

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2001

THESE n° 1

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 5 janvier 2001

par

Melle MOLLIE Peggy

Née le 19 mars 1975

à LURE (Haute-Saône)

LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION DANS LES TOXICOMANIES
AUX OPIACES :
PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE

JURY

Mr le professeur F. LOCHER

Mr O. CATALA
Mme M.-E. LE CORRE
Mme G. LIABEUF

Sommaire

Introduction	p. 1
Chapitre 1 : la toxicomanie	p. 3
I- Les toxicomanes	p. 4
1- Définitions	p. 4
2- Epidémiologie	p. 5
3- Contexte socioprofessionnel	p. 7
4- Aspect psychologique	p. 8
II- Les produits utilisés	p. 9
1- Substances psychoactives à l'origine de dépendances	p. 9
1-1 Classification légale	p. 9
a) les produits illicites	p. 9
b) les produits limites	p. 14
c) les produits licites	p. 15
1-2 Classification pharmacologique	p. 18
2- La dépendance aux opiacés	p. 21
2-1 Historique	p. 21
2-2 Définition	p. 21
2-3 Aspects pharmacologiques	p. 22
2-4 Aspects cliniques	p. 23
III- Les dangers liés à la prise de drogue	p. 25
1- Utilisation de la voie intraveineuse	p. 25
2- Les surdoses	p. 26
3- Les complications cardio-vasculaires	p. 26
4- Les complications neurologiques	p. 26
5- Les complications materno-fœtales	p. 26
Chapitre 2 : les traitements de substitution	p. 28
I- Principe	p. 29
II- Objectifs	p. 30
1- A court terme	p. 30
2- A moyen terme	p. 31
3- A long terme	p. 31
III- Les produits utilisés	p. 31
1- La méthadone	p. 32
1-1 Forme et présentation	p. 33
1-2 Composition	p. 33
1-3 Indications thérapeutiques	p. 33

1-4 Propriétés	p. 33
1-5 Posologie et mode d'administration.....	p. 34
1-6 Contre-indications.....	p. 34
1-7 Mises en gardes et précautions d'emploi	p. 34
1-8 Interactions médicamenteuses.....	p. 35
1-9 Grossesse et allaitement	p. 36
1-10 Effets indésirables	p. 37
1-11 Surdosage.....	p. 38

2- La buprénorphine haut dosage : Subutex®	p. 38
2-1 Forme et présentation	p. 40
2-2 Composition.....	p. 40
2-3 Indications thérapeutiques	p. 40
2-4 Propriétés pharmacodynamiques	p. 41
2-5 Posologie et mode d'administration	p. 41
2-6 Contre-indications	p. 41
2-7 Mises en garde et précaution d'emploi.....	p. 42
2-8 Interactions médicamenteuses	p. 43
2-9 Grossesse et allaitement.....	p. 44
2-10 Effets indésirables	p. 44
2-11 Surdosage	p. 45
3- Tableau comparatif méthadone/Subutex®	p. 45

chapitre 3 : les étapes de la substitution..... p. 48

I- Décision de mise en place du traitement	p. 49
1- Evaluation du niveau de dépendance.....	p. 49
2- Le syndrome de manque aux opiacés : rappels cliniques	p. 49

II- Mise en place d'un traitement par méthadone ou Subutex®	p. 50
1- Induction du traitement.....	p. 50
2- Phase de stabilisation	p. 52
3- Phase de maintenance	p. 54

III- Surveillance du traitement	p. 54
--	-------

IV- Arrêt du traitement	p. 55
--------------------------------------	-------

Chapitre 4 : la substitution en pratique..... p. 57

I- Aspects législatifs	p. 58
1- Législation des substances vénéneuses en France	p. 58
1-1 Listes I et II	p. 58
1-2 Liste des stupéfiants	p. 58
2- Prescription et délivrance du Subutex®	p. 64
3- Prescription et délivrance de la méthadone	p. 64
II- Place du médecin généraliste	p. 67
1- Les réseaux ville-hôpital toxicomanie	p. 67
2- Consultation	p. 68
3- Le contrat de soin	p. 69
4- Prescription du traitement substitutif	p. 69
5- Poursuite du traitement	p. 70
III- Place du pharmacien d'officine	p. 70
1- Rôle du pharmacien pendant la phase d'induction du traitement	p. 72
2- Rôle du pharmacien pendant la phase de stabilisation	p. 72
3- Relations pharmacien-patient	p. 73
4- Relations médecin-pharmacien	p. 74
5- Contraintes administratives	p. 75
6- Stockage des produits à l'officine	p. 77
7- Rôle du pharmacien dans le suivi du toxicomane	p. 77
Chapitre 5 : problèmes des traitements de substitution	p. 79
I- Détournement des traitements de substitution	p. 80
1- Utilisation de la voie intraveineuse	p. 80
1-1 Fréquence et facteurs associés à l'injection du Subutex®	p. 80
1-2 Risques liés à l'injection	p. 81
2- Prise concomitante d'autres produits	p. 82
2-1 Les benzodiazépines	p. 82
2-2 L'héroïne	p. 85
3- Nomadisme médical, prescriptions multiples	p. 85
II- Les moyens de contrôler ces dérives	p. 87
1- Eviter l'injection du Subutex®	p. 87
2- Modification des modalités de prescription	p. 88
3- Contrôles de la sécurité sociale	p. 88
4- Système d'informations entre médecins	p. 89
5- Partenariat entre médecins et pharmaciens	p. 89
Chapitre 6 : les résultats actuels	p. 90

I- Importance de la substitution à l'heure actuelle	p. 91
1- Nombre de patients sous Subutex [®] ou méthadone en France.....	p. 91
2- Evolution au cours de ces quatre dernières années.....	p. 92
3- Le coût du traitement	p. 93
II- Les objectifs sont-ils atteints ?	p. 95
1- Réduction de la consommation de drogues	p. 95
2- Amélioration de l'état de santé physique.....	p. 96
3- Diminution du recours à la voie injectable : impact sur les infections par le VIH et le VHC	p. 98
4- Insertion sociale et professionnelle.....	p. 98
5- Elaboration d'une vie sans dépendance	p. 99
 Conclusion	 p.101
 Bibliographie	 p.104
 Annexes	 p.113
<u>Annexe 1</u> : Lettre et questionnaire envoyés aux médecins co-prescripteurs de Subutex [®] par l'Ordre des médecins.....	 p.114
<u>Annexe 2</u> : Liste des centres spécialisés de soins pour toxicomanes délivrants de la méthadone	 p.116
<u>Annexe 3</u> : Fiche de suivi d'un patient sous traitement de substitution	p.122
<u>Annexe 4</u> : Règles de délivrance des stupéfiants et autres médicaments soumis aux mêmes règles.....	 p.123

Liste des figures

<u>Figure 1</u> : Age moyen des usagers d'héroïne et de cannabis	p. 6
<u>Figure 2</u> : Insertion professionnelle des toxicomanes ayant eu recours au système sanitaire et social en novembre 1997	p. 7
<u>Figure 3</u> : Variation des taux plasmatiques de méthadone sur 24heures.....	p. 29
<u>Figure 4</u> : Variation des taux plasmatiques d'héroïne sur 24 heures.....	p. 29
<u>Figure 5</u> : Nombre de prescripteur(s) par patient.....	p. 86
<u>Figure 6</u> : Estimation du nombre de patients sous traitement de Substitution.....	p. 92
<u>Figure 7</u> : Estimation du nombre de patients sous traitement de substitution à la méthadone	p. 93

Introduction

En 1995, la mise sur le marché de la buprénorphine haut dosage, Subutex[®], médicament indiqué dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, a fait suite à celle de la méthadone, seul produit alors utilisé officiellement dans cette indication, qui n'était disponible auparavant qu'en centre spécialisé de soins aux toxicomanes.

Ces autorisations de mise sur le marché ont permis une diffusion plus large et un accès facilité aux traitements de substitution pour héroïnomanes, et s'inscrivent dans une politique de réduction des risques mise en place pour essayer d'endiguer les épidémies de SIDA, apparue dans les années quatre-vingt, et d'hépatite C.

L'arrivée à l'officine de ces deux médicaments, méthadone et Subutex[®], a eu pour conséquence d'impliquer les pharmaciens dans le processus de prise en charge des patients toxicomanes. Les pharmaciens avaient déjà un contact important avec les toxicomanes, notamment en matière de prévention et par la délivrance de spécialités à base de codéine détournées de leur usage à des fins d'auto substitution. Nous allons donc voir quelle est maintenant leur place exacte dans cette nouvelle prise en charge.

Quelques années après le développement de ces traitements de substitution, on peut commencer à faire un premier bilan sur les résultats obtenus.

Nous allons voir tout d'abord l'étendue actuelle de la toxicomanie en France et les substances utilisées. Nous ferons ensuite une présentation détaillée des traitements de substitution et de leur cadre d'utilisation, notamment à l'officine.

Enfin seront abordés les problèmes de détournement dus à la large diffusion de ces traitements, et pour finir nous verrons si les objectifs de ces traitements de substitution sont atteints.

Chapitre 1 :

La toxicomanie

I- LES TOXICOMANES

1- Définitions

La toxicomanie :

Les définitions diffèrent selon qu'elles sont d'ordre médical ou judiciaire, ainsi le domaine médical prend en compte la pharmacodépendance à une substance, qui peut être une substance licite, tel un médicament, alors que le système judiciaire s'intéresse uniquement à l'aspect illégal des substances utilisées.

En 1969, l'OMS définit le terme de pharmacodépendance comme étant un " état psychique et quelques fois également physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une compulsion à prendre le produit de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et parfois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance (accoutumance). Un sujet peut être dépendant de plusieurs produits" (CALANCA, 1994). Cette définition dépasse les notions de toxicité, d'usage illicite, thérapeutique ou autorisé.

Selon le système judiciaire, ce n'est pas la notion de dépendance mais l'usage d'un produit stupéfiant qui caractérise la toxicomanie.

Le toxicomane :

De la même façon, il y a distinction entre les domaines médicaux et judiciaires. Ainsi, les usagers de "substances toxicomanogènes licites" ne sont pas considérés par la loi comme des toxicomanes, même s'ils consomment des produits entraînant une pharmacodépendance, tels que l'alcool, le tabac, ou certains médicaments.

Selon la loi du 31 décembre 1970, un toxicomane est une personne consommant une substance stupéfiante illicite, c'est à dire une substance dont la fabrication, la vente et la consommation sont interdites. Du point de vue médical, un toxicomane est une personne dépendante, sur le plan psychique ou physique, à une substance, que celle-ci soit licite ou non.

2- Epidémiologie

L'information statistique sur les drogues et leurs utilisateurs ne peut être qu'approximative, étant donné le côté illégal de cette activité. Ces informations sont recueillies par diverses institutions, en relation directe ou indirecte avec le milieu de la drogue : douanes, services de polices, gendarmeries, justice, équipes de prévention, centres de soins, hôpitaux, etc.

Selon l'OFDT (Observatoire français des drogues et Toxicomanies), le nombre de personnes, en France, ayant consommé au moins une fois une drogue au cours de leur vie est estimé à 7 millions dont 2 millions le nombre de celles qui en auraient consommé dans l'année écoulée. Dans plus de 90% des cas il s'agit du haschisch.

