réguliers (1 à 3).

- **Patients de passage**

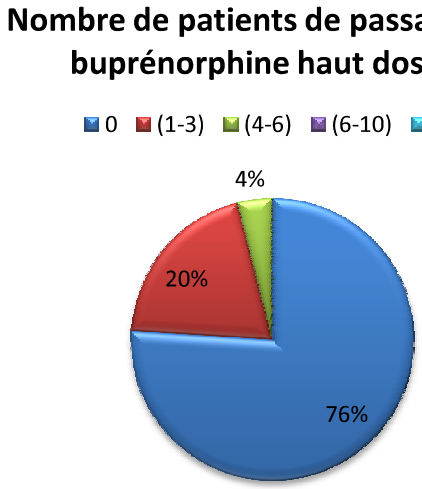

Figure 10 : Nombre de patients de passage sous BHD dans les officines interrogées.

Un peu plus de trois quart des officines interrogées n'ont pas de client de passage sous BHD et dans la majorité des cas le nombre des patients de passage est inférieur à 3 par officine.

Ces résultats sont encourageants car ils montrent que la plupart des patients sont fidèles à leur officine ce qui permet d'avoir un meilleur suivi.

- Méthadone
    - Patients réguliers

Un peu moins de la moitié des officines interrogées (46%) délivrent de la méthadone à des patients réguliers.

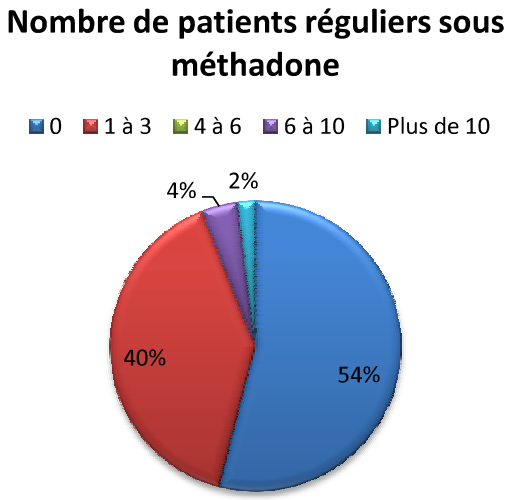

Figure 11 : Nombre de patients réguliers sous méthadone dans les officines interrogées.

Lorsque les pharmaciens prennent en charge des patients réguliers sous méthadone, ils s'occupent d'un petit nombre de patients (1 à 3) en général. C'est en corrélation avec le nombre moindre de patients sous méthadone que buprénorphine.

- Patients de passage

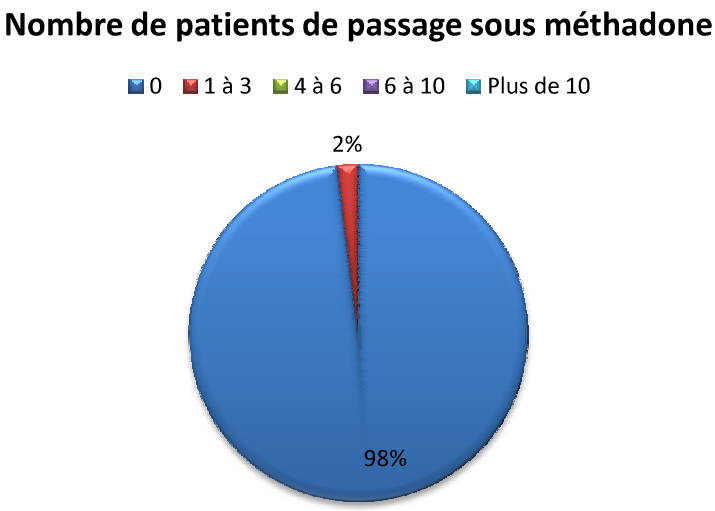

Figure 12 : Nombre de patients de passage sous méthadone dans les officines interrogées.

Pour la méthadone, 98% des officines interrogées n'ont pas de client de passage.
Cette tendance montre que les patients sous méthadone ne changent pas de pharmacie pour la délivrance ce qui est un bon point. Ceci peut également s'expliquer par la rigueur du cadre de dispensation de cette dernière.

- Comparaison Buprénorphine haut dosage/Méthadone.

En comparant les résultats, on peut conclure que la BHD est plus prescrite que la méthadone, ce qui se retrouve au niveau des statistiques nationales. De plus, les pharmaciens semblent préférer s'occuper d'un petit nombre de patients que ce soit pour la méthadone que pour la buprénorphine haut dosage. Enfin, il semble y avoir moins de « nomadisme » au niveau des pharmacies pour les patients sous méthadone que sous buprénorphine haut dosage.

3.2.2. Relation pharmacien-patient au sein de l'officine

3.2.2.1. Qui s'occupe de la délivrance ?

Avec cette question, on a voulu savoir si à l'officine tout le personnel confondu s'occupe de la délivrance des TSO ou si un pharmacien est affecté à cette tâche. Les réponses montrent que dans 60% des cas, tout le personnel s'occupe de la délivrance des MSO.

Pour les 40% d'officine où un pharmacien s'occupe de la délivrance des MSO, on a cherché à en connaitre la raison.

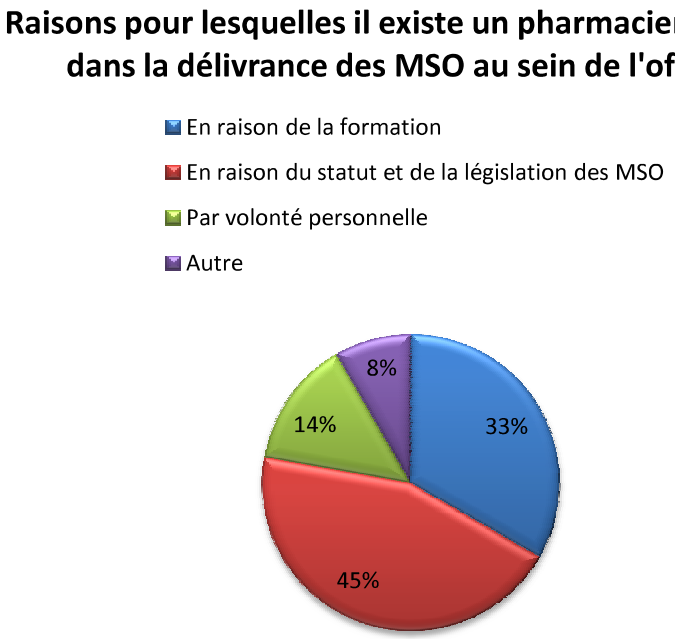

Figure 13 : Raisons pour lesquelles il existe un pharmacien référent dans la délivrance des MSO au sein de l'officine.

Le diagramme ci-dessus nous montre que dans la plupart des cas, c'est en raison du statut et de la législation liés à ces médicaments mais aussi de sa formation qu'il existe un pharmacien référent au sein de l'officine pour la délivrance des MSO.

3.2.2.2. Problèmes les plus souvent rencontrés avec les patients sous traitement de substitution aux opiacés

On a ensuite voulu évaluer les problèmes les plus souvent rencontrés lors de la délivrance de MSO et leurs fréquences respectives.

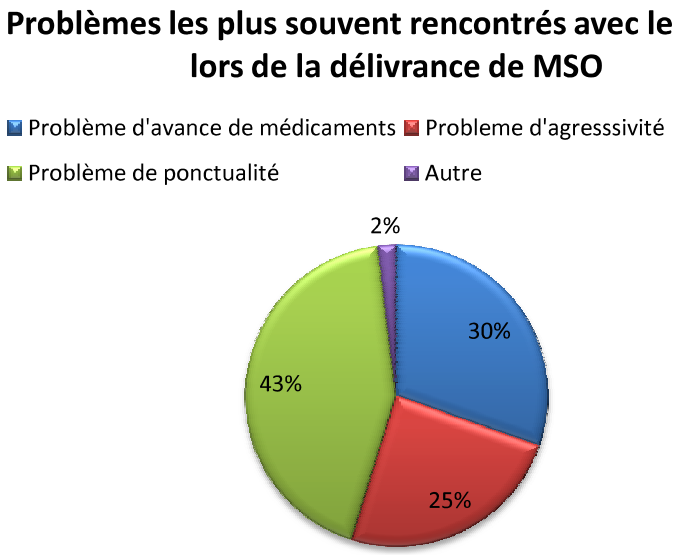

Figure 14 : Problèmes les plus souvent rencontrés avec le patient lors de la délivrance de MSO.

Par ordre de fréquence : les problèmes de ponctualité puis d'avance de produit et enfin d'agressivité sont les plus souvent rencontrés.

Il faut noter que 4% des pharmacies interrogées déclarent n'avoir aucun problème avec les patients sous MSO.

3.2.2.3. Dialogue pharmacien-patient sous médicaments de substitution aux opiacés

A l'officine, l'enquête nous prouve qu'il existe un dialogue entre le pharmacien et le patient sous MSO dans 84% des cas, ce qui est un chiffre très encourageant et satisfaisant.

On a ensuite cherché à savoir quels sont les sujets abordés entre les deux protagonistes ; le diagramme ci-dessous nous le montre.

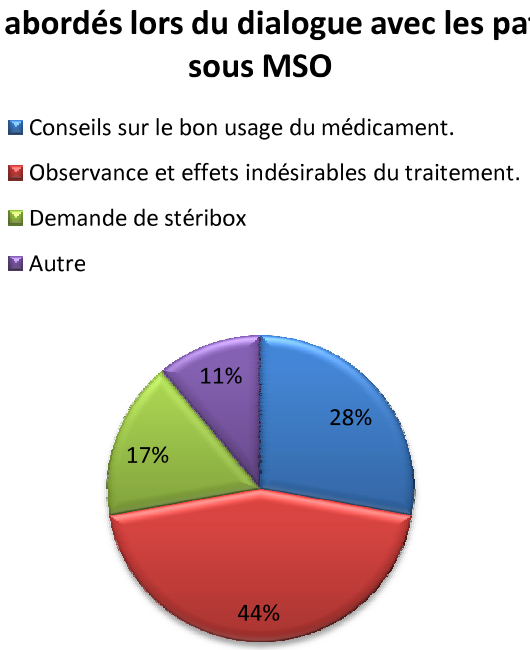

Figure 15 : Sujets abordés lors du dialogue pharmacie-patient pendant la délivrance des MSO.

La plupart du temps, le pharmacien profite de la délivrance de MSO pour conseiller le patient sur le bon usage du médicament et pour vérifier l'observance du traitement.

Les 11% ayant répondu « autre » précisent que ce sont des clients habituels avec lesquels ils ont une relation courtoise sans forcément parler du traitement.

Dans 17% des cas, une demande de stéribox est formulée au pharmacien, le patient ne se cachant pas de sa conduite à risque au pharmacien habituel.

3.2.3. Communication pharmacien-médecin lors de la délivrance de traitement de substitution aux opiacés

3.2.3.1. Contact lors de la première délivrance

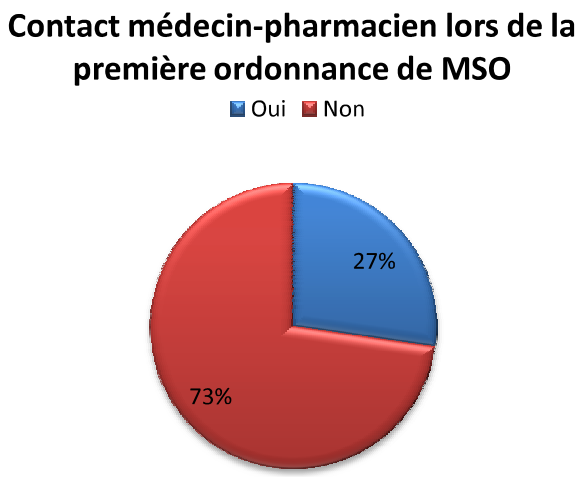

Figure 16 : Contact médecin-pharmacien lors de la première ordonnance de MSO.

On constate que seulement 27% des prescripteurs préviennent le pharmacien lors de l'initiation d'un TSO chez un patient.

Ce résultat est insuffisant, pour une bonne prise en charge du patient sous MSO. Le contact médecin-pharmacien doit être présent surtout lors de la première ordonnance, c'est d'ailleurs recommandé dans l'AMM des TSO.
Certains pharmaciens ont clairement indiqué lors de la réponse à cette question qu'ils regrettaient qu'il n'y ait pas assez de dialogue pharmacien-médecin et qu'ils se sentaient souvent seuls face à la délivrance de ces médicaments.

3.2.3.2. Inscription du nom de la pharmacie sur l'ordonnance

Nous avons vu dans le chapitre précédent qu'il est aujourd'hui obligatoire pour la méthadone et fortement recommandé pour la BHD d'apposer le nom de la pharmacie choisie par le patient sur l'ordonnance de MSO. (82)

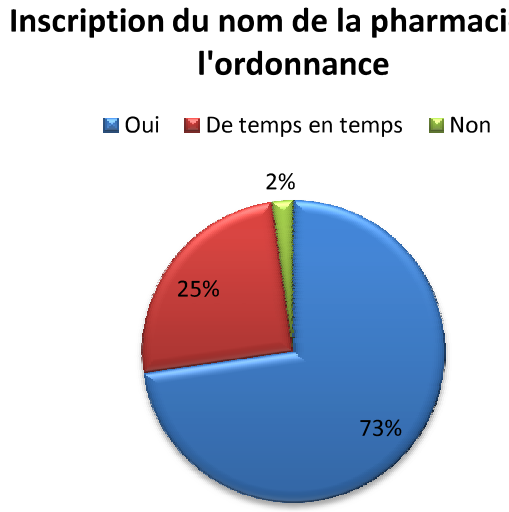

Figure 17 : Inscription du nom de la pharmacie sur l'ordonnance.