Toujours selon l'OFDT (1999), le nombre d'usagers d'opiacés « à problèmes », se situerait dans une fourchette de 146 000 à 172 000. Les usagers à problèmes étant définis comme des personnes ayant consommé, en produit principal, de façon régulière et prolongée, de l'héroïne au cours des derniers mois, et qui ont ou auront recours au système sanitaire et social, ceci pour les différencier des usagers occasionnels (consommation au moins une fois dans l'année) et des usagers dits « expérimentateurs » (au moins une fois dans la vie). Le flux annuel d'entrée est estimé à 20 000, et la durée moyenne de toxicomanie à 8 ans.

Les toxicomanes présentent les caractéristiques suivantes :

-Age : l'âge moyen des héroïnomanes se situe entre 28 et 30 ans et ne cesse d'augmenter. Les consommateurs de cannabis et d'ecstasy sont quant à eux plus jeunes, leur moyenne d'âge se situant autour de 22 ans.

L'âge des héroïnomanes en 1998 est en légère progression par rapport à 1997. Entre 1986 et 1998, l'âge moyen des personnes décédées par surdose est passé de 25 à 30 ans. L'âge moyen des consommateurs de cannabis reste relativement stable, avec une légère tendance à la diminution.

L'évolution entre 1986 et 1998 de l'âge moyen des consommateurs d'héroïne et de cannabis est représenté sur la figure 1.

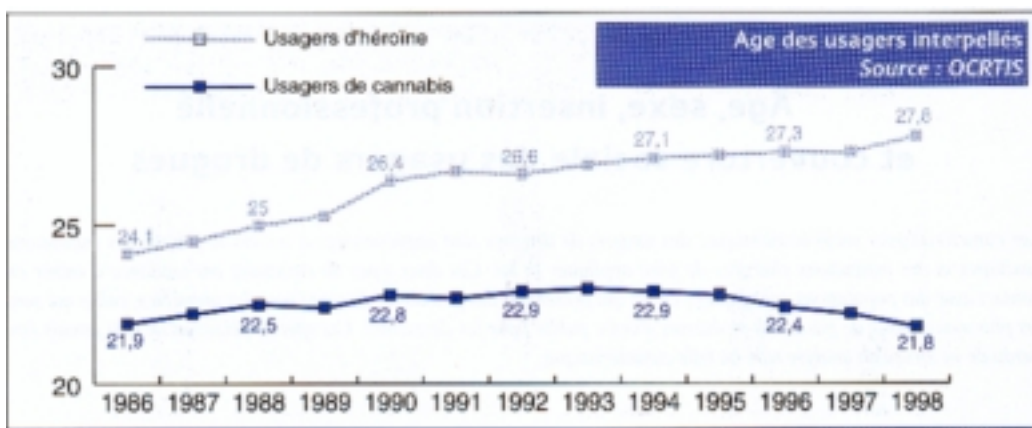


Figure 1 : Age moyen des usagers d'héroïne et de cannabis.

Source : OFDT, indicateurs et tendances, édition 1999

-**Sexe** : la population fréquentant le système sanitaire et social est essentiellement masculine : plus de 75% sont des hommes. Dans le milieu répressif, cette différence est encore plus prononcée : les usagers de drogues interpellés, condamnés ou incarcérés sont à 90% des hommes.

-**Nationalité** : soixante-cinq à quatre-vingt-dix pour cent sont de nationalité française, selon les régions.

-soixante-deux pour cent des héroïnomanes sont **poly-usagers**, c'est à dire consommant plusieurs drogues. La polytoxicomanie est en pleine expansion depuis les années 80 (VAILLE, 1992). Les polytoxicomanies augmentent la mortalité des toxicomanes : l'une des plus dangereuses polytoxicomanies est l'association aux morphiniques de la cocaïne ou d'autres stimulants de type amphétaminique. L'association d'héroïne à l'alcool et aux benzodiazépines est aussi très fréquente.

Une enquête réalisée dans un centre d'accueil de Metz (SALVAGGIO et al., 2000) a montré que 65% des toxicomanes examinés avaient consommé des benzodiazépines.

-et 87% des usagers d'héroïne utilisent, entre autres, la **voie intraveineuse**.

Les recours des toxicomanes au système sanitaire et social ainsi que les interpellations pour usage ou revente de produits illicites ne cessent de s'accroître. Plus de la moitié des interpellations pour usage illicite de stupéfiants concernent des

usagers de cannabis, alors que ce sont en majorité des héroïnomanes qui ont recours aux dispositifs de soins (60% des 75 000 toxicomanes pris en charge consomment de l'héroïne comme produit principal).

L'usage de cocaïne, fortement sous-estimé par les sources, est mal cerné alors que les saisies opérées tendraient à montrer que le problème est du même ordre de grandeur que celui de l'héroïne. L'usage du crack est lui en pleine expansion. De nouvelles conduites apparaissent, ainsi que des produits jusque là peu ou plus utilisés. Les acides (LSD), ou encore certaines amphétamines telles que l'ecstasy, sont surtout utilisés dans un cadre festif.

3- Contexte socioprofessionnel

-Insertion professionnelle : les informations concernant l'activité professionnelle et la couverture sociale sont connues pour les seuls toxicomanes ayant recours au système sanitaire et social, il faut donc rester prudent quant à l'extrapolation des résultats à l'ensemble des toxicomanes.

Selon une enquête de l'OFDT, réalisée en novembre 1997, l'insertion des toxicomanes dans la vie active est faible (figure 2).



Figure 2 : insertion professionnelle des toxicomanes ayant eu recours au système sanitaire et social en novembre 1997.

Source : OFDT, Indicateurs et tendances, édition 1999

69% des toxicomanes suivis n'exercent pas d'activité professionnelle. Parmi eux, environ la moitié sont au chômage. Par ailleurs, la situation de ceux qui exercent

un emploi est cependant relativement précaire puisque parmi eux, plus de la moitié sont en contrat à durée déterminée. C'est dans les centres sociaux que la part des inactifs est la plus importante, mais les toxicomanes qui y ont recours sont également plus jeunes, on y rencontre donc plus d'étudiants.

-Couverture sociale : si les toxicomanes déclarent 9 fois sur 10 bénéficier d'un régime d'assurance maladie, 8% d'entre eux, plus particulièrement les moins de 25 ans, n'ont aucune couverture sociale. Le quart des toxicomanes perçoivent le RMI. C'est parmi les chômeurs qui ont déjà travaillé que les bénéficiaires du RMI sont les plus représentés. Sur le plan familial, ils ont souvent connu des situations de rupture (parents séparés, divorcés, décédés...) et vivent moins fréquemment en couples que les jeunes de leur âge.

4- Aspect psychologique

L'usage de drogue est souvent associé à une souffrance psychique ou à un trouble psychiatrique. Certains cliniciens considèrent la souffrance comme étant plutôt liée aux conditions de vie associées à l'usage ou qui sont aggravées par celui-ci : marginalité, exclusion, précarisation, traumatisme, etc. D'un autre côté, il existe chez une partie des usagers de drogues, une comorbidité psychiatrique sévère et souvent plus durable que la souffrance psychique (INSERM, 1998).

MEYER (1986), suggère six relations possibles entre abus de drogue et psychopathologie :

- le trouble psychiatrique est un facteur de risque pour l'abus ou la dépendance à l'égard des drogues
- la psychopathologie a un effet sur le devenir de la toxicomanie
- les symptômes psychiatriques se développent au cours d'une intoxication chronique
- l'usage chronique de drogue déclenche un trouble psychiatrique qui ne disparaît pas après sa cessation
- l'usage de drogue et les symptômes psychiatriques deviennent liés l'un à l'autre
- l'usage de drogue et les symptômes psychiatriques coexistent sans interagir.

Les auteurs soulignent également que le type et la sévérité du trouble psychiatrique, tout comme ceux de l'abus ou de la dépendance de drogue, peuvent varier considérablement, en allant des plus simples (ex : une phobie simple) aux plus

sévères (ex : trouble bipolaire, trouble psychotique, etc.) et que la population comorbide est donc très hétérogène (INSERM, 1998).

Un ordre de grandeur de la comorbidité psychiatrique a été estimé aux Etats-Unis à partir d'un échantillon combinant population générale et population en institution de 20 000 personnes. Plus de la moitié des personnes ayant un diagnostic d'abus de drogue ou de dépendance (toute drogue confondue) ont aussi été identifiées comme ayant un diagnostic de trouble psychiatrique au cours de la vie. En dehors de ce type d'enquête épidémiologique de grande envergure, l'identification et la prévalence de la comorbidité psychiatrique est difficilement évaluable.

II-LES PRODUITS UTILISES

1- Substances psychoactives à l'origine de dépendances

L'inventaire des substances toxicomanogènes est difficile à établir : les produits utilisés, les effets recherchés, les formes d'administration, sont variables dans le temps. Il y a différentes façons de classer ces substances, notamment selon les aspects légaux ou médicaux. En rapport avec la définition de la toxicomanie vue précédemment, on peut distinguer, parmi les substances toxicomanogènes, les produits licites et illicites. On peut également classer ces produits selon un aspect plus médical, c'est à dire selon l'effet obtenu par leur administration.

1-1 Classification légale

a) Les produits illicites :

Désignés comme des drogues, les produits illicites ont souvent été d'abord des médicaments. La dangerosité sous-entendue par cette appellation est parfois sans rapport avec les risques médicaux ou pharmacologiques de leur usage (LOWENSTEIN et al., 1995). L'usage de ces produits, leur prix, leurs modalités d'acquisition exposent les toxicomanes, selon la sévérité des sanctions encourues et la dangerosité potentielle des prises, à l'exclusion, la marginalisation et à la délinquance.

L'héroïne

C'est le principal produit utilisé par les toxicomanes en France.

C'est une poudre soluble dont le principe actif est la *diacétyl-morphine* ou *héroïne*, opiacé puissant obtenu à partir de la morphine. Elle peut être inhalée

directement par voie nasale, pure ou mélangée avec un autre produit comme la cocaïne. Elle peut être fumée, pure ou mélangée à du tabac. Enfin elle peut être dissoute dans l'eau, filtrée avec un coton, puis injectée. La consommation par voie intraveineuse peut provoquer des accidents trombo-infectieux, mineurs ou toxiques, liés au manque d'asepsie, à une filtration insuffisante ou à la nature du produit de coupage. Il arrive également fréquemment que des accidents surviennent suite à un surdosage en rapport avec une concentration en héroïne imprévisible dans les doses vendues, allant du simple au décuple.

Les effets de l'héroïne (apaisement, euphorie, sensation d'extase) apparaissent brutalement et sont de courte durée, ce qui joue un rôle majeur dans l'apparition et l'entretien de la pharmacodépendance. L'organisme devient rapidement tolérant et dépendant. Lors d'un usage régulier, les premiers symptômes de manque apparaissent 6 à 8 heures après la dernière injection (LOWENSTEIN et al., 1995).

C'est ainsi que les toxicomanes font souvent état de consommations, en dehors de toute recherche de sensation, uniquement pour maintenir un équilibre physiologique, un « confort minimal » pour mener à bien leurs activités quotidiennes et éviter l'état de manque (AURIACOMBE et al., 1994). Les usagers dépendants sont ainsi totalement investis dans la recherche du produit pour éviter le syndrome de manque.

Les effets secondaires sont importants : dépression du système nerveux central (tout l'organisme est mis "en veilleuse"), abcès au point d'injection, infections pulmonaires...