D'après l'enquête, sur seulement trois ordonnances sur quatre le nom de la pharmacie figure. Ce nombre est insuffisant, et montre un problème de méconnaissance de la législation.

3.2.3.3. Contacts réguliers lors de la délivrance des médicaments de substitution aux opiacés

On a ensuite voulu savoir s'il y avait une relation entre le médecin et le pharmacien pour le suivi du patient et quels étaient les sujets les plus souvent abordés lors de ces contacts.

Dans 70% des cas, il y a un contact entre le pharmacien et le médecin lors de la délivrance d'un TSO, le diagramme ci-dessous montre à quelles occasions ont lieu ces contacts.

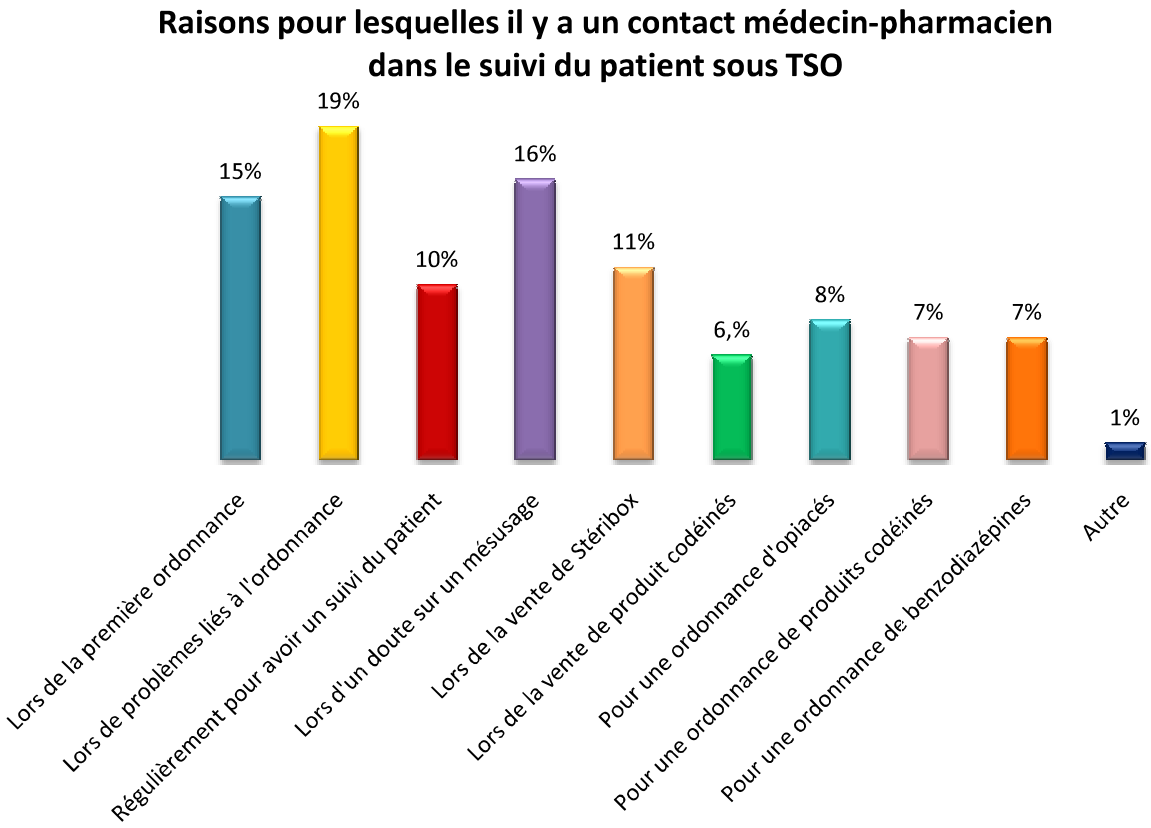

Figure 18 : Raisons pour lesquelles il ya un contact médecin pharmacien dans le suivi du patient sous MSO.

Même si la collaboration pharmacien-médecin est trop peu fréquente, l'enquête nous montre que lors de problèmes majeurs, le pharmacien contacte le médecin afin d'obtenir des renseignements divers.

D'après le diagramme nous pouvons constater que les contacts les plus fréquents se font lors de problèmes liés à l'ordonnance, et lors d'un doute sur un mésusage ou d'une vente de stéribox. Ensuite c'est pour avoir un suivi du patient que le contact pharmacien-médecin s'établit. Enfin il existe aussi un contact lors de la vente de produits codéinés ou lors de la délivrance d'autres psychotropes.

Certaines pharmacies nous ont également signalé que le contact pharmacien médecin était insuffisant. Cependant, d'autres nous ont fait part de leur expérience en nous expliquant par exemple que tous les mois le médecin téléphonait pour que la pharmacie commande le bon dosage et pour avoir un suivi des patients. Le travail de partenariat, de réseau a là toute sa place.

3.2.3.4. Problèmes liés à l'ordonnance des médicaments de substitution aux opiacés

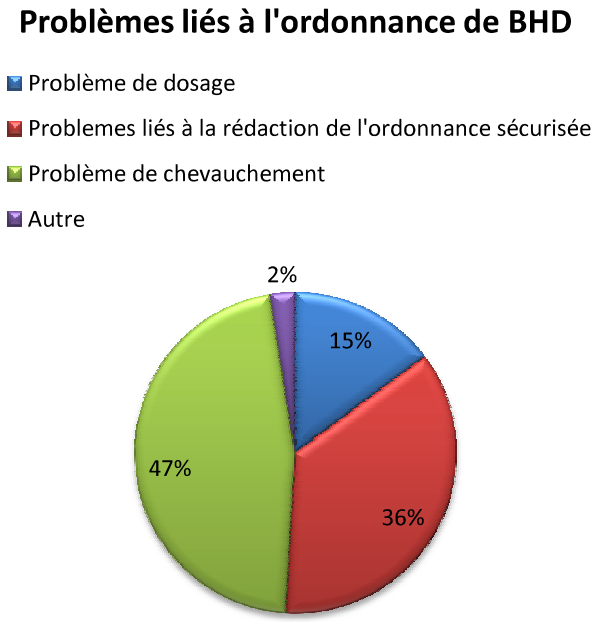

Figure 19 : Problèmes lié à l'ordonnance de BHD.

En ce qui concerne la buprénorphine haut dosage, les problèmes liés à l'ordonnance les plus souvent rencontrés sont des problèmes de chevauchement, puis des problèmes liés à la rédaction de celle-ci et enfin des problèmes de dosage.

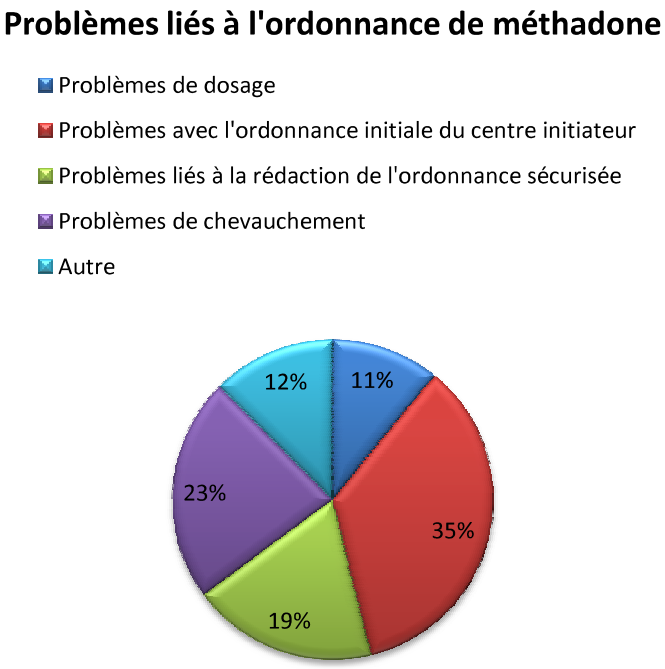

Figure 20 : Problèmes liés à l'ordonnance de méthadone.

En ce qui concerne la méthadone les résultats pour la forme sirop et la forme gélule sont comparables. Les problèmes les plus souvent rencontrés sont des problèmes avec l'ordonnance initiale du centre initiateur, puis comme pour la buprénorphine haut dosage des problèmes de chevauchement, de rédaction de l'ordonnance sécurisée et de dosage.
La spécificité de la législation de la méthadone (ordonnance initiale) pose le problème de la connaissance de la législation de cette dernière à un nombre non négligeable de médecins.

En effet, souvent le patient n'a pas son ordonnance initiale pensant que l'ordonnance de relais suffit ; il faut sensibiliser les centres initiateurs et les patients à ce problème.

3.2.4. Ressenti des pharmaciens lors de la délivrance des médicaments de substitution aux opiacés

3.2.4.1. Pharmacien et addiction

A la question « vous sentez vous à l'aise avec le thème des addictions à l'officine ? », les pharmaciens ont répondu majoritairement positivement.

Figure 21 : Ressenti du pharmacien face à l'addiction.

Certains pharmaciens nous précisent qu'ils se sentent mal à l'aise notamment avec l'alcoolo-dépendance, ils trouvent que c'est un problème très présent en France. D'autres se disent mal à l'aise à cause du fait qu'ils n'ont jamais vu un patient « guérir » d'une dépendance aux opiacés. Cette notion de guérison montre toute la difficulté d'appréhender la notion de maladie chronique associée à la problématique addictive.

3.2.4.2. Pharmacien et patient atteint d'addiction

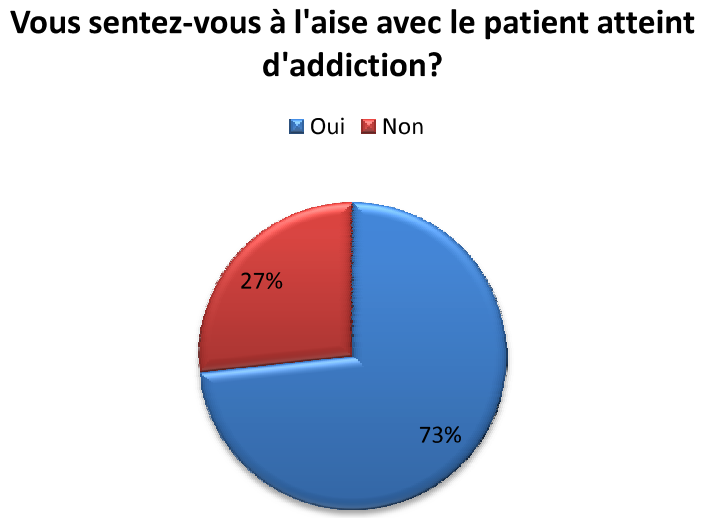

Figure 22 : Ressenti du pharmacien face au patient atteint d'addiction.

A la question « Vous sentez-vous à l'aise avec le patient atteint d'addiction ? », les pharmaciens ont encore répondu positivement.

Les réponses aux deux questions précédentes sont encourageantes et montrent que le pharmacien a évolué face à la prise en charge des addictions. Désormais, ce sujet ne semble plus être tabou ce qui est un grand pas dans l'évolution de la prise en charge des patients.

A cette question, quelques pharmaciens précisent qu'il s'agit pour eux d'une maladie comme une autre avec des patients qu'il faut soigner. En tant que professionnels de santé, ils n'ont pas à juger les patients atteints d'addiction.

3.2.4.3. Ressenti des pharmaciens quant à la différence dans la délivrance de la méthadone et de buprénorphine haut dosage

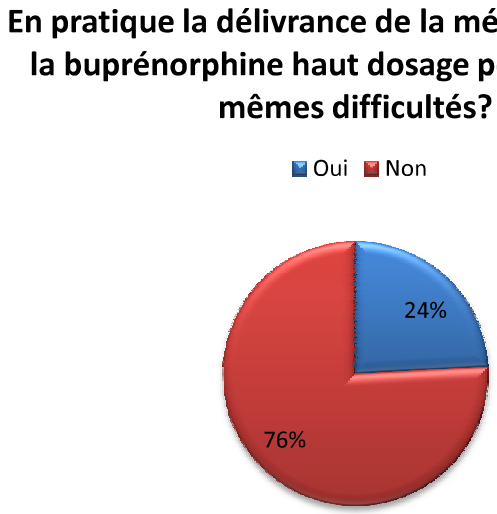

Figure 23 : Différence de difficultés dans la délivrance de BHD et de méthadone.

Les trois quarts des pharmaciens interrogés pensent que la délivrance de la méthadone et de la buprénorphine haut dosage ne posent pas les mêmes difficultés.

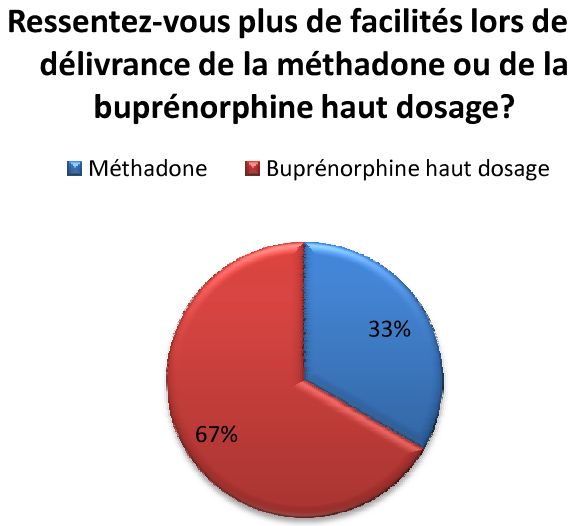

Figure 24 : Ressentez-vous plus de facilités lors de la délivrance de BHD ou de méthadone ?