Une utilisation prolongée entraîne un amaigrissement et des caries dentaires. En cas de surdose, la pression artérielle chute et le cœur bat trop lentement pour assurer la circulation sanguine. Sans réanimation rapide, elle entraîne le coma et la mort. Enfin, la pratique d'échange de seringues entre les toxicomanes favorise la transmission des virus du SIDA, des hépatites B et C, c'est d'ailleurs une des principales raisons de la mise en place d'une politique de traitements de substitution.

La cocaïne et le crack

La cocaïne se présente sous forme de poudre blanche. Elle est le résultat de la distillation des feuilles de coca préalablement séchées. Originaire des Andes, le coca est un arbrisseau cultivé en Amérique du Sud, en Indonésie et dans l'Est africain. Dans les sociétés précolombiennes, la coca servait de plante médicinale, de drogue

stimulante, d'objet rituel et de taxe d'imposition. Dans les pays andins, les feuilles de coca sont consommées sous forme d'une chique que l'on mastique pendant quelques heures. En 1865, un chimiste autrichien trouve la formule brute de la cocaïne, dix ans plus tard, des dérivés de la cocaïne sont utilisés pour les anesthésies locales. Dès 1880 aux Etats-Unis, la cocaïne devient populaire, elle est administrée comme tonique (MILDT, CFES, 2000).

Le nombre de consommateurs réguliers de cocaïne est en pleine recrudescence dans la plupart des agglomérations françaises, et il paraît encore délicat de se faire une idée objective de son étendue. Sous sa forme de poudre blanche, la cocaïne est parfois injectée ou plus fréquemment « sniffée » mais sa consommation est limitée à cause de son prix onéreux (LOWENSTEIN et al., 1995).

La cocaïne est un puissant stimulant, entraînant une sensation d'hyper vigilance, réduisant la fatigue et augmentant la concentration. En injection, elle produit un « flash » puissant, avec plaisir intense mais fugace, la « redescence » est encore plus rapide qu'avec l'héroïne, ce qui incite l'utilisateur à reproduire la prise très rapidement et fréquemment. Mais contrairement à l'héroïne, l'arrêt brutal de la cocaïne ne produit pas de syndrome de manque intense et prolongé : les sensations liées au sevrage sont inconfortables mais les signes physiques restent discrets, voire inexistants. Des troubles du comportement peuvent par contre apparaître volontiers pendant ou rapidement après la durée d'action du produit : sensation de toute puissance, exaltation de l'humeur, état délirant, parfois accompagné de passage à l'acte auto ou hétéro-agressif.

La toxicité propre de la cocaïne est importante : complications loco-régionales liées au mode de prise (ulcération des cloisons nasales, abcès et exposition aux virus si utilisation en injection), troubles de la conduction cardiaque, troubles neurologiques, et une tératogénicité importante (LOWENSTEIN et al., 1995).

Devant la rareté et le prix élevé de la cocaïne, une nouvelle forme est apparue au milieu des années 80, venant du continent américain : *le crack*. En France, on le trouve sous forme de *cailloux* ou de *galettes* compactes. Cette forme est majoritairement fumée mais aussi parfois injectée après préparation. Ces différents modes d'administration peuvent être associés (DOMIC et al., 1996). L'injection du crack provoque des effets plus intenses que la cocaïne, le produit arrive plus rapidement au cerveau mais la durée de l'effet est plus brève. L'usage régulier de crack peut provoquer des hallucinations et entraîner des comportements violents, des épisodes paranoïdes ou des états suicidaires. Sa consommation régulière crée

rapidement une forte dépendance psychique et une neurotoxicité très importante. Les usagers, même après avoir cessé d'en consommer, restent souvent soumis à des altérations de l'humeur et connaissent pendant plusieurs mois des épisodes de rechute éventuels (MILDT, CFES, 2000).

Les amphétamines

Au début de leur consommation, dans les années 70, les amphétamines n'étaient utilisées qu'à partir de médicaments détournés, employés comme psychostimulants puissants et coupe-faim. Leur consommation peut entraîner une altération de l'état général par la dénutrition et par l'éveil prolongé conduisant à un état d'épuisement, une grande nervosité et, parfois, des troubles psychiques (psychose, paranoïa). Ces produits s'avèrent très dangereux en cas de dépression, de problèmes cardio-vasculaires et d'épilepsie (MILDT, CFES, 2000).

A la fin des années 80, est apparue sur le marché une forme particulière, sans rapport avec les produits pharmaceutiques : *l'ecstasy*. L'ecstasy désigne à l'origine une molécule chimique particulière, la MDMA (3,4méthylènedioxyméthamphétamine), responsable des effets psychoactifs. La composition d'un comprimé présenté comme étant de l'ecstasy est souvent incertaine, la molécule MDMA n'est pas toujours présente et peut être mélangée à d'autres substances : amphétamines, analgésiques, hallucinogènes, anabolisants. L'ecstasy peut également être coupée avec de la caféine, de l'amidon, des détergents, du savon...(MILDT, CFES, 2000).

Consommé par voie orale, sous la forme de comprimés, ce produit touche surtout les adolescents, et est plutôt utilisé en groupe, au cours de soirées telles que les *rave-party*. Son effet est à mi-chemin entre ceux de la cocaïne et de l'héroïne : diminution de l'état de fatigue et ivresse légère, relevant les inhibitions sociales (LOWENSTEIN et al., 1995). A l'effet de plaisir et d'excitation s'ajoute une sensation de liberté dans les relations avec les autres. L'usage de l'ecstasy provoque une déshydratation de l'organisme d'où la nécessité de maintenir une hydratation suffisante, surtout si le consommateur se trouve dans une ambiance surchauffée et fait un effort physique important.

Même si une tendance à la répétition des prises a été relevée, comparable à la cocaïne, le sevrage semble sans effet physique majeur. Toutefois, il arrive que l'utilisateur ressente, trois ou quatre jours après la prise, des passages à vide qui peuvent provoquer des états d'anxiété ou de dépression nécessitant une consultation médicale.

Une consommation régulière et fréquente amène certains à maigrir et s'affaiblir. L'humeur devient instable, entraînant parfois des comportements agressifs. Cette

consommation peut révéler ou entraîner des troubles psychiques sévères et durables (MILDT, CFES, 2000).

Le cannabis

C'est l'une des plus anciennes drogues connues. Originaire des contreforts de l'Himalaya, le cannabis (ou chanvre indien) a été utilisé par l'homme depuis des millénaires en Extrême-Orient et au Moyen-Orient. Cultivé pour ses fibres destinées à la fabrication de cordages, papiers et tissus, sa résine était utilisée autrefois en automédication pour soulager les spasmes, les troubles du sommeil, la douleur. Introduit en Europe au XIX^e siècle par les soldats de Bonaparte et par des médecins anglais, le cannabis fut utilisé en médecine pour le traitement des migraines, de l'asthme et de l'épilepsie (MILDT, CFES, 2000).

Actuellement, le cannabis s'est banalisé et est devenu la drogue la plus consommée des pays occidentaux (en dehors de l'alcool). Plus de 10 % de la population avoue en avoir consommé au moins une fois (LOWENSTEIN et al., 1995). Ce pourcentage passe à près de 30% quand on considère les adultes de 18 à 44 ans (MILDT, CFES, 2000). La consommation de cannabis semble actuellement en hausse, en particulier chez les jeunes.

Le principe actif du cannabis responsable des effets psychoactifs est le THC (tétrahydrocannabinol). Sa concentration est très variable selon les préparations et la provenance du produit.

Les effets de la consommation du cannabis sont variables : légère euphorie, sentiment d'apaisement, envie spontanée de rire, légère somnolence. Des doses fortes entraînent rapidement des difficultés à accomplir une tâche, perturbent la perception du temps, la perception visuelle et la mémoire immédiate, et provoquent une léthargie. Ces effets peuvent être dangereux en cas de conduite d'un véhicule ou d'utilisation de machines.

Les principaux effets physiques varient selon la personne, la quantité consommée et la composition du produit : augmentation du rythme cardiaque (palpitations), diminution de la salivation (bouche sèche), gonflement des vaisseaux sanguins (yeux rouges). Chez certaines personnes fragiles, le cannabis peut déclencher des hallucinations, des modifications de perception et de prises de conscience d'elles-mêmes : dédoublement de la personnalité, sentiment de persécution pouvant entraîner une forte anxiété.

La réputation du cannabis est d'être une porte d'entrée aux drogues dures. Cette réputation doit être relativisée, et sa dangerosité potentielle est aujourd'hui revue à la

baisse. Toutefois sa consommation met l'utilisateur en contact avec des circuits illicites pour se procurer le produit.

L'usage répété et l'abus de cannabis entraînent une dépendance psychique moyenne à forte selon les individus. En revanche, les experts s'accordent à dire que la dépendance physique est minime (MILDT et CFES, 2000).

b) Les produits limites

Une part importante des phénomènes de pharmacodépendance est aujourd'hui liée à la consommation de médicaments ayant un statut légal, détournés de leur utilisation thérapeutique. Ils sont souvent consommés par des personnes dont la dépendance s'est installée, sans recherche spécifique de sensation, à l'occasion d'un traitement, de l'insomnie (barbituriques, benzodiazépines) ou de la douleur par exemple (médicaments opiacés).

La banalisation de certaines prescriptions médicales rendent facilement disponibles des médicaments utilisés comme des drogues, dont l'effet peut comporter un niveau de risque élevé.

Les médicaments opiacés

La morphine sous différentes formes, l'élixir parégorique (dérivé de l'opium) et les dérivés synthétiques, font fréquemment l'objet de détournements de prescription. Des médicaments tels que le Skénan[®] et le Moscontin[®], indiqués dans le soulagement des douleurs intenses telles que post-opératoires ou cancéreuses, sont parfois prescrits à des toxicomanes à des fins de substitution.

Une attention particulière doit être portée aux opiacés non classés parmi les stupéfiants, comme par exemple les médicaments contenant du dextropropoxyphène (Antalvic[®], Di-Antalvic[®] et ses génériques, Propofan[®]).

Les barbituriques et les benzodiazépines

Les usagers de drogues ont souvent recours aux hypnotiques. Les troubles du sommeil, l'anxiété liés au manque amènent les héroïnomanes à prendre ces produits à des doses proches de celles utilisées en thérapeutique, en complément de la consommation du produit principal. Il arrive aussi souvent que ces produits soient associés à une consommation d'alcool ou à d'autres substances pour rechercher une ivresse particulière, notamment chez les jeunes toxicomanes.

Enfin, certaines benzodiazépines hypnotiques comme le flunitrazépam (Rohypnol[®]), sont consommées seules à très hautes doses, par voie orale, inhalées ou même fumées, à la recherche d'un effet stimulant paradoxal : état semi-conscient d'obnubilation euphorique, état ébrieux, levée des inhibitions pouvant entraîner des comportements violents, une sensation d'invincibilité. La prise de flunitrazépam est en général suivie d'une amnésie antérograde totale ou quasi-totale (SALVAGGIO et al., 2000). Cette amnésie peut même conduire le toxicomane à oublier la répétition de la prise de flunitrazépam.

Le flunitrazépam peut à la fois être utilisé comme désinhibiteur pour commettre un méfait, et aussi être administré à une victime pour obtenir une attitude de soumission, suivie d'amnésie. C'est pour éviter des violences sexuelles ou des vols que le laboratoire Roche, exploitant du Rohypnol[®], a modifié la galénique du comprimé qui, actuellement, libère une coloration bleue dans la boisson dans laquelle il a été placé (SALVAGGIO et al., 2000).

c) Les produits licites

Ce sont des produits de consommation courante ou des médicaments en vente libre, obtenus sans ordonnance, utilisés sans restriction légale pour les sensations qu'ils procurent. Ils ne sont pas considérés comme des drogues, même si leurs effets, leurs conséquences en cas d'usage abusif, ou leur profil de consommation sont connus pour leur similitude avec les substances illicites.

Les codéinés

Faisant partie des traitements à visée antitussive ou antalgique, de nombreuses préparations codéinées ne font l'objet d'aucune restriction. Elles sont souvent utilisées par les toxicomanes en auto-substitution, dans l'attente du prochain arrivage de drogue ou pour tenter de se sevrer en dehors des réseaux de soins. Cet usage particulier concerne des milliers de toxicomanes et il est connu des pouvoirs publics. La spécialité la plus connue faisant l'objet de cette consommation est sans nul doute le Néocodion[®], mais on trouve aussi le Codoliprane[®], la Codéthylène Houdé[®], et autres sirops antitussifs.

Suite à une enquête sur les usagers de Néocodion[®], réalisée en 1998 avec le soutien des laboratoires Bouchara, il apparaît que plus de 97% de la production de Néocodion[®] comprimé adulte est détournée de son emploi. Il apparaît également que

20% des usagers de Néocodion[®] en dehors de son indication officielle présentent une dépendance primaire à la codéine (OFDT, 1999).

La codéine est un agoniste pur procurant un effet assez puissant qui pallie le manque et rétablit des sensations considérées comme normales par les héroïnomanes chroniques. Les comprimés étant très faiblement dosés en codéine, les usagers de drogue qui l'utilisent doivent en consommer un nombre important pour obtenir l'effet recherché. Les intolérances digestives sont alors fréquentes et proportionnelles au nombre de comprimés ingérés. La codéine a une action brève, nécessitant une prise répétée des doses. Les doses et la fréquence des prises vont souvent croissantes et il n'est pas rare de voir des toxicomanes consommant plus de 10 boîtes de Néocodion[®] par jour, soit plus de 200 comprimés !

Les spécialités associant la codéine au paracétamol ou à d'autres anti-inflammatoires font courir un risque toxique propre au produit associé.

L'alcool

L'alcool est le produit psychoactif le plus ancré dans la culture et dans les pratiques de consommation. C'est le plus fréquemment expérimenté et consommé de manière occasionnelle.

Les consommations d'alcool et de tabac sont de loin celles qui induisent la somme de dommages la plus importante, que ce soit sur le plan sanitaire (alcool et tabac), social (alcool) ou en matière de potentiel de dépendance (alcool et tabac) (OFDT, 1999).

L'alcool est souvent utilisé par les héroïnomanes soit comme produit d'auto substitution, soit pour l'ivresse qu'il engendre. Le mélange hypnotique/alcool est de plus en plus souvent utilisé par les adolescents. L'usage d'alcool sur ce mode pourrait constituer une porte d'entrée fréquente vers la toxicomanie à proprement parler. Dans tous les cas, l'effet d'induction enzymatique entraîne une réduction de la durée d'action de certains opiacés, dont la méthadone, et serait fréquemment la cause d'accidents de surdosage. Il potentialise l'action des benzodiazépines et serait à l'origine d'états confusionnels plus ou moins graves.

Même consommé seul, l'alcool est responsable d'une dépendance importante, ce qui est un problème de santé publique, et l'arrêt brutal d'une consommation chronique d'alcool produit un syndrome de manque caractéristique : le *delirium tremens*.

Chaque année, l'alcool est responsable d'un nombre considérable de décès. La mortalité due à l'alcool peut être divisée en deux catégories : d'une part la mortalité

consécutives à des pathologies liées à l'alcoolisme, d'autre part les décès dus à la conduite en état d'ivresse. Le nombre de morts imputables directement à l'alcool selon ces deux catégories a été en 1996 de :

- 23438 morts consécutifs à des pathologies liées à l'alcoolisme (2397 par psychose et dépendance alcoolique, 8960 par cirrhose du foie, 12081 par cancers des voies aérodigestives supérieures),

- et environ 2900 décès dus à la conduite en état d'ivresse (OFDT, 1999).

Le tabac

Le tabac est une plante cultivée dans le monde entier. Le tabac arrive en France en 1560 dans les poches d'un moine qui le rapporte du Brésil, mais aussi par un diplomate français en poste à Lisbonne : Jean Nicot. La cigarette arrive en France en 1825, son succès est immense et sa production s'industrialise en 1840. En 1868 apparaît l'Association française contre l'abus du tabac (MILDT et CFES, 2000).

Le tabac contient de la nicotine (qui possède un effet « éveillant » anxiolytique et coupe-faim). Les produits du tabac (cigarettes, à rouler,...) sont composés d'additifs (humectants, goût, saveur...). La combustion de ces produits crée de nouveaux composants (monoxyde de carbone, goudrons...) nocifs pour la santé. Ces composants ont des effets sur l'organisme des fumeurs : troubles cardio-vasculaires (augmentation de la pression artérielle, accélération du rythme cardiaque, détérioration des artères), troubles au niveau de l'appareil respiratoire (cancer du poumon), maux de tête, vertiges, diminution de la résistance à l'exercice...

La dépendance physique au tabac est confirmée chez la plupart des fumeurs, la dépendance psychique tenant également une place importante. Le fumeur régulier privé brutalement de sa consommation ressent une sensation de manque : il est tendu, nerveux, irritable, angoissé (MILDT et CFES, 2000).

En 1998, 28 à 33% des français de plus de 15 ans se déclarent fumeurs. Depuis le début des années 1990, on observe une tendance globale à la baisse de la consommation, qui masque cependant une progression chez les femmes (OFDT, 1999).

La mortalité annuelle directement imputable au tabagisme est estimée à 60 000, dont 95% d'hommes.

Les solvants

Les solvants ou les colles industrielles sont consommés par les jeunes dans l'impossibilité de payer d'autres drogues ou à titre expérimental en période juvénile.

1-2 Classification pharmacologique

(TOUZEAU ET JACQUOT, 1997)

Les drogues sont classées en cinq catégories :

Hallucinogènes

La distinction entre les hallucinogènes et les autres psychodysléptiques n'est pas nette. Il n'est pas rare de trouver ici des substances également stupéfiants (opium), enivrantes (haschisch), stimulantes (ecstasy)... Ce groupe se définit comme le groupe des « substances inductrices d'illusions sensorielles ».

Ex : LSD, PCP ou poudre d'ange...

Stupéfiants

Ce terme, associé à sa définition juridique basée sur l'existence ou non d'un délit lié à son usage, caractérise les produits capables d'induire un état euphorique. Certains sont également hallucinogènes.

Ex : opiacés, cocaïne...

Enivrants

Il s'agit de substances entraînant une ivresse, c'est à dire une sensation vertigineuse avec modification des sensations.

Ex : alcool, haschisch, solvants (éther, trichloréthylène, acétone)...

Sédatifs

Utilisés à forte dose, de façon continue et associés ou non avec l'alcool, les sédatifs présentent des propriétés paradoxales psychodysléptiques.

Ex : barbituriques d'action brève, benzodiazépines...

Psychostimulants

Ces substances stimulantes présentent, sous certaines conditions d'emploi, des propriétés hallucinogènes. De nombreuses plantes en renferment et font l'objet d'une consommation colossale dans le monde : tabac, thé, café, cacao, kola, maté, guarana. Outre ces produits d'origine végétale, de nombreux produits chimiques ont fait leur apparition sur le marché de la toxicomanie.

Ex : amphétamines, antidépresseurs stimulants, ecstasy...

LISTE NON EXHAUSTIVE DES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES
À L'ORIGINE DE DÉPENDANCE
(TOUZEAU ET JACQUOT, 1997)

Absinthe et artémisine	Hallucinogène
Acore et asarone	Hallucinogène
Alcool	Enivrant
Amanite tue-mouches et muscimol	Hallucinogène
Amphétamine	Psychostimulant
Anorexigènes amphétaminergiques	Psychostimulant
Antidépresseurs stimulants	Psychostimulant
Antiparkinsonien-anticholinergique	Délirogène
Anxiolytiques	Tranquillisant. hypnotique, enivrant, euphorisant
Barbituriques	Hypnotique
Belladone, datura	Délirogène
Benzène, toluène. essence	Enivrant
Café et caféine	Psychostimulant
Chanvre indien	Enivrant, stupéfiant, euphorisant, hallucinogène
Coca, cocaïne, crack	Stupéfiant, euphorisant, psychostimulant
Codéine	Stupéfiant, euphorisant
Cohoba et bufoténine	Hallucinogène
Colle	Enivrant
Corticoïdes	Euphorisant
Dextromoramide	Stupéfiant, Euphorisant
Dextropropoxyphène	Analgésiant, stupéfiant, euphorisant
Dialcyltryptamine	Hallucinogène
Ephédrine	Psychostimulant
Ether, chloroforme, N20	Enivrant
Héroïne	Stupéfiant, euphorisant
Iboqa et ibogaïne	Hallucinogène
Kava-Kava et méthysticine	Hallucinogène, hypnotique
Khat et kathine	Psychostimulant, hallucinogène
Lysergamide, LSD	Hallucinogène
MDMA, ecstasy, MDA	Psychostimulant, hallucinogène
Méthadone	Stupéfiant, euphorisant
Méthédrine	Psychostimulant
Minaprine	Psychostimulant
Morphine	Stupéfiant, euphorisant
Nitrite d'amyle	Enivrant, aphrodisiaque, vasodilatateur périphérique
Noix de muscade et myristicine	Hallucinogène
Olioliuqui (<i>Rivea Corymbosa</i>)	Hallucinogène
Opium (poudre, extraits, élixir)	Stupéfiant, euphorisant
Pethidine	Stupéfiant, euphorisant
Peyotl et mescaline	Hallucinogène
Phencyclidine. PCP	Hallucinogène
Psilocybes et psilocybine	Hallucinogène
Sassafras et safrole	Hallucinogène
Sécobarbital	Hypnotique
Tabac et nicotine	Psychostimulant
Yage et harmine	Hallucinogène
Yohimbine	Vasodilatateur périphérique, hallucinogène

2- La dépendance aux opiacés

2-1 Historique

Les opiacés sont à l'origine des substances naturelles contenues dans le latex recueilli sur une plante, le pavot, qui sert à la fabrication de l'opium (MILDT, CFES, 2000). Leurs effets analgésiques sont connus et utilisés depuis l'Antiquité. Au début du XIX^e siècle, ce sont leurs effets euphorisants qui sont préférentiellement recherchés, d'autant plus que la découverte du principe actif, la morphine, permet une injection systémique, beaucoup plus efficace que la consommation orale ou l'inhalation. Avec le XX^e siècle, l'héroïne fait son apparition et supprime la morphine à cause de l'adjonction de deux groupements acétyle ($\text{CH}_3\text{-COOH}$) qui lui confèrent une meilleure liposolubilité, favorisant sa pénétration dans les tissus neuronaux (LE HOUEZEC, 1996).

Sous le terme d'opiacés, dont la morphine est le chef de file, sont regroupées différentes substances : l'opium lui-même ainsi que ses préparations galéniques (laudanum, élixir parégorique...), certains de ses alcaloïdes (morphine, codéine, codéthyline) et leurs dérivés hémisynthétiques (héroïne, pentazocine, dextropropoxyphène, méthadone, buprénorphine...).

2-2 Définition

La définition de la dépendance aux opiacés englobe tous les aspects classiques de la dépendance : la tolérance, la dépendance physique, et la dépendance psychique, ce qui n'est pas toujours le cas avec d'autres substances pour lesquelles le tableau clinique n'implique pas forcément tous ces aspects (LE HOUEZEC, 1996).