Ensuite, plus de la moitié des pharmaciens pensent qu'il est plus facile de délivrer la buprénorphine haut dosage par rapport à la méthadone.

Ce résultat s'explique par le fait que la BHD soit plus prescrite en France et donc que les pharmaciens soient plus souvent au contact de patients sous BHD et donc ont plus l'habitude de délivrer ce produit. De plus, la législation de la BHD est aussi moins contraignante que celle de la méthadone.

Cependant, pour ceux qui trouvent que la délivrance de la méthadone est plus aisée que celle de la BHD, ils ont souvent précisé que les patients sous méthadone étaient plus « sérieux » et plus faciles à gérer que les patients sous BHD.

Certains ont profité de cette question pour donner leur avis sur le fait que la prescription de BHD était trop « laxiste » et qu'il existait un réel trafic de BHD en France.

3.2.5. Le pharmacien et les réseaux de santé

3.2.5.1. Connaissance des réseaux de santé

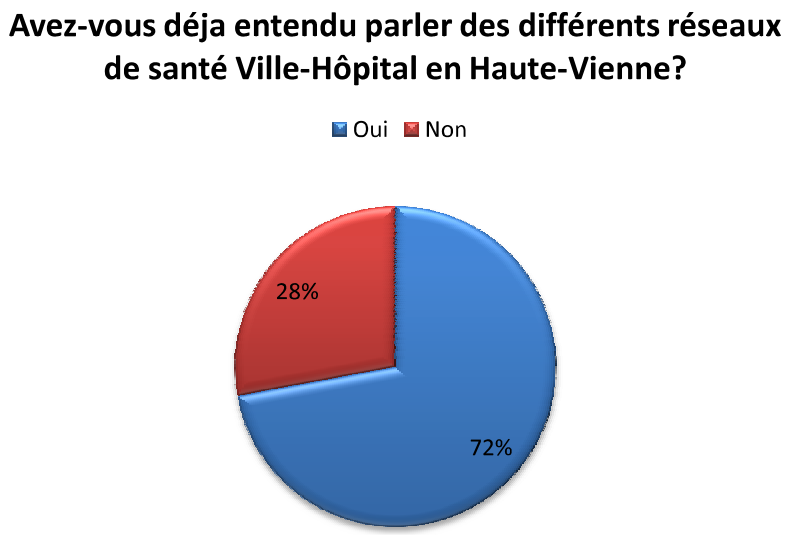

Figure 25 : Connaissance des réseaux de santé par le pharmacien.

Plus de la moitié des pharmaciens interrogés connaissent les réseaux de santé et sont capables de citer des exemples. Ce chiffre est intéressant même s'il pourrait être amélioré par une information plus poussée des officinaux sur les réseaux de santé auprès des officines.

Figure 26 : Aimeriez-vous disposer des réseaux de santé dans votre pratique professionnelle?

Pour les pharmaciens qui ne connaissent pas les réseaux de santé, les trois quart se disent intéressés par le fait de disposer de ce type d'outil dans leur pratique quotidienne.

Ce résultat montre l'envie des pharmaciens d'améliorer leur rôle dans la prise en charge des patients sous TSO.

Ceux qui ne sont pas intéressés, expliquent souvent que cela vient du fait qu'ils n'aient que peu de patients sous TSO.

3.2.5.2. Importance du travail en réseau : avis du pharmacien

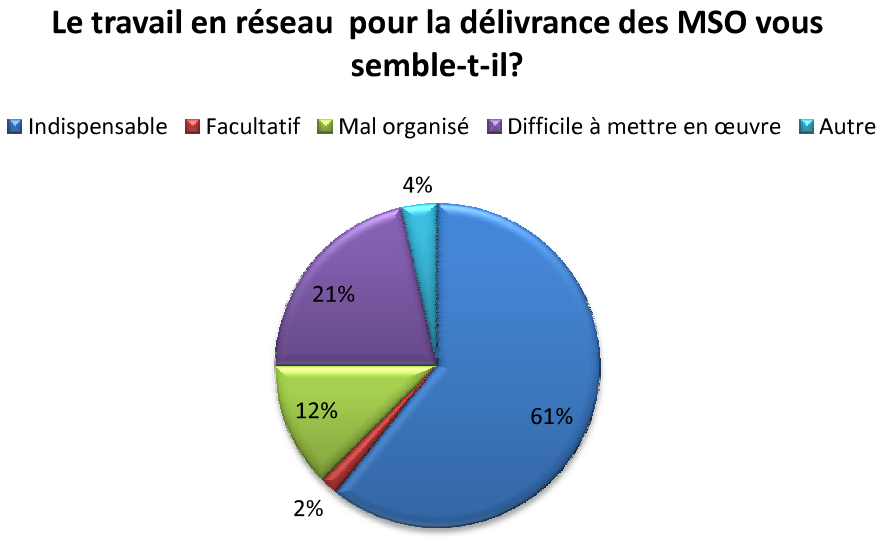

Figure 27 : Ressenti du pharmacien face au travail en réseau.

Pour le pharmacien, il est indéniable que le travail en réseau est important voire indispensable pour la bonne prise en charge des patients sous MSO. Cependant, ils trouvent ce travail difficile à mettre en œuvre et parfois mal organisé.

3.2.5.3. Importance de la formation en addictologie : avis du pharmacien

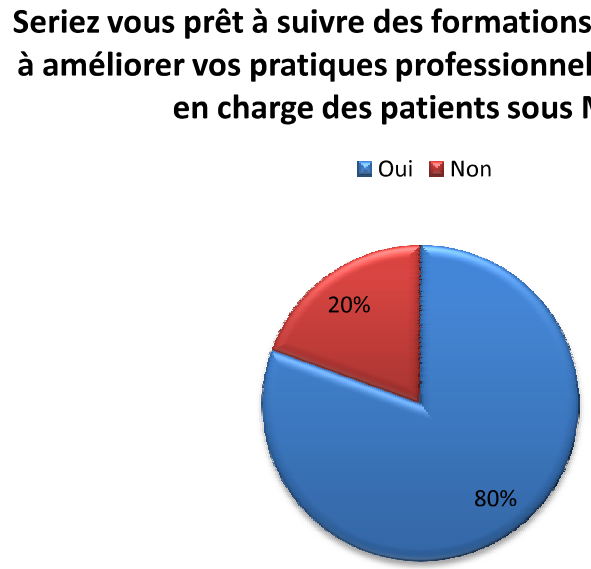

Figure 28 : Besoin de formation des pharmaciens délivrant des MSO.

Le pharmacien est demandeur de formation pour améliorer la prise en charge des patients sous MSO. Ces chiffres montrent l'importance de réseau et l'impact de celui-ci.

La plupart des 20% ayant répondu négativement précisent qu'ils ont déjà été formés.

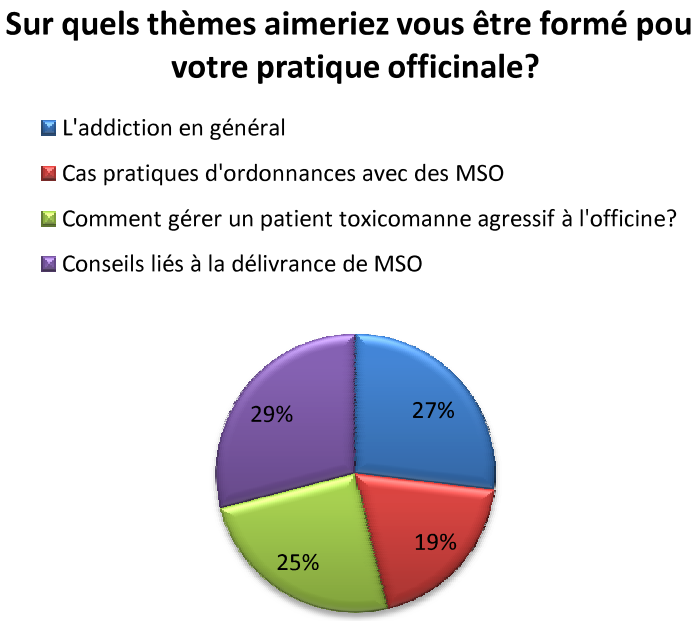

Figure 29 : Thèmes des formations les plus demandés par les pharmaciens délivrant des MSO.

Les thèmes sur lesquels ils aimeraient être formés sont nombreux ce qui montre l'envie et le manque de formation.

Les thèmes sur lesquels les pharmaciens sont prêts à se former sont nombreux. Beaucoup précisent qu'ils n'ont pas été assez formés sur l'addiction en général durant leurs études et surtout qu'ils n'ont pas été préparés à la rencontre avec le toxicomane et que des cours de psychologie seraient appréciables pour gérer ces difficultés.
Les thèmes les plus souvent cités correspondent aux difficultés les plus souvent mentionnées par les pharmaciens lors de cette enquête.

3.2.5.4. Importance du travail multidisciplinaire dans la prise en charge des patients sous traitement de substitution aux opiacés : avis du pharmacien

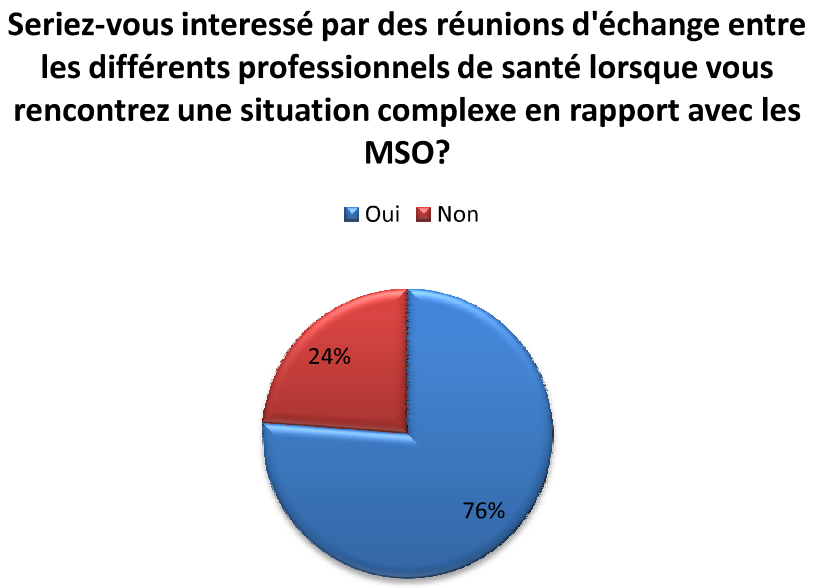

Figure 30 : Réunion d'échange pluri-disciplinaire et pharmacien délivrant des MSO.

Les trois quarts des pharmaciens sont aussi intéressés par des réunions d'échange entre médecins, infirmiers, psychologues…. Ce chiffre est important car il montre que les pharmaciens ont compris que la prise ne charge de patients sous TSO est un travail pluridisciplinaire. Pour une prise en charge globale du patient atteint d'addiction, le travail en équipe parait essentiel et sécurisant.

Beaucoup de pharmaciens qui ne sont pas intéressés par ces réunions d'échange précisent que c'est par manque de temps ou à cause d'un trop petit nombre de patients.

3.2.6. Analyse croisée

Afin de faire une étude plus précise de l'enquête réalisée, nous avons recoupé certaines questions.

D'abord le but est de se rendre compte si en fonction de la situation géographique de la pharmacie, les problèmes rencontrés avec le patient sont les mêmes ; si en ville ou à la campagne le dialogue avec le patient est plus présent, et si les contacts avec les médecins sont plus nombreux.

Puis, nous avons voulu savoir si le fait d'avoir un pharmacien référent pour la délivrance des opiacés permettait qu'il y ait plus d'échanges avec le médecin.

Ensuite, nous avons cherché à savoir si le pharmacien se sentait à l'aise avec le patient addict lorsqu'il existe un dialogue avec ce dernier. Enfin, nous avons voulu connaitre qu'elle était l'importance du réseau chez les pharmaciens qui se sentent mal à l'aise avec le thème de l'addiction.

3.2.6.1. Problèmes rencontrés avec le patient, dialogue avec le patient et contact médecin-pharmacien en fonction de la situation géographique de l'officine

D'abord on s'est demandé si les problèmes rencontrés avec les patients étaient identiques en ville et à la campagne.

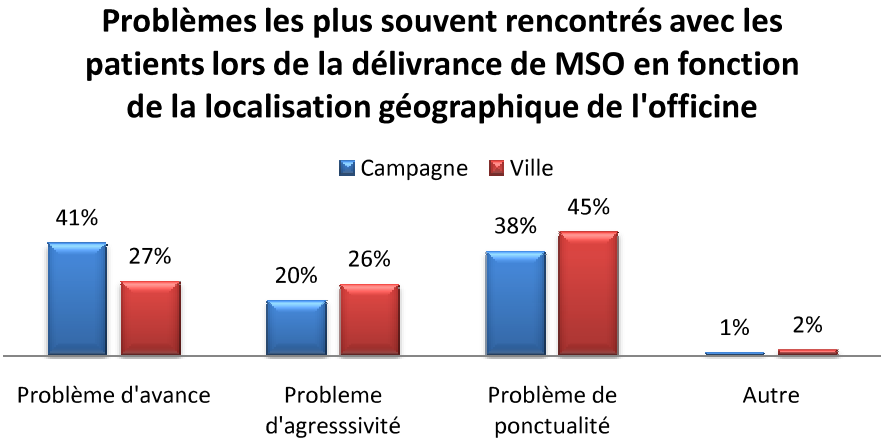

Figure 31 : Comparaison des problèmes rencontrés avec les patients sous MSO en ville et en campagne.