-la **tolérance** se caractérise par une diminution des effets obtenus avec une même dose, au fur et à mesure de l'administration chronique.

-la **dépendance physique** est l'état dans lequel l'utilisation de la substance est nécessaire au maintien de fonctions physiologiques normales.

-la **dépendance psychique** est généralement liée aux effets renforçateurs de la substance, qui s'expriment par un plaisir intense de satisfaction lors de l'auto administration.

Pour les opiacés, les dépendances physique et psychique sont pratiquement indissociables lorsque l'on considère leurs mécanismes cellulaires et moléculaires. Les mêmes structures sont en effet en cause dans la satisfaction lors de l'administration et dans le manque en cas de sevrage.

2-3 Aspects pharmacologiques

Les récepteurs aux opiacés ont été mis en évidence pour la première fois en 1973 (LE HOUEZEC, 1996). Peu de temps après ont été découverts les ligands endogènes de ces récepteurs : les **endomorphines**, famille de peptides dont les deux principaux groupes sont actuellement dénommés **endorphines** et **enképhalines**.

Dans les années 50, Olds et Milner ont mis en évidence chez l'animal des comportements d'auto stimulation du système limbique, région du cerveau impliquée dans la mémorisation, les émotions, et le renforcement des comportements. Or les endorphines, et surtout les enképhalines sont justement concentrées dans cette région du cerveau et semblent moduler la transmission dopaminergique, jouant probablement un rôle majeur dans la régulation des émotions (LE HOUEZEC, 1996).

Il semble aujourd'hui que quelle que soit la substance toxicomanogène (morphine, héroïne, cocaïne, nicotine, alcool), les mécanismes de dépendance emprunteraient des voies finales communes de renforcement, qui sont probablement les mêmes que celles qui renforcent nos comportements fondamentaux. En effet, des études récentes d'imagerie cérébrale ont montré que toutes les substances susceptibles d'induire une dépendance activent les circuits dopaminergiques mésolimbiques, impliqués dans ce que l'on appelle les *systèmes de récompense* (LE HOUEZEC, 1996).

Les substances psychoactives à risque de dépendance agissent donc sur un circuit du cerveau dont la fonction est de favoriser les fonctions vitales, le système de récompense. Il est impliqué dans la récompense (plaisir cérébral) des comportements liés à la nutrition et à la reproduction de l'espèce. Il participe ainsi à la satisfaction de vivre. Les substances toxicomanogènes sollicitent anormalement ce circuit naturel et engendrent à terme la possibilité de son déséquilibre permanent (MILDT et CFES, 2000).

Une exposition prolongée à un agoniste opiacé entraîne une diminution du nombre (ou de l'affinité) des récepteurs à cette substance (down-regulation) afin de limiter une stimulation excessive risquant d'épuiser les ressources de la cellule. C'est par ce phénomène que l'on explique la tolérance : besoin d'augmenter les doses pour obtenir le même effet. Au moment de l'arrêt de l'administration chronique, on observe un phénomène de rebond, avec augmentation (retour à la normale en fait) du nombre de récepteurs, provoquant le syndrome de manque, par diminution de la quantité relative de médiateur disponible (LE HOUEZEC, 1996).

L'accoutumance aux opiacés est la plus terrible qui soit : des utilisateurs peuvent avoir besoin, en l'espace de moins d'un mois, de 10 fois la dose injectée lors de la première prise du produit. Des symptômes de sevrage surviennent après 2 ou 3 semaines d'utilisation continue. Ils sont très importants : fièvre, sueurs, douleurs

musculaires, constipation ou diarrhée, mais ne mettent presque jamais la vie en danger (OFDT, 1996).

Les substances opiacées se fixent sur des récepteurs membranaires spécifiques : μ , κ , δ , ϵ . Les trois principaux récepteurs (μ , κ , δ) sont couplés à une protéine G. L'activation de ces récepteurs conduit, après transduction, à des réactions cellulaires, tissulaires, puis aux effets (TOUZEAU ET JACQUOT, 1997).

Le récepteur μ est le récepteur le mieux connu. Il se caractérise par sa très haute affinité pour la morphine (LE HOUEZEC, 1996).

Les récepteurs μ ont permis de distinguer trois groupes de molécules opiacées :

- les **agonistes purs** : la liaison d'un agoniste opiacé sur son récepteur provoque une réponse intracellulaire. Les agonistes opiacés sont divisés en agonistes forts (morphine, héroïne, méthadone, dextromoramide, péthidine, fentanyl, lévo-alpha-acétyl-méthadol LAAM) et en agonistes faibles (codéine, dextropropoxyphène, dihydrocodéine),

- les **agonistes-antagonistes** : ils se caractérisent par un effet plafond leur conférant une grande marge de sécurité thérapeutique.

Ex : la buprénorphine, agoniste partiel des récepteurs μ , antagoniste des récepteurs κ

- les **antagonistes** : les antagonistes ne provoquent aucun effet chez les patients non pharmacodépendants. Chez les personnes dépendantes, ils peuvent provoquer un syndrome de sevrage grave et durable (ils déplacent et remplacent les agonistes morphiniques sur les récepteurs μ).

Ex : naloxone, naltrexone

2-4 Aspects cliniques

Le mode d'utilisation des opiacés se fait par injection, par voie nasale ou parfois orale. L'effet recherché est un effet de "flash" : plaisir bref et intense au moment de l'injection du produit. Il est suivi d'un état de béatitude, d'euphorie, puis de somnolence, accompagnée ou non de nausées, de vertiges, et d'un ralentissement du rythme cardiaque (MILDT, CFES, 2000).

L'état de dépendance apparaît rapidement, en quelques jours pour la dépendance psychique, mais l'analyse clinique des modalités d'entrée dans la toxicomanie montre que 90% des sujets qui ont goûté aux effets de l'héroïne n'en reprendront plus. Les autres ont une consommation occasionnelle voire de plus en plus répétée avec un sentiment de maîtrise de l'usage pendant quelques semaines à

plusieurs mois. Cinquante pour cent de ces sujets entrent dans une consommation pluriquotidienne et voient leurs conditions de vie modifiées (TOUZEAU ET JACQUOT, 1997).

Pour ceux qui ont une consommation d'opiacés régulière, le rapport avec la drogue va évoluer du plaisir à la galère. L'effet de l'héroïne impose une sorte de parcours obligatoire et stéréotypé qu'on pourrait appeler la « trajectoire » de l'héroïnomane (SCHERING-PLOUGH, 2000a) :

- **Premier temps : la phase de lune de miel**

La consommation de l'héroïne procure du plaisir et fait oublier les problèmes de la vie quotidienne. Le toxicomane contrôle encore ses prises mais la tolérance apparaît. Ses pensées et ses activités commencent à se centrer de plus en plus sur le produit en délaissant le reste. Cette phase prend fin avec l'apparition des premiers signes de manque.

- **Deuxième temps : la gestion du manque**

A la notion de plaisir de la première phase, s'ajoute la notion de besoin pour calmer le manque. Pendant cette phase, le toxicomane recherche toujours le plaisir et gère son manque. Cette gestion passe souvent par une polytoxicomanie de gestion du manque. Le discours du toxicomane se veut rassurant (« j'arrête quand je veux »), mais la perte de contrôle est déjà bien réelle.

- **Troisième temps : la galère**

C'est l'expression utilisée par les toxicomanes pour décrire leur situation. Le manque est omniprésent. La perte de contrôle est totale et le plaisir a disparu. Toute leur existence tourne autour du produit. C'est à cette phase que la demande d'arrêt du toxicomane est la plus grande. Cette demande s'adresse aussi bien aux médecins, généralistes ou psychiatres, qu'aux pharmaciens avec lesquels les contacts sont plus précoces.

III- LES DANGERS LIES A LA PRISE DE DROGUE

Outre le problème de la dépendance et de la délinquance, la drogue est à l'origine de nombreuses complications médicales, dont les plus importantes et les plus mortelles sont sans nul doute les infections dues à l'injection du produit par voie intraveineuse : l'hépatite C et le VIH.

1- Utilisation de la voie intraveineuse

L'héroïne est utilisée majoritairement par voie intraveineuse, l'échange de seringues entre toxicomanes étant le principal vecteur de maladies virales telles que le SIDA et les hépatites B et C. C'est pour cette raison que l'usage de l'héroïne est au cœur des politiques de réduction des risques.

Les toxicomanes en France ont été très largement touchés par le virus VIH : ainsi, parmi l'ensemble des cas de SIDA déclarés depuis 1978, près du tiers sont liés à la toxicomanie. Actuellement, selon différentes sources, 20 à 30% des toxicomanes seraient infectés par le virus du SIDA, avec une séroprévalence variable selon les régions : plus de 40% dans le Sud-Est et le Sud-Ouest, contre moins de 10% dans le Pas-de-Calais et à Lille (TOUZEAU ET JACQUOT, 1997).

Ils sont également très touchés par les hépatites, mais leur statut sérologique n'est pas aussi bien cerné que celui du VIH : on pense que 70% sont porteurs du virus de l'hépatite C. la toxicomanie est actuellement la principale source de contamination par le virus de l'hépatite C. En effet, sur 5000 nouveaux cas annuels d'hépatite C, 70% sont des toxicomanes (SCHERING-PLOUGH, 2000b).

La libéralisation de la vente des seringues intervenue en 1987, et les diverses actions d'information et de prévention ont permis une très importante évolution des comportements en matière d'usage de drogues, cependant de nombreux problèmes persistent.

La seringue est de façon majoritaire individuelle chez les héroïnomanes. Celle-ci est principalement achetée dans les pharmacies. Cependant, une étude de 1998 portant sur 1700 sujets (Paris, Marseille, Lille, Metz) montre que 75% des héroïnomanes réutilisent leur propre seringue après nettoyage seul (79%) ou avec désinfection, principalement par la javel (32%). En revanche, tout le reste du matériel est fréquemment partagé : cuillère, coton, citron et eau, ce qui rend possible la transmission de virus, principalement les virus des hépatites, qui trouvent là un mode de transmission beaucoup plus propice que le VIH (BRUCKER, 1998).

En plus de ces actions de prévention et d'informations, la politique de réduction des risques se fait également par l'accès large et facilité, à tout toxicomane qui le désire, aux traitements de substitution, soit en centre spécialisé, soit en ambulatoire.

2- Les surdoses

Les overdoses s'observent aussi bien avec des produits illicites, excepté le cannabis, qu'avec des médicaments tels que les barbituriques, associés ou non à l'alcool. Elles se rencontrent essentiellement à la suite d'injections intraveineuses d'héroïne entraînant des dépressions respiratoires ou des défaillances cardio-vasculaires pouvant être mortelles. Les causes de ces overdoses sont soit l'injection d'héroïne trop pure ou frelatée, soit la reprise des injections intraveineuses après un sevrage, au moment où l'utilisateur se retrouve en contact avec son milieu.

Le nombre d'overdoses dues à l'héroïne est actuellement en baisse, il est passé de 564 à 143 entre 1994 et 1998. Cette baisse fait suite à une hausse quasi constante depuis le début des années 1970 jusqu'en 1994 (OFDT, 1999).

3- Les complications cardio-vasculaires

Elles sont surtout observées lors de la consommation de cocaïne et de crack, ce dernier étant particulièrement redoutable par la vasoconstriction des vaisseaux sanguins et cérébraux qu'il provoque, à l'origine d'hypertension sévère, d'infarctus du myocarde et d'hémorragie cérébrale (HENRION, 1995).