On voit apparaitre ici quelques différences en fonction de la localisation de l'officine ; en campagne, les problèmes d'avance de médicaments sont plus importants alors qu'en ville ce sont les problèmes de ponctualité. La connaissance du pharmacien, la proximité facilite peut être une demande d'avance à la campagne. A la différence de la ville où l'avance est moins fréquente. Les problèmes d'agressivité retrouvés dans environ un quart des cas sont a peut près présents dans les mêmes proportions.

Ensuite, en ce qui concerne le dialogue, on a voulu savoir où il est le plus souvent présent.

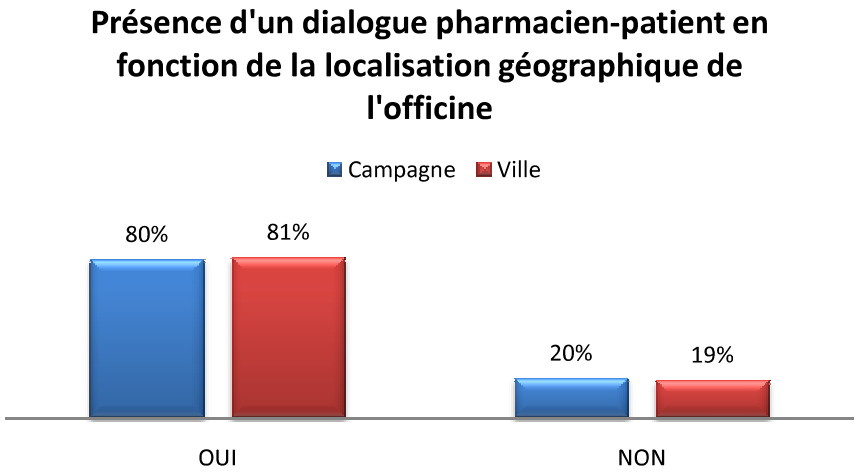

Figure 32 : Présence d'un dialogue pharmacien-patient en fonction de la localisation géographique de l'officine.

Pour le dialogue pharmacien-patient, il n'y a pas de différence notable en fonction de la localisation de l'officine.

Enfin, en ce qui concerne les contacts pharmacien-médecin, on a cherché à savoir s'ils étaient plus présents en ville ou la campagne.

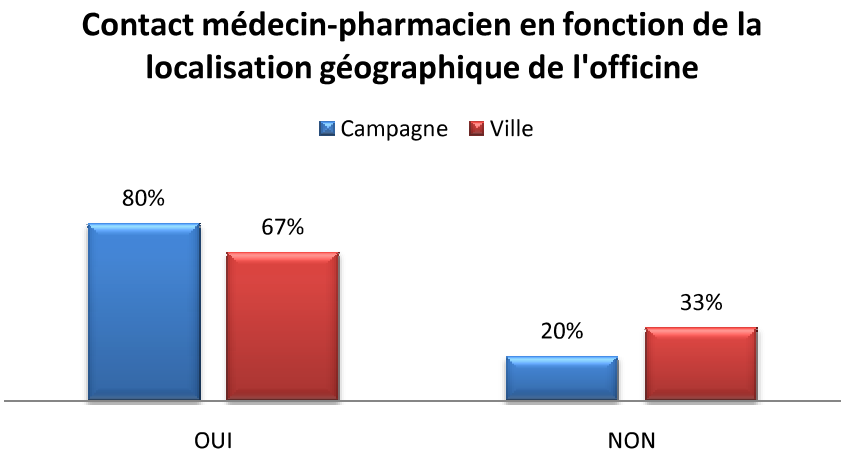

Figure 33 : Comparaison de la fréquence du contact médecin-pharmacien en ville et à la campagne.

Pour cette question, on voit apparaitre une différence entre la ville et la campagne, en effet les contacts avec les médecins semblent être plus présents à la campagne. Ce phénomène peut sans doute s'expliquer par une plus grande proximité à la campagne.

Avec ces trois analyses, on peut conclure que la dispensation présente quelques différences en fonction de la localisation géographique de l'officine. Il faut noter qu'à la campagne, le nombre de patients sous TSO est moins important qu'en ville. Ceci peut expliquer le fait que les problèmes rencontrés sont différents et que les rapports avec les médecins aussi. La plus grande proximité explique peut être la plus grande proportion de demandes d'avance et le taux moins important d'agressivité du patient en campagne. La même proportion de dialogue avec le patient quel que soit le lieu montre que le pharmacien reste professionnel en toutes circonstances.

3.2.6.2. Présence d'un pharmacien référent et relation médecin-pharmacien

On peut penser que si une personne est affectée à la délivrance des MSO, le suivi des patients et les rapports avec les médecins peuvent être améliorés grâce au nombre limité d'interlocuteurs.

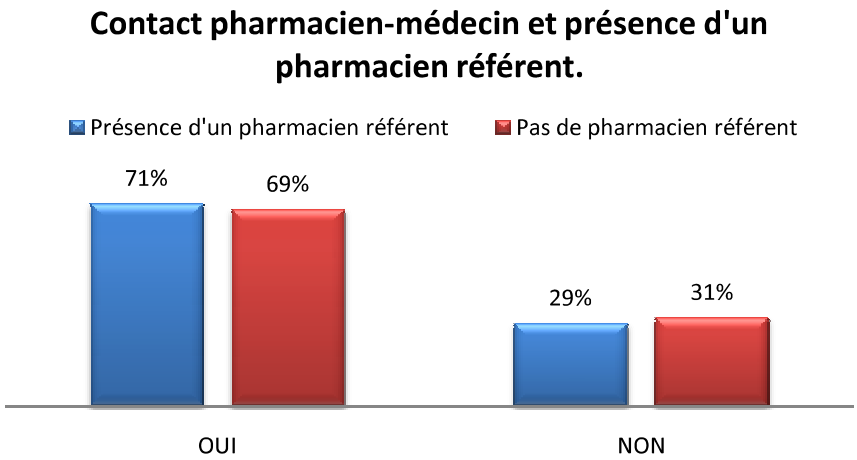

Figure 34 : Comparaison de la fréquence du contact pharmacien médecin en fonction de la présence ou non d'un pharmacien référent.

Cette hypothèse n'est pas vérifiée par l'enquête car les contacts pharmacien-médecin sont quasi identiques qu'il y ait dans l'officine un pharmacien référent ou non.

3.2.6.3. Dialogue pharmacien-patient et ressenti du pharmacien

On a vu avec cette enquête qu'il existait dans 84% des cas un dialogue entre le pharmacien et le patient, mais on a voulu savoir si le pharmacien qui dialoguait se sentait à l'aise ou non avec le patient atteint d'addiction.

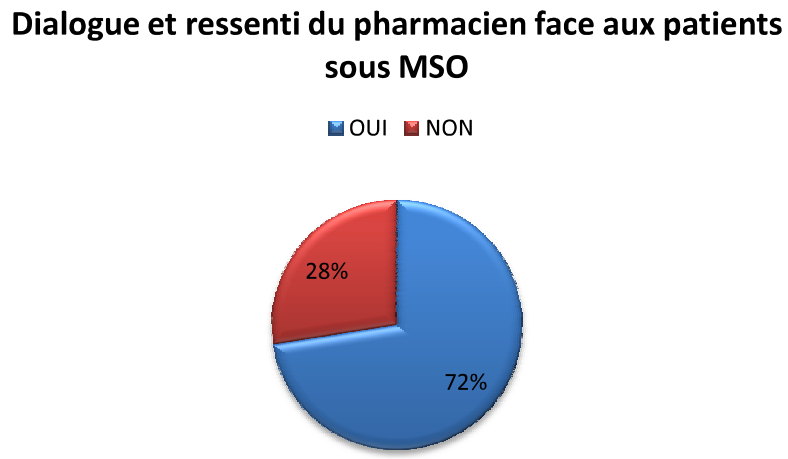

Figure 35 : Dialogue et ressenti du pharmacien face aux patients sous MSO

On voit ici que les pharmaciens qui engagent le dialogue avec le patient sous MSO, déclarent être à l'aise dans un peu moins de trois quart des cas.

Ce chiffre montre que certains pharmaciens font de leur mieux pour établir un suivi avec leur patient mais 28% ne sont pas forcément à l'aise. Ils ont donc besoin d'aide et de formation pour surmonter ce malaise.

3.2.6.4. Pharmacien mal à l'aise avec l'addiction et réseau de santé

Chez les pharmaciens mal à l'aise avec le thème de l'addiction en général, on a voulu savoir quelle était pour eux l'importance du travail en réseau.

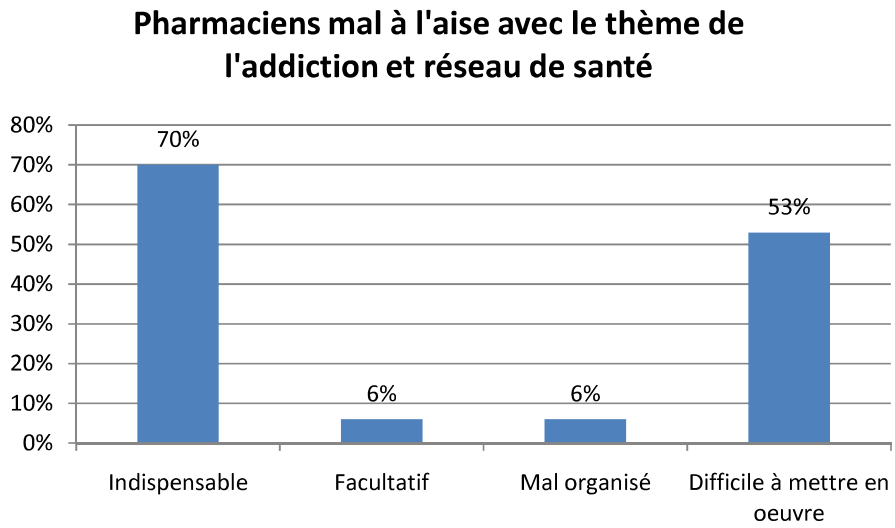

Figure 36 : Ressenti du pharmacien sur le thème de l'addiction et importance du réseau pour le pharmacien.

Ils ont répondu massivement que le travail en réseau était indispensable mais plus de la moitié pensent que ce travail est difficile à mettre en œuvre par manque de temps. Les réseaux doivent donc continuer leur travail d'information afin de toucher le plus de professionnels de santé possible.

3.3. Conclusion et discussion

Grâce à cette enquête, on peut dresser un bilan de ce qui se passe en pratique à l'officine, du rôle et de l'implication des pharmaciens dans la prise en charge des patients sous TSO. Les réponses obtenues ont été nombreuses. Un des points les plus intéressants est que de nombreux pharmaciens ont donné leur avis et nous ont fait profiter de leur expérience dans l'espace libre laissé à la fin du questionnaire.

3.3.1. Conclusions de l'enquête

Après avoir analysé les réponses obtenues, plusieurs observations ressortent de cette enquête. Nous allons d'abord mettre en évidence les nombreux points positifs dans la prise en charge des patients sous TSO par les pharmaciens. Ensuite nous allons nous intéresser aux problèmes rencontrés par les pharmaciens lors de la délivrance des MSO afin de proposer des pistes pour y remédier.

3.3.1.1. Points positifs

D'abord, ce questionnaire montre que les pharmaciens sont au quotidien au contact des malades atteints d'addiction et qu'ils jouent un rôle très important dans la prise en charge de ces patients.

Il n'est pas facile d'engager le dialogue avec un patient sous MSO, pourtant de nombreux pharmaciens le font et c'est un point très positif pour entamer et prolonger une relation de confiance avec son patient.

De plus, il faut souligner le fait que dans certains cas, malheureusement trop peu nombreux, il existe une véritable collaboration avec le médecin. Ainsi, beaucoup de pharmaciens n'hésitent pas à téléphoner au médecin en cas de doute sur un mésusage, mais aussi pour avoir un véritable suivi de leur patient. Il existe dans certains cas un véritable travail entre ces deux professionnels de santé qui est bien sûr bénéfique pour l'évolution vers la guérison du patient. Ensuite, il faut noter que la majorité des pharmaciens se sentent à l'aise avec le thème de l'addiction et le patient atteint d'addiction. Ces réponses sont encourageantes et montrent que

le pharmacien a su évoluer et se comporter en professionnel de santé en considérant l'addiction comme une maladie. Enfin, nombreux sont les pharmaciens qui nous ont fait part de leur envie de se former sur ce sujet et de travailler en réseaux avec les différents professionnels de santé. Toutes ces informations montrent que les pharmaciens sont prêts à faire des efforts pour améliorer la prise en charge du patient atteint d'addiction.

3.3.1.2. Problèmes rencontrés

Mais, les pharmaciens sont nombreux à nous avouer que délivrer des MSO à l'officine est une tâche délicate. Souvent, le pharmacien se sent seul et désemparé face aux patients atteints d'addiction. Il est en effet difficile de gérer un patient, non ponctuel et demandant souvent une avance de médicament, parfois agressif, les pharmaciens ne sont pas formés à ces situations. De plus, la relation avec le médecin n'est pas toujours évidente et sans une délivrance en collaboration avec celui-ci, il est difficile de mener à bien la prise en charge des patients.

A cela, s'ajoutent des problèmes de rédaction d'ordonnance et de législation. La BHD est deux fois plus prescrite que la méthadone c'est pourquoi certains pharmaciens plus habitués à cette délivrance la trouvent plus facile. Cependant, certains nous ont confié qu'ils regrettent le fait que la législation de prescription de BHD ne soit pas plus stricte car ce médicament donne lieu à de nombreux trafics. En ce qui concerne la méthadone la plupart des pharmaciens qui la délivrent trouvent les patients plus cadrés et plus ponctuels.

Il existe des solutions à ces problèmes et ceci passe par le travail en réseau et la motivation du pharmacien à s'occuper des patients atteints d'addiction.

3.3.1.3. Solutions possibles

Pour améliorer la prise en charge des patients atteints d'addiction, quelques règles simples sont à respecter. D'abord, il faut être motivé et avoir envie de s'engager auprès des patients sous MSO. Ensuite au début, il est préférable de s'occuper d'un petit nombre de patients avec qui le dialogue peut s'établir, mieux vaut éviter au début les toxicomanes trop « lourds » qui présentent des troubles psychiatriques majeurs. Ensuite, il est primordial de travailler en réseau et de toujours accepter de passer la main si on n'arrive pas à « gérer » un patient pour

telle ou telle raison. Le réseau permet aussi d'orienter le patient vers d'autres confrères. Il est important de travailler avec les médecins et d'établir des liens avec eux. Enfin une formation est souvent nécessaire pour mieux comprendre les problématiques de l'addiction. Aujourd'hui les réseaux doivent continuer leurs efforts afin de plus communiquer avec les pharmaciens et de toucher le plus de professionnels de santé possible.

3.3.2. Pharmacien et réseau en addictologie

3.3.2.1. Définition (83) (84) (85)

Un réseau de soins correspond à une structure qui fait intervenir plusieurs professionnels de santé qui travaillent de façon concertée. Cette action s'effectue au bénéfice d'une population particulière pour améliorer ainsi le service fourni aux patients.

Un réseau peut être représenté comme un modèle d'organisation non hiérarchique et non centralisé où le passage d'un point à un autre peut se faire librement.

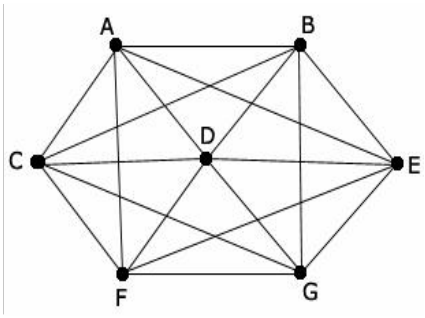

Figure 37 : Représentation schématique d'un réseau (84)

La loi du 4 Mars 2002 définit dans l'article L. 6321-1 les objectifs des réseaux de santé :
« Les réseaux de santé ont pour objectif de favoriser l'accès au soin, la coordination, la continuité ou l'interdisciplinarité des prises en charge sanitaires, notamment de celles qui sont bénéfiques à certaines populations, pathologies ou activités sanitaires. Ils assurent une prise en charge adaptée à la personne, tant sur le plan de l'éducation à la santé, de la prévention et du diagnostic que des soins. Ils peuvent participer à des actions de santé

publique. Ils procèdent à des actions d'évaluation afin de garantir la qualité de leurs services et prestations.
Ils sont constitués de professionnels de santé, libéraux, des médecins du travail, des établissements de santé, des groupements de coopération sanitaire, des centres de santé, des institutions sociales ou médico-sociales et des organisations à vocation sanitaire ou sociale ; ainsi qu'avec des représentants des usagers. » (85)

La loi n'impose aucun statut juridique particulier à un réseau. Depuis 2002, les réseaux sont financés par la région. Ainsi, le directeur de l'ARS de chaque région décide des financements consacrés aux réseaux de santé, sous réserve qu'ils correspondent à des priorités de santé publique. Cette enveloppe n'exclut pas d'autres modes de financement.

Les réseaux sont évalués par l'ANAES qui a établi des critères que les réseaux de soins doivent respecter comme par exemple l'évaluation des pratiques cliniques, des actions mises en œuvre ou encore l'évaluation du fonctionnement institutionnel du réseau.

La mise en place d'un réseau est complexe à cause de son organisation mais les réseaux génèrent un enrichissement du professionnel de santé ainsi qu'une prise en charge globale autour du patient.

3.3.2.2. Intérêts du réseau pour le pharmacien et son patient (83) (86) (87) (88)

Les intérêts du réseau sont multiples tant pour le patient que pour le professionnel de santé. D'abord le réseau s'organise autour du patient. Le réseau permet grâce à la pluridisciplinarité d'aboutir à des choix plus adaptés pour le patient. De plus il permet de coordonner les actions et de favoriser l'accès au soin.

Ensuite, l'engagement du pharmacien dans un réseau permet de décloisonner le système de santé et donc de rompre l'isolement. Il apporte un plus à la pratique et permet d'appréhender des situations complexes comme la prise en charge des patients sous MSO. Le réseau permet d'allier le travail des secteurs sociaux et médico-sociaux afin d'assurer une prise en charge globale du patient. Les réseaux de soins apportent différents intérêts pour le professionnel de santé :

- améliorer l'organisation des soins,

- former les professionnels de santé sur les addictions et leur prise en charge
- organiser des réunions pluridisciplinaires qui sont des lieux d'échange où chaque professionnel de santé apporte sa compétence
- développer des groupes de soutien
- créer un espace de confiance entre professionnels de santé pour une prise en charge globale du patient.

Les problèmes d'addiction engendrent des difficultés de prise en charge particulière auxquelles le travail en réseau répond.

Par exemple, le réseau ADDICTLIM à Limoges, propose :

- Un lieu de formation et d'échanges,
- une pratique officinale dans le cadre des réunions pluridisciplinaires,
- des outils : semaines des addictions, flyers, lettre du réseau,
- un outil informatisé permettant l'échange d'informations,
- la présence d'un coordinateur de réseau qui assure un lien entre médecin et pharmacien, ville et hôpital.

Dans les réseaux, le pharmacien est considéré comme un acteur essentiel dans la prise en charge des patients addicts. En effet, il participe à la prévention, au dépistage, à l'orientation, au suivi ainsi qu'à l'éducation thérapeutique du patient.

3.3.3. Valorisation du rôle du pharmacien

3.3.3.1. Education thérapeutique du patient (89) (90) (91)

La loi HPST de juillet 2009, a attribué au pharmacien de nouvelles missions inscrites dans le code de la santé publique à l'article L5125-1-2. Parmi celles-ci on trouve le fait que le pharmacien d'officine «*peut participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients* ». Ainsi, l'éducation thérapeutique est aujourd'hui un enjeu majeur dans l'exercice de la profession de pharmacien.

L'éducation thérapeutique est définie comme un enseignement, individuel ou collectif, dispensé à un patient ou à son entourage, visant à améliorer la prise en charge médicale d'une affection, notamment d'une affection de longue durée et chronique.

En effet, vivre avec une maladie chronique, une fois le traitement institué, nécessite de la part du patient un ensemble d'aménagements surtout dans l'addiction. Ainsi, le patient doit avoir un rôle actif et quasi permanent. L'éducation thérapeutique doit être comprise par le patient comme un apprentissage de la maladie et de son traitement.

Dans le cadre de l'addiction, l'éducation thérapeutique a plusieurs objectifs :

- Réaliser un diagnostic éducatif.
- Etablir un accord sur le rôle de chacun (patient et différents professionnels de santé).
- Informer le patient de façon à le rendre plus autonome par rapport à sa maladie et à son traitement.
- Limiter la progression de la maladie et éviter la survenue de complications en responsabilisant le patient.

Les rôles du pharmacien sont donc multiples dans l'éducation thérapeutique du patient sous MSO et passe par plusieurs actions. Le premier travail consiste à évaluer les connaissances du patient sur sa maladie pour pouvoir ensuite l'informer sur le bon usage des MSO et prodiguer les conseils associés. Ensuite, le pharmacien devra se montrer disponible afin de répondre aux questions posées par le patient. En effet de part sa proximité, le pharmacien doit développer des compétences dans la communication afin de sensibiliser, d'accueillir, d'écouter, d'orienter et de rassurer le patient et son entourage. Enfin, le pharmacien a un rôle primordial de soutien et d'accompagnement du patient et de son entourage.

Avec des actions simples mais efficaces, le pharmacien peut participer activement à l'éducation thérapeutique. Par exemple, il peut encourager une bonne observance du traitement surtout chez le patient atteint d'addiction avec des outils comme un carnet de suivi où le patient pourra noter chaque jour comment se passe la prise de MSO. L'éducation thérapeutique est donc une aide apportée au patient pour comprendre la maladie et les traitements, collaborer aux soins, prendre en charge leur état de santé et conserver ou améliorer la qualité de vie.

3.3.3.2. Une prise en charge gratifiante (92) (93)

Comme on l'a vu à de nombreuses reprises, le pharmacien joue un rôle central dans la prise en charge du patient atteint d'addiction. En effet, de part sa proximité, il a un contact régulier avec le patient. Il joue aussi un rôle primordial avec les autres professionnels de santé et a donc une place importante dans les réseaux de santé.

Le pharmacien est le premier confronté aux difficultés qu'elles soient dues au comportement du patient ou aux ordonnances souvent mal rédigées. Ainsi, lorsqu'il arrive à nouer un contact avec un patient et à fidéliser la relation, la prise en charge devient alors humainement et professionnellement gratifiante.

De plus, la collaboration avec les différents professionnels de santé ainsi que le travail en réseau permet au pharmacien d'enrichir ses connaissances et d'apprendre à travailler en équipe.

Enfin, il faut préciser que la prise en charge des patients atteints d'addiction est compliquée et délicate. C'est pourquoi pour s'engager dans ce travail il faut être volontaire et motivé.

CONCLUSION

L'addiction est une maladie au long cours. D'un statut moralisateur, elle devient une affection où l'on peut agir, prescrire, intervenir, être bienveillant. Ceci permet de créer une alliance thérapeutique.

La pharmacodépendance aux opiacés est aujourd'hui reconnue comme un véritable problème de santé publique.

L'intérêt des traitements de substitution a été confirmé et permet le remplacement d'une substance psychoactive par une autre plus gérable, plus contrôlable. Mais cette efficacité comporte des limites : envie de dépasser les doses prescrites, reprise de substances psychoactives illicites, épisodes d'alcoolisation, abus de médicaments, injections…
Le traitement médicamenteux n'est pas la seule solution et la prise en charge globale pluridisciplinaire a toute sa place.

Le pharmacien apparait comme un acteur central dans la prise en charge des patients addicts aux opiacés dans l'accompagnement, le suivi et la prévention des rechutes. C'est un interlocuteur privilégié avec le patient et en lien indispensable avec l'équipe pluridisciplinaire. Pour améliorer la délivrance de ces médicaments à l'officine, le travail en réseau a toute sa place. Une meilleure cohésion pharmacien-médecin au service du patient permet de se sentir moins seul et également d'échanger autour des difficultés rencontrées.

Ce travail en réseau qui allie, formation, information, réunions pluridisciplinaires et disponibilité sont une des clés à une meilleure prise en charge du patient addict.

Le métier de pharmacien est en pleine évolution avec l'apparition de nouvelles missions. Ce professionnel de santé a un véritable rôle à jouer dans l'éducation thérapeutique des patients atteints de maladies au long cours. La profession possède le potentiel pour mieux accompagner le patient addict et être actif au sein des réseaux de santé.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre d'accompagnement au patient lors de la première prescription de méthadone gélule remise par le médecin prescripteur ou le pharmacien qui assure la délivrance.

Madame, Monsieur,
Votre médecin vient de vous prescrire de la méthadone sous forme de gélule.
Comme le sirop que vous preniez précédemment, ce médicament vous est destiné, et à vous seulement.
Les gélules doivent être absorbées par voie orale uniquement. Chaque gélule contient des agents gélifiants qui rendent très difficile sa transformation en un liquide injectable. En cas de tentative d'injection, vous prenez le risque de détériorer vos veines, et de mettre votre vie en danger.
Il existe un risque réel d'intoxication mortelle, pour un enfant qui absorberait de la méthadone, y compris à très faible dose. **Ainsi, ne sortez jamais à l'avance les gélules de leur emballage et tenez toujours votre traitement hors de portée des enfants. En cas d'absorption accidentelle, prévenez immédiatement un médecin.**
Par ailleurs, la prise de ce médicament peut également avoir des **conséquences graves, voire mortelles pour les personnes ayant un niveau nul ou faible de dépendance aux opiacés**. Vous ne devez donc en aucun cas céder à un tiers tout ou partie de votre traitement**. La revente de votre traitement (ou d'une partie) peut en outre vous conduire à être interpellé pour trafic de stupéfiants.**
En cas de mésusage, votre médecin pourra suspendre la prescription de ces gélules de méthadone et vous prescrire à la place d'autres formes de médicament de substitution (sirop de méthadone notamment).
La survenue de problèmes liés au mauvais usage de la forme gélule pourrait conduire les autorités de santé à restreindre l'accès à ce médicament.

Annexe 2 : Lettre d'accompagnement de l'enquête et questionnaire de l'enquête AddictLim

26 avenue des courrières
87 170 Isle
tél : 05 55 05 99 00
fax : 05 24 84 18 03
Courriel : addictlim@gmail.com

Limoges, le 7 février 2011

Destinataires :
Pharmaciens de la Haute-Vienne

Objet : Enquête sur la délivrance de la méthadone et la buprénorphine haut dosage à l'officine dans le cadre d'une thèse de doctorat en pharmacie

Chers confrères,

Dans le cadre d'un **travail de thèse** sur le sujet « **la délivrance de la méthadone et la buprénorphine haut dosage à l'officine** » par Melle Pauline Viallefont, nous vous sollicitons pour une **enquête sur votre pratique officinale**.

Les données de ce travail sont centralisées et synthétisées par AddictLim.
Nous vous transmettrons les résultats de cette enquête (points positifs, négatifs, vos attentes, …) et les pistes d'amélioration à travers le réseau.

Nous vous remercions de prendre quelques minutes de votre temps pour que notre étudiante ait des éléments pour illustrer son travail de thèse. La date limite de réception des questionnaires est fixée au 28 février 2011 afin de pouvoir exploiter ces questionnaires.

Vous pouvez nous envoyer votre réponse par fax au 05 24 84 18 03 ou par courrier postal : AddictLim, 26 avenue des courrières, 87 170 Isle.