4- Les complications neurologiques

Elles s'observent avec toutes les drogues, notamment la cocaïne et le crack, les amphétamines et les hallucinogènes. Les manifestations cliniques sont variées, parfois très graves, aboutissant à des psychoses aiguës et à des épisodes délirants de type paranoïaque (HENRION, 1995).

5- Les complications materno-fœtales

Quel que soit le produit, l'enfant est exposé à des complications et peut souffrir de l'usage de drogue par sa mère.

Les risques liés à la consommation d'héroïne pendant la grossesse sont multiples (INSERM, 1998) :

- Retard du diagnostic de grossesse lié à la fréquence élevée de l'aménorrhée chez les femmes consommant de l'héroïne
- Surveillance de la grossesse absente ou insuffisante

- Risques d'infections pendant la grossesse liés à la poursuite de l'injection
- Influence certaine de cette consommation sur la survenue d'avortements spontanés (moins de 28 semaines d'aménorrhée)

- Augmentation de la prématurité (20 à 35% contre 5% en population générale en France), de l'hypotrophie, de la souffrance fœtale et des morts *in utero*, liées à la fois aux opiacés et au mode de vie de ces femmes toxicomanes.

L'accouchement ne serait pas plus compliqué chez ces femmes. Par contre, 70 à 80% des enfants présenteraient un syndrome de sevrage dans les jours qui suivent la naissance, syndrome parfois aggravé par des convulsions et pouvant provoquer la mort. La mort subite est d'ailleurs plus fréquente (5 à 9 fois) chez ces enfants.

Lors d'injection du produit par la voie intraveineuse, comme l'héroïne, l'enfant peut être contaminé par le VIH au cours de la grossesse, pendant l'accouchement ou lors de l'allaitement.

D'autres complications sont rencontrées avec les autres drogues : augmentation du nombre des malformations et des morts subites avec la cocaïne, mort in-utero par décollement brutal du placenta ou souffrance fœtale aiguë avec le crack... Sans parler des difficultés qu'ont ces mères à élever leur enfant.

Chapitre 2 :

Les traitements de substitution

I- PRINCIPE

Les produits de substitution, représentés par la méthadone ou la Buprénorphine haut dosage (Subutex[®]), agissent en se fixant sur les récepteurs μ cérébraux.

La qualité essentielle des produits de substitution est leur demi-vie longue. Cette demi-vie longue permet une seule prise quotidienne du produit et une distance entre la prise et l'effet du médicament, ceci pour ne pas associer le geste de la prise et la sensation.

Ces produits ont donc des effets retardés, sans effet de pic (figure 3), contrairement à l'héroïne qui a une demi-vie très courte et un effet « flash » très fort, nécessitant la répétition des injections (figure 4).

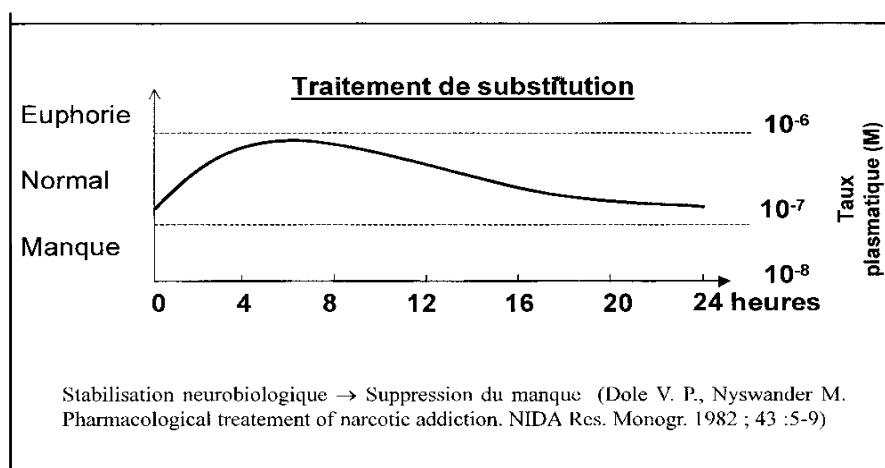


Figure3 : variation des taux plasmatiques de méthadone sur 24heures

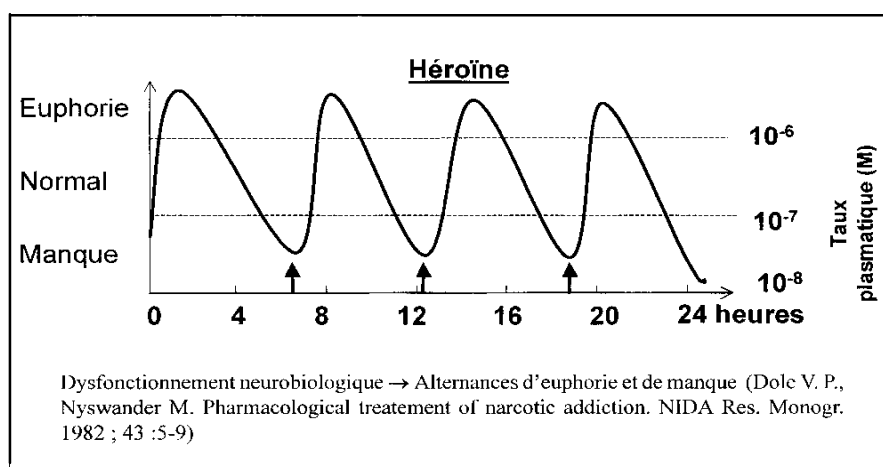


Figure 4 : variation des taux plasmatiques d'héroïne sur 24 heures

Cette cinétique des produits de substitution minimise de façon prolongée le besoin des toxicomanes en stupéfiants, leur permettant ainsi une stabilisation générale.

L'instauration d'un traitement de substitution doit se faire dans le cadre d'une prise en charge globale, autant sur le plan médical, que social et psychologique.

II- OBJECTIFS

Les objectifs des traitements de substitution sont multiples et ne se limitent pas au sevrage physique de l'héroïne.

Les traitements de substitution doivent permettre au patient toxicomane de retrouver une stabilité et un confort de vie minimal, avec accès aux soins, réinsertion sociale et familiale. Le toxicomane doit recouvrer une maîtrise de son existence, qui passe par une maîtrise de sa consommation de produit(s). Sous traitement de substitution, la dépendance est contrôlée pharmacologiquement et l'usager est maintenu dans un état « normal », sans ivresse.

Le traitement de substitution doit être suffisamment long, afin de permettre au toxicomane de se reconstruire sur le plan personnel et social. L'arrêt du traitement ne doit être envisagé que quand le patient est parfaitement stable, et que sa qualité de vie, son état de santé physique et psychique le permettent, ceci afin de minimiser le risque de rechute. On sait notamment que plus le traitement est court, plus le risque de rechute est important.

1- A court terme

-Le traitement de substitution doit permettre au toxicomane d'arrêter rapidement sa consommation d'héroïne.

-En supprimant l'état de manque, le toxicomane voit son humeur s'améliorer, ainsi que son comportement social et son état de santé.

-L'usager est libéré de la recherche incessante de produit, et ce temps peut être occupé à la recherche d'un emploi, l'éducation d'un enfant...

-En devant respecter les rendez-vous fixés par le médecin et/ou le pharmacien, et par la prise unique quotidienne du traitement, le toxicomane retrouve des repères temporels.

2- A moyen terme

-La prise régulière d'un traitement de substitution permet un suivi global du toxicomane : médical, psychologique et social. Il n'est plus seul face à son produit et la

relation de confiance entre le praticien, le pharmacien et le patient est essentiel à la réussite du traitement.

-Le patient a un meilleur contrôle de son comportement, ce qui lui permet une réinsertion socioprofessionnelle et affective.

3- A long terme

-Obtenir un état d'indépendance totale à toute substance, y compris au médicament de substitution.

-Le patient doit être suffisamment stable et bien dans sa peau pour éviter tout risque de rechute à l'arrêt du traitement.

-Le patient doit se détacher du monde de la drogue et rompre ses relations avec le milieu toxicomane pour éviter la tentation d'en reprendre.

A un niveau plus général, la mise en place des traitements de substitution doit permettre de réduire les maladies dont la transmission est facilitée par l'échange de seringues entre toxicomanes, telles que le SIDA et les hépatites, mais également de diminuer la délinquance liée à la drogue.

III- LES PRODUITS UTILISES

Nous disposons actuellement de deux produits indiqués dans le traitement substitutif de pharmacodépendances aux opiacés, la méthadone et le Subutex[®]. Ces deux produits sont disponibles en pharmacie sur prescription médicale, selon des modalités bien différentes pour l'un et l'autre.

La méthadone et le Subutex[®] sont les seuls produits à bénéficier actuellement de l'AMM dans cette indication, bien que d'autres médicaments opiacés soient parfois utilisés à des fins de substitution, en dehors des indications officielles (Ex : Moscontin[®], Skénan[®])

Un troisième produit est actuellement utilisé aux Etats-Unis dans les traitements de substitution, avec les mêmes indications que la méthadone et le Subutex[®] : le L.A.A.M (Levo-Alpha-Acetyl-Methadol), Orlaam[®]. Le LAAM est un dérivé de la méthadone. Il en diffère par ses paramètres pharmacocinétiques puisque sa demi-vie est d'environ 60 heures. Il présente une très longue durée d'action en raison de l'apparition de métabolites actifs de longue durée de vie. Il agit en fait comme une pro

drogue : il doit subir un effet de premier passage hépatique pour manifester sa pleine activité pharmacologique grâce à ses métabolites actifs (PATRICIO ET MIGUEL, 1994).

Cette cinétique autorise une administration tous les deux jours voire seulement trois fois par semaine. En raison du risque de surdose, il ne peut être confié aux patients qui doivent donc venir le chercher au centre de soin (TOUZEAU ET JACQUOT, 1997).

En France, le LAAM bénéficie d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative et n'est disponible qu'à l'hôpital (RICHARD et al., 2000).

1- La Méthadone

La méthadone a été synthétisée pour la première fois en Allemagne, avant la Seconde Guerre mondiale, en remplacement de la morphine alors en rupture de stock, comme antalgique puissant et de durée de vie suffisante pour une utilisation unique journalière.

Son introduction dans le traitement de la dépendance aux opiacés remonte au milieu des années soixante, aux Etats-Unis, à la demande du gouvernement américain de trouver une alternative au sevrage strict en vigueur jusque là (FONTAINE ET ANSSEAU, 1995).

Le développement de pratiques très diverses avec parfois un investissement thérapeutique minimal, la méfiance des autorités par rapport au concept même de substitution, les morts par overdose de méthadone, l'organisation d'un marché noir parallèle, tous ces éléments ont contribué à ce que les traitements par la méthadone cherchent leurs marques au cours des années soixante-dix et quatre-vingt (BERTSCHY, 1995).

En France, la méthadone a été réservée de 1971 à 1995 à une prescription hospitalière : dans deux centres parisiens jusqu'en 1990, puis étendue progressivement dans le cadre des centres de soins spécialisés.

Les traitements de substitution par la méthadone se mettront réellement en place avec l'arrivée du SIDA et la volonté de réduire les risques de transmission du VIH chez les toxicomanes. Utilisée en France depuis plus de vingt ans, elle n'obtient une autorisation de mise sur le marché que le 31 mars 1995, avec pour indication le traitement de la pharmacodépendance majeure aux opiacés, et peut alors être délivrée dans certaines pharmacies volontaires, pour les patients stabilisés.