Veuillez agréer, chers confrères, l'assurance de nos salutations distinguées.

M. André Nguyen *Coordonnateur de santé*	**Melle Pauline Viallefont** *Etudiante en 6ème année de pharmacie*	**Docteur Catherine Chevalier** *Membre du comité de coordination d'AddictLim*

Enquête sur la délivrance de la méthadone et la buprénorphine haut dosage à l'officine dans le cadre d'une thèse de doctorat en pharmacie

Cochez les réponses qui correspondent à votre cas (certaines questions sont à choix multiple).
NB : Quand la réponse « autre » se présente n'hésitez pas à donner votre avis.

Qui va remplir ce questionnaire ?

- ☐ le ou la titulaire de la pharmacie
- ☐ le ou la pharmacien(ne) adjoint(e)
- ☐ le ou la préparateur(trice)

I. Questions générales sur l'officine.

1° Situation de l'officine :

- ☐ Milieu rural
- ☐ Zone périurbaine
- ☐ Zone urbaine

2° Taille de l'officine :

- ☐ Nombre de pharmacien(s) :
- ☐ Nombre de préparateur(s) :
- ☐ Autres employés :

3° Nombre de patients sous médicament de substitution aux opiacés (MSO) depuis les 6 derniers mois dans votre officine :

Buprénorphine haut dosage (BHD) :

Patients réguliers	0	1-3	4-6	6-10	>10
Patients de passage	0	1-3	4-6	6-10	>10

Méthadone :

Patients réguliers	0	1-3	4-6	6-10	>10
Patients de passage	0	1-3	4-6	6-10	>10

II. Délivrance des MSO et relation pharmacien-patient.

4° Dans l'équipe officinale, est ce qu'il y a une personne affectée à la délivrance des MSO ?

- ☐ Si oui, pourquoi
  - o à cause de la formation (le pharmacien de par sa formation est plus apte à délivrer les MSO),
  - o à cause du statut et de la législation des MSO,
  - o c'est une question de volonté du professionnel,
  - o autre :
- ☐ Si non, pourquoi
  - o tout le monde participe à la délivrance des MSO,
  - o autre :

5° Quels sont les problèmes les plus souvent rencontrés lors de la délivrance de MSO ?
(*Fréquence : 1 étant le plus fréquent et 5 le moins fréquent, entourez le chiffre correspondant*)

- Problèmes d'avance de médicaments Fréquence 1 – 2 – 3 – 4 – 5
- Problèmes d'agressivité du patient Fréquence 1 – 2 – 3 – 4 – 5
- Problèmes de ponctualité Fréquence 1 – 2 – 3 – 4 – 5
- Autre : Fréquence 1 – 2 – 3 – 4 – 5

6° Existe-t-il un dialogue avec le patient sous MSO lors de la délivrance ?

- Oui
- Non

- Si oui,
  - pour donner des conseils concernant le bon usage du médicament,
  - pour savoir si le patient supporte bien et suit bien son traitement,
  - pour une demande de Stéribox,
  - autre :

- Si non,
  - le dialogue est difficile,
  - autre :

III. Relation pharmacien- médecin.

7° Le médecin prescripteur vous prévient-il à chaque première ordonnance de MSO prévue dans votre officine ?

- Oui
- Non

8° Le nom de la pharmacie délivrant le MSO est-il toujours inscrit sur l'ordonnance ?

- Oui, à chaque fois
- De temps en temps
- Jamais

9° Avez-vous des contacts réguliers avec les médecins prescripteurs ? (Plusieurs réponses peuvent être possibles et ordre de fréquence)

- Oui
- Non

Si oui, pourquoi ?

- Uniquement lors de la première ordonnance Fréquence 1 – 2 – 3 – 4 – 5
- Uniquement lors de problèmes liés à l'ordonnance Fréquence 1 – 2 – 3 – 4 – 5

- Régulièrement pour avoir un suivi du patient — Fréquence 1 – 2 – 3 – 4 – 5
- Lors d'un doute sur un mésusage — Fréquence 1 – 2 – 3 – 4 – 5
- Lors de la vente de Stéribox — Fréquence 1 – 2 – 3 – 4 – 5
- Lors de la vente de produits codéinés — Fréquence 1 – 2 – 3 – 4 – 5
- Pour une autre ordonnance contenant une prescription :
  - d'opiacés, — Fréquence 1 – 2 – 3 – 4 – 5
  - de produits codéïnés, — Fréquence 1 – 2 – 3 – 4 – 5
  - de benzodiazépines — Fréquence 1 – 2 – 3 – 4 – 5
- Jamais — Fréquence 1 – 2 – 3 – 4 – 5
- Autres : — Fréquence 1 – 2 – 3 – 4 – 5

10° Quels sont les problèmes le plus souvent rencontrés avec les ordonnances de MSO ? *(plusieurs réponses peuvent être possibles et ordre de fréquence)*

Pour la buprénorphine haut dosage :

- Problèmes de dosage 1 – 2 – 3 – 4 – 5
- Problèmes liés à la rédaction de l'ordonnance sécurisée 1 – 2 – 3 – 4 – 5
- Problèmes de chevauchement 1 – 2 – 3 – 4 – 5
- Autre : 1 – 2 – 3 – 4 – 5

Pour la Méthadone Sirop:

- Problèmes de dosage 1 –2 – 3 – 4 – 5
- Problèmes avec l'ordonnance initiale du centre initiateur 1 –2 – 3 – 4 – 5
- Problèmes liés à la rédaction de l'ordonnance sécurisée 1 –2 – 3 – 4 – 5
- Problèmes de chevauchement 1 –2 – 3 – 4 – 5
- Autre : 1 –2 – 3 – 4 – 5

Pour la Méthadone Gélule:

- Problèmes de dosage 1 – 2 – 3 – 4 – 5
- Problèmes avec l'ordonnance initiale du centre initiateur 1 – 2 – 3 – 4 – 5
- Problèmes liés à la rédaction de l'ordonnance sécurisée 1 – 2 – 3 – 4 – 5
- Problèmes de chevauchement 1 – 2 – 3 – 4 – 5
- Autre : 1 – 2 – 3 – 4 – 5

IV. Ressenti des pharmaciens dans la délivrance des MSO.

11° D'une manière générale, vous sentez-vous à l'aise avec le thème des addictions à l'officine ?

☐Oui ☐Non

- Si oui, pourquoi :

- Si non, pourquoi :

14° Vous sentez vous à l'aise avec le patient atteint d'addiction ?

☐Oui ☐Non

- Si oui, pourquoi :

- Si non, pourquoi :

15° En pratique, la délivrance de la méthadone et de la buprénorphine haut dosage pose-t-elle les mêmes difficultés ?

☐Oui ☐Non

- Si oui, pourquoi :

- Si non, pourquoi :

16° En pratique ressentez-vous plus de facilités lors de la délivrance de la méthadone ou de la buprénorphine haut dosage ?

☐ méthadone ☐ buprénorphine haut dosage

Pourquoi :

V. Le pharmacien et les réseaux de santé.

17° Avez-vous déjà entendu parler des différents réseaux Ville-Hôpital en Haute-Vienne ?

- Si oui, pouvez-vous nous citer des noms de réseaux :

- Si non, aimeriez-vous pouvoir disposer de ce type d'outil dans votre pratique ?
  - Oui
  - Non

18° Le travail en réseau avec les différents partenaires (médecins libéraux, hospitalier, médecins de centre spécialisé, ou autres professionnels) pour la délivrance des MSO vous semble-t-il ?

- Indispensable
- Facultatif
- Mal organisé
- Difficile à mettre en œuvre
- Autre :

19° Seriez-vous prêt à suivre des formations pour vous aider à améliorer vos pratiques professionnelles dans la prise en charge des patients sous MSO ?

☐Oui ☐Non

- Si oui, sur quels thèmes ; (plusieurs choix sont possibles)
  - l'addiction en général
  - cas pratiques d'ordonnance avec des MSO (législation, pharmacologie…)
  - comment gérer un patient toxicomane agressif à l'officine
  - conseils liés à la délivrance de MSO
  - Autres

- Si non, pourquoi ?

20° Seriez-vous intéressé par des réunions d'échange entre les différents professionnels de santé (médecin, infirmier, psychologue, assistante sociale…) lorsque vous rencontrez une situation complexe en rapport avec les MSO ?

☐Oui ☐Non

Si oui, pourquoi :

Si non, pourquoi :

Avez-vous des commentaires à nous faire parvenir ?

BIBLIOGRAPHIE-WEBOGRAPHIE

(1) PILLON F., AUTHIER N. Addictologie à l'officine. Actualités pharmaceutiques, 2009, 488, p. 9-22.

(2) REYNAUD M. Quelques éléments pour une approche commune des addictions. In : Traité d'addictologie. Paris : Flammarion médecine-science, 2006, p. 3-11.

(3) GUFFENS J-M. La toxicomanie qu'est-ce-que c'est ? In : Cent questions sur les drogues, la toxicomanie et les hépatites virales associées. Paris : Frisson-Roche, 2003, p. 21-26.

(4) VARESCON I. Psychopathologie des conduites addictives : Alcoolisme et toxicomanie. Paris : Berlin éd, 2005, p. 13-14.

(5) GOODMAN A. Addiction: définition et implication. British Journal of Addiction, 1990, vol 85, p. 1403-1408.

(6) KARILA L., REYNAUD M. Facteurs de risque et de vulnérabilité. In : Traité d'addictologie. Paris : Flammarion médecine-science, 2006, p. 43-45.

(7) BRUST J. Neurological aspects of substance abuse. 2nd edition. New-York : Elsevier, 2007, 551 p.

(8) LE MOAL M. Théories neurobiologiques de l'addiction. In : Traité d'addictologie. Paris : Flammarion médecine-science, 2006, p. 14-20.

(9) LEJOYEUX M. Neurobiologie des addictions. In : Addictologie. Paris : Elsevier Masson, 2009, p. 27-32. (Abrégés)

(10) LINGFORD A., NUTT D. Neurobiology of addiction and implication for treatment. British Journal of Psychiatry, 2003, 182, p. 97-100.

(11) LOWENSTEIN W. SANCHEZ M. Addictions aux opiacés et traitements de substitution. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2003, 91 p. (Collection dialogue Ville-Hôpital)

(12) MOREL A., COUTERON J-P., FOUILLAND P. Fondements. In : L'aide mémoire d'addictologie. Paris : Dunod, 2010, p. 46-76.

(13) DSM-IV. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4e ed. Trad. Paris, Masson, 1996, 1065 p.

(14) Classification internationale des maladies, 10e éd. Paris, Masson, 1993, 902 p.

(15) BABOR T-F., HOFMANN M., DELBOCA F-K. et al. Types of alcoholics: evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. Arch Gen Psychiatry, 1992, Vol 49, p. 599-608.

(16) MILDT Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie. Un guide pratique en addictologie. [en ligne]. Disponible sur : Adija-jura.org/app/…/GUIDE_PRATIQUE_addictions-3%5B1%5D.pdf. (Page consultée le 26 avril 2011)

(17) REYNAUD M. Modèle transthéorique du changement. In : Traité d'addictologie. Paris : Flammarion médecine et science, 2006, p 233-235.

(18) LOWENSTEIN W., GOURARIER L., COPPEL A. et al. Les principaux produits utilisés (licites et illicites). In : La méthadone et les traitements de substitution. Paris : Doin, 1995, p. 15-21.

(19) BLAMEY M., GREY-WILSON C. La flore d'Europe occidentale. Paris : Flammarion, 2003, p. 124.

(20) SNYDER S. Les drogues et le cerveau. Paris : Belin, 1986, p 41.

(21) POROT A., POROT M. Les toxicomanies. 9ème édition. Paris : Presse universitaire de France, 1996, p. 128. (Collection Que sais-je ?)

(22) INSTITUT NATIONAL DE PREVENTION ET D'EDUCATION POUR LA SANTE., MISSION INTERMINISTERIELLE DE LUTTE CONTRE LA DROGUE ET LA TOXICOMANIE. Drogues et dépendance. Paris : INPES, 2006, 177 p.

(23) MOREL A. L'addiction aux opiacés : clinique et psychopathologie. In : REYNAUD M. Traité d'addictologie. Paris : Flammarion médecine et science, 2006, p. 547-554.

(24) GIBIER L. La trajectoire de l'héroïnomane et ses conséquences. In : Prise en charge des usagers de drogues. Paris : Doin, 1999, p. 55-65.

(25) BONTEMPS F., SCHENCKERY J. Le traitement de substitution aux opiacés. Le moniteur des pharmacies, 2007, Cahier II, 2683, 16 p.

(26) REYNAUD M. Troubles psychiatriques et opiacés. In : Traité d'addictologie. Paris : Flammarion médecine et science, 2006, p. 555-560.

(27) CROS J., GAIRIN J. Transmission peptidergique. In : JACQUOT C. Pharmacologie fondamentale. Paris : Ellipses, 1989, p. 129-148.

(28) TSCHIRHART E. Transmission peptidergiques hormonales et neuronales. In : LANDRY Y., GIES J-P., Pharmacologie des cibles vers l'indication thérapeutique. Paris : Dunod, 2003, p. 443-454.

(29) MOREL A., BOULANGER M., HERVE F., et al. Prévenir les toxicomanies. Paris : Dunod, 2004, 320 p.

(30) ROQUES B. La dangerosité des drogues. Paris : Odile Jacob édition, 1999, 316 p.

(31) AURIACOMBE M., FATSEAS M. Thérapeutique de substitution en addictologie : concepts et principes généraux. In : REYNAUD M. Traité d'addictologie. Paris : Flammarion médecine et science, 2006, p. 222-228.

(32) LEFORT L. Le gouvernement met le paquet avec un plan sur cinq ans. Le moniteur des pharmacies, 2006, Cahier 1, 2652, p 16.

(33) TOUZEAU D. Traitements de substitution aux opiacés, dix ans…et plus ! Le courrier des addictions, 2009, vol. 11, n°2, p. 11-13.

(34) MISSION INTERMINISTERIELLE DE LUTTE CONTRE LA DROGUE ET LA TOXICOMANIE. Plan gouvernemental 2008-2011. [en ligne]. Disponible sur : http://www.drogues.gouv.fr/site-professionnel/plan-gouvernemental/plangouvernemental-20082011/. (Page consultée le 30 avril 2011)

(35) COSTES J-M. Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés. In : Site de l'observatoire français des drogues et des toxicomanies [en ligne]. Disponible sur : http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/publi/tend/tend65.html. (Page consultée le 3 mai 2011)

(36) PUNGIER V. Commercialisation du premier générique du Subutex en mars 2006. Le moniteur des pharmacies, 2006, Cahier 1, 2617, p. 14.

(37) BUXERAUD J. Traitement substitutif aux opiacés par la buprénorphine : le premier générique est disponible. Actualités pharmaceutiques, 2006, 457, p. 23-26.

(38) Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, compte rendu de la réunion du 18 février 2010. [en ligne]. Disponible sur : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/1c22bdaa6ccc4499a26635bb67c4bd4b.pdf. (Page consultée le 3 mai 2011)

(39) LOWENSTEIN W., GOURARIER L., COPPEL A., et al. Le produit idéal de substitution existe-t-il ? In : La méthadone et les traitements de substitution. Paris : Doin, 1995, p. 47-50.

(40) GIBIER L. La substitution. In : Prise en charge des usagers de drogues. Paris : Doin, 1999, p. 81-90.

(41) HUGUENIN J., DOUINEAU G., LEMERCIER M. La méthadone mode d'emploi. Paris : Alain Schrotter édition, 1996, p. 148.

(42) FACY F. Toxicomanies et prescription de méthadone. Paris : EDK, 1999, p. 127.

(43) SILVAN F. Le rapport qui dope la méthadone. Moniteur des pharmacies, 2002, Cahier 1, 2439, p. 11-12.

(44) JULIEN C. Substitution aux opiacés, bilan positif mais perfectible. Moniteur des pharmacies, 2006, Cahier 1, 2642, p. 24-28.

(45) Vidal 2010 : le dictionnaire. 86ème éd. Paris : Ed. du Vidal, 2010, p.1289 et 2010.

(46) Centre national hospitalier d'information sur le médicament. Monographie de la méthadone AP-HP 1,33 mg/ml sirop. In : Thériaque. [en ligne]. Disponible sur : http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm (Page consultée le 19 mars 2011)

(47) Centre national hospitalier d'information sur le médicament. Monographie de la Méthadone AP-HP 10 mg gélule. In : Thériaque. [en ligne]. Disponible sur : http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm (Page consultée le 17 mars 2011)

(48) Centre national hospitalier d'information sur le médicament. Monographie du Subutex 8 mg comprimé sublingual. In : Thériaque. [en ligne]. Disponible sur : http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm (Page consultée le 21 mars 2011)

(49) BRUNET A. Les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés : Méthadone® et Subutex®. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2008, 173 p.

(50) MAUTRAIT C., RAOULT R. Législation et exonérations des substances dangereuses et vénéneuses. 4ème édition. Paris : Porphyre, 2008, 235 p.

(51) MASCRET C., DEGROOTE D. Précis de droit à l'officine. Paris : Edition de santé, 2008, 227p. (Collection Hygiéa)

(52) PUNGIER V. Méthadone AP-HP, des gélules prescrites en relais de la forme sirop. Le moniteur des pharmacies, 2008, Cahier 1, 2728, p. 20-21.

(53) LAURE P., BINSINGER C. La prescription des produits de substitution. In : Les médicaments détournés. Paris : Masson, 2003, p. 155-157. (Abrégés)

(54) BELIN N. Médicaments à délivrance particulière : méthadone AP-HP. Le moniteur des pharmacies, 2008, Cahier 1, 2751, p. 21-22.

(55) AURIACOMBE M., FATSEAS M., DAULOUEDE J-P. Thérapeutiques de substitution aux opiacés : méthadone orale et buprénorphine sublinguale. In : REYNAUD M, Traité d'addictologie. Paris : Flammarion médecine et science, 2006, p. 620-626.

(56) Conférence de consensus. (2004 ; Lyon). Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Lyon : Fédérarion Française d'Addictologie, 2004, 16 p.

(57) LAMARCHE J. L'accueil du toxicomane à l'officine. Paris : Masson, 2002, 143 p. (Le quotidien du pharmacien)

(58) SCHALCKENS-FUKS M. Les soignants et les toxicomanes. Paris : Dunod, 1997, 194 p.

(59) BERGERET J. Toxicomanie et personnalité. Paris : Presse universitaire de France, 1999, 127 p. (Collection Que sais-je ?)

(60) POLOMENI P., BRY D., CELERIER I. Comprendre les addictions et le traitement de la toxicomanie. Paris : John Libbey Eurotext, 2005, p. 55. (Dialogue médecin-malade)

(61) BELON J-P. Les traitements de substitution des pharmaco-dépendances aux opiacés. In : Conseils à l'officine, guide du suivi pharmaceutique, 5ème ed. Paris : Masson, 2002, p. 346-350 (Abrégés)

(62) TOUZEAU D., JACQUOT C. Les traitements de substitution pour les usagers de drogues. Paris : Arnette SA, 329 p.

(63) LAWRINSON P., ROCHE A., TERAO H., LE P. Dispensing oipioïd substitution treatment : practices, attitudes and intentions of community-based pharmacist. Drug alcohol rev, 2008, 27, p. 47-53.

(64) MOREL A., HERVE F., FONTAINE B. Soigner les toxicomanes. Paris : Dunod, 1997, 364 p.

(65) MOLENAT F. Grossesse et toxicomanie. Ramonville Saint-Agne : Erès, 2000, 143 p.

(66) VIGNAUD J. Toxicomanies aux drogues illicites, traitements de substitution opiacés pendant la grossesse. In : REYNAUD M. Traité d'addictologie. Paris : Flammarion médecine et science, 2006, p 765.

(67) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Transport personnel de médicaments stupéfiants détenus dans le cadre d'un traitement médical. [en ligne]. Disponible sur : http://www.drogues.gouv.fr/fileadmin/user_upload/Comprendre_l_addiction/Pdf/Transport_medicaments_psychotropes.pdf. (Page consultée le 3 mai 2011)

(68) VENISSE J-l., BAILLY D. Diversité des approches thérapeutiques. In : Addictions quels soins ? Paris : Masson, 1997, p. 173-183.

(69) ALLAERT F-A. Observatoire pharmaco épidémiologie national de la délivrance et du bon usage de la buprénorphine haut dosage en pharmacie de ville. J Pharm Clin, 2009, vol. 28, n°1, p. 5-12.

(70) PUNGIER V. Tout pour éviter le mésusage des gélules de méthadone. Le moniteur des pharmacies, 2008, Cahier 1, 2726, p 18.

(71) LEFORT L. Contrôles généralisés après le trafic de Subutex®. Le moniteur des pharmacies, 2007, Cahier 1, 2673, p 12.

(72) AFSSAPS Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de santé. Lettre aux prescripteurs-Mise sur le marché de la méthadone AP/HP gélule. [en ligne]. Disponible sur :
www.afssaps.fr/content:dowload/14087/169466/version/1/file/lp080401_prescripteurs.pdf
(Page consultée de 13 juin 2011)

(73) FERONI I., AUBISSON S., et al. Collaboration entre médecins et pharmaciens pour le suivi des patients sous buprénorphine haut dosage. Presse med, 2005, 34, 17, p. 1213-1219.

(74) JULIEN C. Un téléphone rouge entre l'officine et le cabinet. Le moniteur des pharmacies, 2008, Cahier 1, 2722, p. 74-76.

(75) J.S. Substitution aux opiacés, collaborer avec les médecins améliore la prise en charge. Le moniteur des pharmacies, 2004, Cahier 1, 2550, p 16.

(76) CHU de Rouen. Réseau de santé. In : Site internet du CHU de Rouen. [en ligne]. Disponible sur :
http://www3.chu-rouen.fr/Internet/professionnelSante/reseaux/sante. (Page consultée le 13 mai 2011)

(77) BERRA A. Le réseau ses atouts et ses contraintes. Le moniteur des pharmacies, 2008, Cahier I, 2734, p. 42-43.

(78) POLOMENI P. Les réseaux addiction. Revue Toxibase, 2002, 18, p 3.

(79) CIRDD Centre d'Information Régional sur les drogues et les Dépendances. Niveaux d'usage des drogues en Limousin. [en ligne]. Disponible sur :
http://www.cirddlimousin.fr/IMG/pdf/Etat_des_lieux_Haute-Vienne_2010.pdf. (Page consultée le 3 juillet 2011)

(80) MAITRE C., HERRAN E., et al. Délivrance de la méthadone et de la buprénorphine : les pharmaciens du Pays Basque et du sud des Landes mènent l'enquête. Le courrier des addictions, 2010, 12, 4, p. 30-32.

(81) DEVERRE C. Cannabis et pratique officinale en Haute-Vienne. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2007, 181 p.

(82) FONTAA V. Le médecin et le toxicomane, guide pratique. Paris : Heures de France, 2003, 333 p.

(83) LLORCA M. Les réseaux en addictologie. In : REYNAUD M. Le traité d'addictologie. Paris : Flammarion médecine-science, 2008, p. 285-288.

(84) NGUYEN A. Réseau de santé en addictologie : expérience de la Haute-Vienne, place du pharmacien dans ce réseau. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges, 2011, 204 p.

(85) Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé [en ligne]. In : Légifrance. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=FFFEDF8247A01703A6488F3D8B64A882.tpdjo07v_3?cidTexte=LEGITEXT000005632379&dateTexte=20110808. (Page consultée le 1er juillet 2010)

(86) Journée pratique des réseaux addictions. [en ligne]. In : Site du Pôle national de ressource. Disponible sur : http://www.prn-addictions.org/pro/medias/cr_jra_15nov2005.pdf. (Page consultée le 1er juillet 2010)

(87) FONSEQUE-NATHAN D. Accro à un réseau toxico. Le moniteur des pharmacies, 2010, Cahier 1, 2821, p. 64-65.

(88) BERRA A. Réseau…lument humain ! Le moniteur des pharmacies, 2008, Cahier 1, 2731, p. 80-81.

(89) SIMON D., TRAYNARD P-Y., et al. Education thérapeutique. 2ième édition. Paris : Masson, 2009, 304 p.

(90) IVERNOIS J-F., GAGNAYRE R. Apprendre à éduquer le patient. 3ème édition. Paris : Maloine, 2008, 138 p.

(91) BOURDILLON F., GRIMALDI A. Education thérapeutique : Prévention et maladies chroniques. Paris : Masson, 2007, 300 p.

(92) JULIEN C. A la santé des ex-toxicos. Le moniteur des pharmacies, 2009, Cahier 1, 2779, p. 68-69.

(93) LORIOL M. Accro à la prise en charge des addictions. Le moniteur des pharmacies, 2007, Cahier 1, 2676, p. 84-85.

TABLE DES MATIERES

GLOSSAIRE.....8

INTRODUCTION.....10

1. LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES.....12

1.1. NOTIONS D'ADDICTOLOGIE 12

1.1.1. Définition de l'addiction..... 12

1.1.1.1. Définition de Pidinelli, Bretagne et Mille 13

1.1.1.2. Les critères de Goodman 13

1.1.1.3. Interactions produit-environnement-individu..... 14

1.1.2. Neurobiologie des addictions..... 16

1.1.2.1. Rôle de la dopamine 16

1.1.2.2. Description du système de récompense 17

1.1.2.3. Dérèglement du système de récompense..... 18

1.1.3. Les différents types de comportement à l'égard d'une substance.... 19

1.1.3.1. L'abstinence..... 19

1.1.3.2. L'usage simple 19

1.1.3.3. L'usage nocif 20

1.1.3.4. La dépendance..... 22

1.1.3.5. De l'usage à l'abus et à la dépendance 24

1.1.3.6. La pyramide « médicale des usages » 25

1.1.4. La notion de changement 26

1.1.4.1. Précomtemplation 26

1.1.4.2. Contemplation 27

1.1.4.3. Préparation..... 27

1.1.4.4. Action 27

1.1.4.5. Maintien 28

1.1.4.6. Régression et rechute 28
1.1.4.7. Le schéma de Prochaska 28
1.2. L'ADDICTION AUX OPIACES 29
1.2.1. Les opiacés utilisés 30
1.2.1.1. L'héroïne et les autres opiacés utilisés 30
1.2.1.2. Le parcours du consommateur d'opiacés 33
1.2.1.3. Les complications liées à la dépendance aux opiacés 34
1.2.1.3.1 Complications physiques 35
1.2.1.3.2 Complications psychiques 37
1.2.1.3.3 Complications obstétricales 38
1.2.1.3.4 Complications sociales 38
1.2.2. Description du système opioïde 39
1.2.2.1. Généralités sur le système opioïde 39
1.2.2.2. Les récepteurs opioïdes 40
1.2.2.3. Les opioïdes exogènes et endogènes 40
1.2.2.4. Les effets induits par les agonistes, les antagonistes et les agonistes-antagonistes aux opioïdes 42
1.2.3. Particularités de l'addiction aux opiacés 44
1.2.3.1. Le profil pharmaco-clinique des opiacés 44
1.2.3.2. Les spécificités de la dépendance aux opiacés 45
1.2.3.3. Dangerosité des opiacés le rapport Roques 45
1.3. LA SUBSTITUTION 46
1.3.1. Histoire du système français face aux traitements de substitution .. 47
1.3.1.1. Une politique de réduction des risques 47
1.3.1.2. Apparition de la méthadone 48
1.3.1.3. Apparition du Subutex® et ses génériques 49
1.3.2. Généralités sur les traitements de substitution 49