1-1 Formes et présentation

Sirop à 5mg/3.75ml, 10mg/7.5ml, 20mg/15ml, 40mg/15ml et 60mg/15ml.

Récipients unidoses (verre brun), boîtes unitaires.

1-2 Composition

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

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

1-3 Indications thérapeutiques

Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

1-4 Propriétés

Le chlorhydrate de méthadone est un agoniste morphinique, agoniste des récepteurs opiacés qui agit principalement sur les récepteurs μ . Comme les autres opiacés, elle possède des propriétés analgésiques et antitussives.

Par voie injectable, la méthadone a les mêmes effets stupéfiants que l'héroïne. Par voie orale, chez le sujet non dépendant aux opiacés, elle a des effets similaires à ceux de la morphine et induit une dépendance attestée par un syndrome de sevrage sévère à l'arrêt (WEBER ET KOPFERSCHMITT, 1998).

Chez le sujet dépendant aux opiacés, ses effets permettent de l'utiliser dans un traitement substitutif à l'héroïne :

- une dose suffisante empêche l'apparition d'un syndrome de sevrage et bloque l'effet de l'héroïne consommée parallèlement,
- en prise régulière, l'effet euphorisant de la méthadone est quasi inexistant et n'entraîne pas de modification de la conscience ou des capacités intellectuelles.
- sa prise unique journalière, compte tenu de sa demi-vie longue (de 24 à 36 heures en moyenne avec pourtant des variations individuelles importantes) est compatible avec une vie sociale et professionnelle normale.
- elle est dépourvue de phénomènes de tolérance entraînant une augmentation des posologies au cours d'un traitement durable.

Elle entraîne, néanmoins, une dépendance du même type que les autres opiacés (TOUZEAU ET BOUCHEZ, 1998).

1-5 Posologie et mode d'administration

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

Mise en place du traitement : La première dose quotidienne est habituellement de 20 à 30 mg selon le niveau de dépendance physique et doit être administrée au moins 10 heures après la dernière prise d'opiacés.

Adaptation posologique : la posologie est augmentée progressivement jusqu'à 40 à 60 mg en une à deux semaines en fonction de la réponse clinique pour prévenir les risques de sevrage ou un possible surdosage.

Dose d'entretien : elle est obtenue par augmentation de 10 mg par semaine et se situe habituellement entre 80 et 100 mg/jour. Des doses supérieures peuvent parfois être nécessaires.

Les modifications de posologie sont alors déterminées après réévaluation clinique et des prises en charge associées.

Le traitement est administré en une prise unique quotidienne, par voie orale.

1-6 Contre-indications

- Enfants de moins de 15 ans.
- Insuffisance respiratoire grave.
- Hypersensibilité à la méthadone.

1-7 Mises en garde et précautions d'emploi

Mises en garde :

- le chlorhydrate de méthadone est un dérivé morphinique, dont l'usage est exclusivement réservé au traitement des pharmacodépendances aux opiacés.
- Le succès du traitement est fortement corrélé à la posologie et aux mesures médico-psychologiques et socio-éducatives associées.
- Le traitement peut révéler des troubles psychiatriques nécessitant une prise en charge spécialisée, adaptée à chaque patient.
- l'arrêt brutal du traitement entraîne l'apparition d'un syndrome de sevrage opiacé et une diminution de la tolérance acquise. En cas de reprise du traitement, les mêmes précautions que lors de la mise en place du traitement doivent être prises.

Précautions d'emploi :

A utiliser avec précaution chez les patients à risque : sujets âgés ou malades présentant une pathologie telle que :

- asthme,
- insuffisance respiratoire, rénale ou hépatique grave,

- insuffisance surrénalienne,
- hypothyroïdie,
- hypertrophie prostatique,
- diabète (présence de saccharose)

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

1-8 Interactions médicamenteuses

Associations déconseillées :

- Alcool : majoration de l'effet sédatif de la méthadone. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicule ou l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : apparition de symptômes de sevrage par blocage compétitif des récepteurs.
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) : stimulation ou dépression du SNC. Eviter d'associer un IMAO en cours de traitement ou dans les deux semaines qui précèdent un traitement à la méthadone.

Associations à prendre en compte :

- Autres dérivés morphiniques (analgésiques ou antitussifs) : dépression respiratoire (synergie potentialisatrice des effets dépresseurs des morphiniques, en particulier chez le sujet âgé).
- Autres dépresseurs du SNC : autres dérivés morphiniques, certains antidépresseurs, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines, neuroleptiques, clonidine et apparentés : majoration de la dépression centrale.
- Fluoxétine et autres sérotoninergiques : augmentation des taux plasmatiques de méthadone.
- Cimétidine : potentialisation des effets de la méthadone par déplacement des sites de fixation protéiques.
- Rifampicine, phénytoïne et autres inducteurs enzymatiques hépatiques : diminution des effets de la méthadone et risque de syndrome de sevrage.
- Acidifiants et alcalinisants urinaires : augmentation de la clairance de la méthadone à pH acide et diminution à pH alcalin.

-Il a été décrit des cas d'augmentation des concentrations sanguines en zidovudine, lors de l'administration de méthadone, chez des malades recevant de fortes doses d'AZT (VILLEREY et al., 1998).

1-9 Grossesse et allaitement

Grossesse :

La méthadone traverse la barrière placentaire. La décision de l'utiliser chez la femme enceinte doit être prise en fonction du rapport bénéfice/risque pour la mère et pour l'enfant. La mise en place d'un traitement par la méthadone pendant la grossesse permet toutefois :

- de limiter les risques de syndromes de manque répétés sous héroïne
- de favoriser un suivi médical et obstétrical pour la grossesse
- de réduire les consommations de drogues illicites
- de développer les compétences maternelles

En cours de grossesse, des doses plus importantes de méthadone sont parfois nécessaires pour l'équilibre du traitement.

Des mesures sont à prendre après l'accouchement pour prévenir chez le nouveau-né les effets d'un sevrage brutal en méthadone : dans 50% des cas le recours à un traitement d'opiacés est nécessaire.

Le ralentissement, à terme sur le développement de l'enfant, est en pratique inexistant si on le compare à l'amélioration des conditions de vie et d'éducation apportée par le traitement (TOUZEAU ET BOUCHEZ, 1998).

Allaitement :

La méthadone passe dans le lait maternel. La décision d'allaitement dépend de l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour l'enfant. La méthadone pourrait prévenir chez le nouveau-né la survenue d'un syndrome de sevrage consécutif à une imprégnation opiacée in-utero.

1-10 Effets indésirables

Les effets secondaires de la méthadone sont ceux des opiacés. En général, en cas de traitement chronique, un certain degré de tolérance s'installe pour ces effets (BERTSCHY, 1995).

-Chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés lors de la mise en place du traitement par la méthadone, les effets indésirables les plus fréquents sont : euphorie, vertiges, somnolence, nausées, vomissements, constipation, sédation, hypersudation, dysurie, oedèmes.

-Chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés traité par la méthadone en phase d'entretien, les effets indésirables les plus fréquents sont : hypersudation, nausées, constipation.

Ces effets secondaires lors d'un traitement au long cours, ce qui est généralement le cas dans un traitement substitutif, sont les plus gênants : les sueurs, aggravées par l'effort et la chaleur sont souvent mal vécues (car rappelant les sueurs du manque ou parce que sources de remarques de la part de l'entourage), la constipation peut nécessiter un traitement symptomatique non agressif pour la muqueuse intestinale (BERTSCHY, 1995).

-Chez le sujet non dépendant physiquement aux opiacés, la méthadone entraîne les mêmes effets que tous les morphiniques.

Les effets indésirables les plus sévères sont : dépression respiratoire, hypotension sévère, arrêt respiratoire, choc, arrêt cardiaque.

Les autres effets indésirables sont :

-système nerveux central : euphorie, maux de tête, insomnie, agitation, altération de la perception visuelle ;

-tube digestif : bouche sèche, anorexie, spasme des voies biliaires ;

-système cardio-vasculaire : flush facial, bradycardie, palpitations, hypotension artérielle symptomatique ;

-appareil génito-urinaire : rétention urinaire, diminution de la libido ;

-allergie : prurit, urticaire, rash, œdème.

1-11 Surdosage

La méthadone étant un agoniste des récepteurs opiacés μ au même titre que la morphine et l'héroïne, elle expose aux mêmes risques de surdosage et de mort par dépression des centres respiratoires en cas de prise massive (BERTSCHY, 1995).

Les intoxications à la méthadone peuvent apparaître entre 30 et 120 minutes après la prise orale. La dose létale de méthadone chez des sujets non dépendants est de 0,8 à 1,5 mg/kg de poids corporel (50 mg chez l'adulte en moyenne et 10 mg chez l'enfant) (TOUZEAU ET BOUCHEZ, 1998). Le risque de surdose est augmenté s'il y a une prise associée d'héroïne.

Signes :

Myosis (pupilles rétrécies, ne réagissant pas à la lumière), bradypnée, dépression respiratoire, œdème pulmonaire, somnolence, coma avec hypotension artérielle, bradycardie, apnée.

Traitement :

Le traitement symptomatique de la dépression respiratoire et de l'hypotension doit faire appel aux mesures de réanimation habituelles.

En cas de risque vital, l'administration par voie IV ou IM d'opiacés antagonistes (naloxone) doit tenir compte de la longue durée d'action de la méthadone (36 à 48 h), d'où la nécessité de continuer la surveillance clinique et de répéter les injections sans pour autant créer un syndrome de manque (TOUZEAU ET BOUCHEZ, 1997).

2- La buprénorphine haut dosage : Subutex®

La buprénorphine est une substance aux effets morphiniques qui réduit la dépendance aux opiacés et réalise la meilleure alternative à la méthadone, bien que son action soit moins prononcée, plus lente et moins durable.

La buprénorphine a été mise sur le marché pour la première fois sous forme injectable pour le traitement de la douleur, en 1978, en Grande-Bretagne et en Irlande, suivies en 1980 par la Suisse, l'Allemagne, la Norvège et le Danemark. C'est un produit élaboré par la société anglaise Reckitt et Colman, distribué par divers laboratoires dans le monde, et en France par la firme Schering-Plough (INSERM, 1998).

A l'origine, elle a été prescrite comme analgésique puissant réservé aux douleurs intenses, notamment post-opératoires ou néoplasiques, sous le nom de Temgésic®. Dans des présentations faiblement dosées et en administration sublinguale (0.2 mg) et injectable (0.3 mg/ml), le Temgésic® est mis sur le marché dans diverses parties du monde. Le produit est en vente dans presque tous les pays de l'Union Européenne, avec un classement comme stupéfiant en Irlande, en Italie et en Allemagne et un statut hybride en France (produit figurant sur la liste I des substances vénéneuses, mais prescription sur carnet à souche et maintenant sur ordonnance sécurisée, avec certaines règles communes aux produits de la liste des stupéfiants).

Peu de temps après sa mise sur le marché, on a observé dans différents pays un détournement par les usagers de drogue qui a amené un contrôle plus sévère des conditions de prescription. La première utilisation clinique de la buprénorphine comme traitement de substitution a été rapportée par REISINGER (1985).

En France, la forme injectable du Temgésic[®] a été réservée à la prescription hospitalière en 1990 et la prescription en ville a été soumise, à partir de septembre 1992, aux contraintes des stupéfiants sans que le Temgésic[®] soit classé comme tel.