1.3.2.1. Qu'est ce qu'un traitement de substitution ? 49
1.3.2.1.1 Définition d'un traitement de substitution..... 49
1.3.2.1.2.Délai d'action, intensité des effets, durée d'action d'un médicament de substitution..... 50
1.3.2.1.3. Le traitement de substitution en pratique 51
1.3.2.2. Les objectifs d'un traitement de substitution 53
1.3.2.3. Bilan sur les traitements de substitution depuis leur apparition 54
1.3.3. Les différents produits utilisés : les médicaments de substitution aux opiacés 55
1.3.3.1. Comparaison Méthadone/Buprénorphine haut dosage..... 56
1.3.3.2. Autres traitements n'ayant pas l'AMM pour la substitution 66
1.3.3.2.1. Le LAAM 66
1.3.3.2.2. Les sulfates de morphine 66
1.3.3.2.3. La SUBOXONE® 67
1.3.3.2.4. Autres opiacés (codéine, dextropropoxyphène, élixir parégorique, héroïne…) 67

2. LE ROLE DES PHARMACIENS D'OFFICINE DANS LA DELIVRANCE DES MEDICAMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES 69

2.1. TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACES ET LEGISLATION 69
2.1.1. Modalités de prescription des traitements de substitution aux opiacés 69
2.1.1.1. Méthadone 70
2.1.1.2. Buprénorphine haut dosage 73
2.1.1.3. Comparaison de la prescription de méthadone et de buprénorphine haut dosage 74
2.1.2. Règles de délivrance des traitements de substitution aux opiacés ... 75

2.1.2.1. Méthadone 75
2.1.2.2. Buprénorphine haut dosage 78
2.1.2.3. Comparaison de la délivrance de la Méthadone et la Buprénorphine haut dosage 78
2.2. LA DELIVRANCE DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE EN PRATIQUE 79
2.2.1. L'accueil du toxicomane à l'officine 79
2.2.1.1. La première rencontre, un moment décisif 80
2.2.1.2. L'importance du contact verbal 80
2.2.1.3. Etablir un climat de confiance et comprendre leurs demandes. 81
2.2.2. Conseils associés lors de la délivrance des médicaments de substitution aux opiacés 81
2.2.2.1. Insister sur les règles d'administration 82
2.2.2.2. Rappeler les effets indésirables 82
2.2.2.3. Commenter les prescriptions d'accompagnement en particulier celles de psychotropes 83
2.2.2.4. Expliquer les bilans biologiques avec la méthadone 84
2.2.2.5. Conseils sur la vie quotidienne 84
2.2.2.6. MSO pendant la grossesse 85
2.2.2.7. MSO et voyages 86
2.2.2.8. Aborder la prise en charge psychosociale 88
2.2.2.9. Arrêt du traitement 89
2.2.2.10 Accompagnement de l'entourage 89
2.3. LES DIFFICULTES RENCONTREES PAR LE PHARMACIEN LORS DE LA DELIVRANCE DE TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES ET LEURS SOLUTIONS 90
2.3.1. Problèmes de chevauchement, d'avance de produit, de ponctualité... 90

2.3.2. Problèmes de mésusages 91

2.3.3. Agressivité du patient toxicomane et peur du pharmacien 92

2.3.4. Accepter les rechutes 93

2.3.5. La coopération médecin-pharmacien dans la délivrance des médicaments de substitution aux opiacés, une des réponses à ces difficultés 94

2.3.6. Le travail en réseau, une des réponses à ces difficultés 95

3. LES PHARMACIENS ET LA DELIVRANCE DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION EN HAUTE-VIENNE 96

3.1. PRESENTATION DU QUESTIONNAIRE 96

3.1.1. Objectifs du questionnaire 96

3.1.2. Construction du questionnaire 96

3.1.3. Nombre de réponses obtenues 97

3.2. ANALYSE DES REPONSES OBTENUES 98

3.2.1. Profil des pharmacies interrogées 98

3.2.1.1. Situation géographique de l'officine 98

3.2.1.2. Taille de l'officine. 99

3.2.1.3. Estimation du nombre de patients sous traitement de substitution aux opiacés dans l'officine 99

3.2.2. Relation pharmacien-patient au sein de l'officine 103

3.2.2.1. Qui s'occupe de la délivrance ? 103

3.2.2.2. Problèmes les plus souvent rencontrés avec les patients sous traitement de substitution aux opiacés 104

3.2.2.3. Dialogue pharmacien-patient sous traitement de substitution aux opiacés 105

3.2.3. Communication pharmacien-médecin lors de la délivrance de traitement de substitution aux opiacés 106

3.2.3.1. Contact lors de la première délivrance 106
3.2.3.2. Inscription du nom de la pharmacie sur l'ordonnance 107
3.2.3.3. Contacts réguliers lors de la délivrance des médicaments de substitution aux opiacés..... 107
3.2.3.4. Problèmes liés à l'ordonnance des médicaments de substitution aux opiacés 109
3.2.4. Ressenti des pharmaciens lors de la délivrance des médicaments de substitution aux opiacés 111
3.2.4.1. Pharmacien et addiction 111
3.2.4.2. Pharmacien et patient atteint d'addiction 112
3.2.4.3. Ressenti des pharmaciens quant à la différence dans la délivrance de la méthadone et de buprénorphine haut dosage 113
3.2.5. Le pharmacien et les réseaux de santé 114
3.2.5.1. Connaissance des réseaux de santé 114
3.2.5.2. Importance du travail en réseau : avis du pharmacien..... 116
3.2.5.3. Importance de la formation en addictologie : avis du pharmacien 117
3.2.5.4. Importance du travail multidisciplinaire dans la prise en charge des patients sous traitement de substitution aux opiacés : avis du pharmacien. 119
3.2.6. Analyse croisée 120
3.2.6.1. Problèmes rencontrés avec le patient, dialogue avec le patient et contact médecin-pharmacien en fonction de la situation géographique de l'officine. 120
3.2.6.2. Présence d'un pharmacien référent et relation médecin-pharmacien. 123
3.2.6.3. Dialogue pharmacien-patient et ressenti du pharmacien. 124

3.2.6.4. Pharmacien mal à l'aise avec l'addiction et réseau de santé... 125
3.3. CONCLUSION ET DISCUSSION 126
3.3.1. Conclusions de l'enquête 126
3.3.1.1. Points positifs 126
3.3.1.2. Problèmes rencontrés 127
3.3.1.3. Solutions possibles 127
3.3.2. Pharmacien et réseau en addictologie 128
3.3.2.1. Définition 128
3.3.2.2. Intérêts du réseau pour le pharmacien et son patient 129
3.3.3. Valorisation du rôle du pharmacien 130
3.3.3.1. Education thérapeutique du patient 130
3.3.3.2. Une prise en charge gratifiante 132

CONCLUSION 132
ANNEXES 133
BIBLIOBRAPHIE-WEBOGRAPHIE 140
TABLE DES MATIERES 150
TABLE DES ILLUSTRATIONS 157
TABLE DES TABLEAUX 159
SERMENT DE GALIEN 160

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : L'addiction comme résultante de l'interaction de plusieurs facteurs……...…15
Figure 2 : Le système de récompense : les voies dopaminergiques, mésolimbiques et mésocorticales……...…18
Figure 3 : Pyramide de Skinner……25
Figure 4 : Diagramme de Prochaska……...…...29
Figure 5 : *Papaver somniferum L*……...…..31
Figure 6 : Formule chimique de la morphine……32
Figure 7 : Situation géographique des officines interrogées……98
Figure 8 : Taille des officines interrogées……99
Figure 9 : Nombre de patients réguliers sous BHD dans les officines interrogées……100
Figure 10 : Nombre de patients de passage sous BHD dans les officines interrogées……...100
Figure 11 : Nombre de patients réguliers sous méthadone dans les officines interrogées…..101
Figure 12 : Nombre de patients de passage sous méthadone dans les officines interrogées..102
Figure 13 : Raisons pour lesquelles il existe un pharmacien référent dans la délivrance des MSO au sein de l'officine……...……103
Figure 14 : Problèmes les plus souvent rencontrés avec le patient lors de la délivrance de MSO……104
Figure 15 : Sujets abordés lors du dialogue pharmacie-patient pendant la délivrance des MSO……105
Figure 16 : Contact médecin-pharmacien lors de la première ordonnance de MSO……106
Figure 17 : Inscription du nom de la pharmacie sur l'ordonnance……...…..107
Figure 18 : Raisons pour lesquelles il ya un contact médecin pharmacien dans le suivi du patient sous MSO……108
Figure 19 : Problèmes liés à l'ordonnance de BHD……..……..109
Figure 20 : Problèmes liés à l'ordonnance de méthadone……..110
Figure 21 : Ressenti du pharmacien face à l'addiction……..……111
Figure 22 : Ressenti du pharmacien face au patient atteint d'addiction……112
Figure 23 : Différence de difficultés dans la délivrance de BHD et de méthadone……..…..113
Figure 24 : Ressentez-vous plus de facilités lors de la délivrance de BHD ou de méthadone ?.....113
Figure 25 : Connaissance des réseaux de santé par le pharmacien……114

Figure 26 : Aimeriez-vous disposer de réseaux de santé dans votre pratique professionnelle ?.....115
Figure 27 : Ressenti du pharmacien face au travail en réseau.....116
Figure 28 : Besoins des pharmaciens et pharmaciens délivrant des MSO.....117
Figure 29 : Thèmes des formations les plus demandés par les pharmaciens délivrant des MSO.....118
Figure 30 : Réunion d'échange pluri-disciplinaire et pharmacien délivrant des MSO.....119
Figure 31 : Comparaison des problèmes rencontrés avec le patient sous MSO en ville et en campagne.....121
Figure 32 : Présence d'un dialogue pharmacien-patient en fonction de la localisation de l'officine.....122
Figure 33 : Comparaison de la fréquence du contact médecin-pharmacien en ville et à la campagne. 122
Figure 34 : Comparaison de la fréquence du contact pharmacien médecin en fonction de la présence ou non d'un pharmacien référent.....123
Figure 35 : Dialogue et ressenti du pharmacien face aux patients sous MSO.....123
Figure 36 : Ressenti du pharmacien sur le thème de l'addiction et importance du réseau pour le pharmacien.....124
Figure 37 : Représentation schématique d'un réseau.....127

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Dangerosité des drogues……46
Tableau 2 : Substitution et remplacement……..……50
Tableau 3 : Mise en place d'un traitement par MSO……....52
Tableau 4 : Phase de stabilisation d'un traitement par MSO……52
Tableau 5 : Généralités sur les MSO……..……...56
Tableau 6 : Pharmacodynamie des MSO……..57
Tableau 7 : Pharmacocinétique des MSO……..……57
Tableau 8 : Contre-indication des MSO……..……58
Tableau 9 : Mises en garde des MSO……..……..59
Tableau 10 : Précaution d'emploi des MSO……....60
Tableau 11 : Effets indésirables des MSO……61
Tableau 12 : Contre-indications et MSO……..……62
Tableau 13 : Associations déconseillées et MSO……62
Tableau 14 : Précautions d'emploi et MSO……..……63
Tableau 15 : Associations à prendre en compte et MSO……..……63
Tableau 16 : Surdosage et MSO……...……64
Tableau 17 : Mésusage et MSO……...……64
Tableau 18 : Grossesse et allaitement et MSO……..……65
Tableau 19 : Modalités de prescription des MSO……..…..74
Tableau 20 : Modalités de délivrance et MSO……..……78
Tableau 21 : Voyages et MSO……...……87

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre mes mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

VIALLEFONT Pauline. Délivrance de la buprénorphine haut dosage et de la méthadone à l'officine. 2011. 161 pages.

RESUME DE LA THESE

L'addiction aux opiacés est une maladie complexe ; son traitement s'appuie sur une prise en charge médico-psycho-sociale et la prise de médicament de substitution aux opiacés. Actuellement, deux molécules sont sur le marché en France ; la buprénorphine haut dosage et la méthadone. Bien qu'ayant la même indication ces deux traitements sont prescrits de manière différente. Le pharmacien, véritable acteur de santé publique, a un rôle à jouer dans la délivrance de ces médicaments. Une enquête a été réalisée en Haute-Vienne sur le rôle et le ressenti du pharmacien lors de la délivrance de ces médicaments. Les clés pour réussir une meilleure prise en charge globale d'un patient sous traitement de substitution aux opiacés passe par une collaboration pharmacien-médecin et par un travail en réseau.

MOTS CLES : Addiction, Opiacés, Traitements de substitution aux opiacés, Méthadone, Buprénorphine haut dosage, Pharmacien, Réseau, Enquête.

TITLE : BUPRENORPHINE HIGH DOSAGE AND METHADONE DISPENSING IN COMMUNITY PHARMACISTS.

ABSTRACT

The opiate addiction is a complex disease; its treatment is based on a psychological and social care and medicated opiate substitution.

Currently, two molecules are available in France, buprénorphine and methadone. Although they have the same indication, these two treatments are prescribed differently. The pharmacist, public health real actor, has a role to play in the delivery of these drugs.

In Haute-Vienne a survey was conducted on the role and the feel of pharmacists when they dispense these drugs?

The keys to performing a better care of the patients on an opiate substitution treatment go through collaboration between the doctor and the pharmacist and work on a network.

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Faculté de pharmacie de Limoges, 2 rue du Docteur Raymond Marcland, 87025 Limoges Cedex