Certains médecins, généralistes et spécialistes de la toxicomanie, ont protesté contre ce changement à un moment où la méthadone était encore quasi inexistante en France et où ils ne disposaient officiellement d'aucune substance adaptée au traitement de substitution. Avant mars 1995 et l'autorisation de mise sur le marché pour la spécialité Subutex[®] destinée au traitement de substitution, la buprénorphine ne devait pas être prescrite dans cette indication. Ce fait était spécifié au niveau de la mise en garde du résumé des caractéristiques du produit. Cependant, des généralistes confrontés au problème de la toxicomanie ont prescrit du Temgésic[®] à des héroïnomanes sachant que cette indication était hors AMM (FALGAYRAC, 1995).

Ce changement réglementaire a fait baisser les ventes et a conduit à un déplacement des prescriptions aux usagers de drogues vers des antalgiques à longue durée d'action comme le sulfate de morphine (Moscontin[®], Skénan[®]) dont les bénéfices et les risques n'ont pas été évalués dans cette indication (notamment ceux de surdosage et d'accidents en cas d'injection).

La prescription de sulfate de morphine a été rapidement l'objet de restrictions de la part du Ministère de la Santé qui a repoussé à plusieurs reprises, jusqu'en janvier 1996, la fin de la tolérance de cette transgression dans des conditions définies par l'AMM. Aujourd'hui ces prescriptions ont été poursuivies, principalement, pour des personnes chez lesquelles elles avaient été initiées avant les nouveaux textes et pour lesquelles un changement a été jugé risqué par les médecins (INSERM, 1998).

La buprénorphine est employée actuellement dans le traitement des pharmacodépendances aux opiacés à des doses beaucoup plus élevées que dans le traitement de la douleur, sous le nom de Subutex[®].

Le Subutex[®] bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché depuis le 31 juillet 1995 et est disponible en officine depuis février 1996 avec une indication dans le traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés. Il s'adresse essentiellement à des patients suivis en médecine libérale et peut être prescrit par tout médecin après examen médical dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge.

L'avantage du Subutex[®], par rapport à la méthadone, est sa très grande sécurité d'emploi, hormis en association avec les benzodiazépines, permettant ainsi une

prescription et une dispensation beaucoup plus simple et facile que la méthadone. La buprénorphine agit en effet comme un agoniste partiel des récepteurs μ : la molécule, de par son affinité très élevée pour ces récepteurs, empêche d'autres molécules opiacées de s'y fixer, mettant le patient à l'abri du risque d'overdose, en particulier par l'héroïne (LE HOUEZEC, 1996).

Son principal inconvénient est sa solubilité dans l'eau, ce qui est une incitation pour les toxicomanes à écraser les comprimés pour s'injecter le produit par voie intraveineuse.

2-1 Formes et présentation

Comprimés sublinguaux à 0,4 mg, 2 mg et 8 mg : boîtes de 7

2-2 Composition

Chlorhydrate de buprénorphine (exprimé en base) à 0.4, 2 et 8 mg par comprimé.

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

2-3 Indications thérapeutiques

Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacées, dans le cadre d'une thérapeutique de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

2-4 Propriétés pharmacodynamiques

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste morphinique qui se fixe au niveau des récepteurs μ et κ cérébraux. Son activité dans le traitement de substitution aux opioïdes est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs μ qui lui confère une longue durée d'action (plus de 24 heures) et minimise ainsi de façon prolongée le besoin des toxicomanes en stupéfiants, facilitant le traitement en ambulatoire (une prise par jour).

L'activité agoniste partielle de la buprénorphine confère au produit une grande marge de sécurité pour son utilisation, en limitant ses effets dépresseurs, notamment sur les fonctions cardio-respiratoires.

2-5 Posologie et mode d'administration

Le traitement est réservé aux adultes et enfants de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de substitution.

Lors de l'instauration d'un traitement par la buprénorphine, le médecin doit prendre en compte le profil agoniste partiel de la molécule aux récepteurs μ des opiacés, susceptible d'induire un syndrome de sevrage chez les patients toxicomanes, c'est pourquoi la prise de buprénorphine doit intervenir au moins 4 heures après la dernière prise de stupéfiant ou lors de l'apparition des premiers signes de manque.

Le résultat dépend, d'une part, de la posologie prescrite et d'autre part, des mesures médico-psychologiques et socio-éducatives associées pour le suivi des patients.

L'administration se fait par la voie sublinguale : prévenir les patients que cette voie est la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce produit.

La dose initiale est de 0.8 à 4 mg/jour en une prise, la posologie est ajustée progressivement jusqu'à une dose d'entretien qui est au maximum de 16 mg/jour en une prise unique quotidienne.

AMASS et al. (1998), ont réalisé une étude comparant l'administration quotidienne de buprénorphine avec une administration un jour sur deux. Il en ressort que la buprénorphine peut être administrée tous les deux jours en doublant la dose de maintenance.

2-6 Contre-indications

- Hypersensibilité à la buprénorphine ou à tout autre constituant du produit.
- Enfants de moins de 15 ans.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Intoxication alcoolique aiguë ou delirium tremens.
- Allaitement

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé au cours du 2^{ème} et du 3^{ème} trimestre de grossesse. L'évaluation du rapport bénéfices/risques peut toutefois autoriser son utilisation.

2-7 Mises en garde et précautions d'emploi

Mises en garde :

- Ce médicament est exclusivement réservé au traitement de la pharmacodépendance majeure aux opiacés.

- Il est recommandé que ce traitement soit prescrit par des médecins assurant une prise en charge thérapeutique globale de la toxicomanie.
- Les risques d'utilisation détournée, notamment par voie intraveineuse, et l'adaptation posologique nécessitent, surtout en début de traitement, une prescription de courte durée et si possible une délivrance fractionnée ou contrôlée, de nature également à favoriser la compliance au traitement.
- L'arrêt du traitement peut s'accompagner d'un syndrome de sevrage, parfois retardé.
- Dépression respiratoire : des cas de décès par dépression respiratoire ont été observés, notamment lors de l'association avec des benzodiazépines (cf. interactions médicamenteuses) et lors du mésusage de la buprénorphine.
- Hépatite, atteinte hépatique : des cas de cytolyse hépatique et d'hépatite ictérique, d'évolution le plus souvent favorable, ont été rapportés. Bien que la relation causale n'ait pas été formellement établie, il est nécessaire de pratiquer un bilan biologique et étiologique en cas de suspicion d'atteinte hépatique. Selon les cas, le médicament devra être arrêté dans des conditions adéquates, visant à prévenir un syndrome de sevrage et la reprise de la toxicomanie, où une surveillance étroite sera instituée.
- Ce produit peut provoquer un syndrome de sevrage aux opiacés s'il est administré à un toxicomane moins de 4 heures après la dernière prise de stupéfiant.
- Ce produit peut entraîner une certaine somnolence, susceptible d'être potentialisée par d'autres agents d'action centrale tels que : alcool, tranquillisants, sédatifs, hypnotiques.
- Ce produit peut provoquer une hypotension orthostatique.
- Les études chez l'animal et l'expérience clinique ont montré que la buprénorphine expose, en elle-même, à une pharmacodépendance mais moins que la morphine. En conséquence, il est important de respecter les critères de mise sous traitement, de suivi et de respect des paliers posologiques.
- Cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Précautions d'emploi :

Ce produit est à utiliser avec précaution chez les malades :

- asthmatiques ou insuffisants respiratoires : des cas de dépression respiratoire ont été décrits après utilisation de la buprénorphine aux doses habituelles, aussi bien par voie parentérale, que périurale ou sublinguale (ARNOULD ET PINAUD, 1991).
- insuffisants rénaux (l'élimination rénale de la buprénorphine, qui représente 20% d'une dose administrée peut être prolongée dans cette pathologie),

-insuffisants hépatiques (le métabolisme hépatique de la buprénorphine peut être modifié dans cette pathologie).

2-8 Interactions médicamenteuses

Associations déconseillées :

-Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la buprénorphine : l'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations à prendre en compte :

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

-Autres dépresseurs du SNC (autres dérivés morphiniques (antitussifs et analgésiques), certains antidépresseurs, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques et hypnotiques, neuroleptiques, clonidine et apparentés : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

-IMAO : possible exagération des effets des opiacés par extrapolation à partir de la morphine.

A ce jour, aucune interaction notable de la buprénorphine n'a été relevée avec la cocaïne, stupéfiant le plus fréquemment associé aux opiacés dans les poly toxicomanies.

2-9 Grossesse et allaitement

Grossesse:

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la buprénorphine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de buprénorphine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. En conséquence, l'utilisation de la buprénorphine est déconseillée au cours du 2ème et du 3ème trimestre de la grossesse.

En fin de grossesse, en cas de prises ponctuelles élevées, ou de traitement chronique une surveillance néonatale doit être envisagée, afin de prévenir les risques de dépression respiratoire ou de sevrage chez l'enfant.

Si la mère a toutefois reçu de la buprénorphine pendant sa grossesse, et en cas d'apparition d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né (diarrhée, hyperexcitabilité, troubles du sommeil, perte de poids, etc.), un traitement par élixir parégorique doit être administré pendant quelques semaines, jusqu'à ce que l'enfant soit calme, l'éveil normal et la croissance pondérale ascendante (HERVE ET QUENUM, 1997).

Allaitement :

Du fait du passage dans le lait maternel et des propriétés morphiniques de cette molécule, l'allaitement est contre-indiqué.

Toutefois, en cas de syndrome de sevrage néonatal, le passage dans le lait de la buprénorphine contribue au sevrage progressif chez le nouveau-né (HERVE ET QUENUM, 1997).

2-10 Effets indésirables

La survenue des effets indésirables dépend du seuil de tolérance, plus élevé chez les toxicomanes que dans la population générale.

Les manifestations les plus fréquemment observées avec la buprénorphine sont :

- constipation,
- céphalées,
- insomnie,
- asthénie,
- somnolence,
- nausées, vomissements,
- lipothymies et sensations vertigineuses,
- hypotension orthostatique,
- sueurs.

Les autres effets indésirables susceptibles d'être observés sont :

- dépression respiratoire (Cf. Mises en garde et Interactions médicamenteuses),
- des atteintes hépatiques cytolytiques et des hépatites ont été rapportées (Cf. Mises en garde).
- hallucinations.

Chez les patients présentant une opiodépendance marquée, une première administration de buprénorphine peut produire un effet de sevrage du même type que celui de la naloxone, du fait des propriétés d'agoniste partiel de la buprénorphine. C'est pourquoi un délai doit être respecté entre la dernière prise d'héroïne et la première prise de buprénorphine haut dosage.

En cas d'usage détourné par voie IV, il a été rapporté des réactions locales parfois septiques.

2-11 Surdosage

Les propriétés d'agoniste partiel morphinique de la buprénorphine lui confèrent une marge de sécurité théorique importante.

En cas de surdosage accidentel, l'état cardio-respiratoire du patient doit être étroitement surveillé. Des mesures seront prises, si nécessaire, pour maintenir la fonction respiratoire et lutter contre une dépression cardiaque.

Traitement : le traitement symptomatique de la dépression respiratoire doit faire appel aux mesures de réanimation habituelles. En cas d'administration d'antagoniste opiacé (naloxone), il sera tenu compte de la longue durée d'action du produit.

3- Tableau comparatif méthadone/Subutex[®]

Comparaison méthadone/buprénorphine

	Méthadone chlorhydrate	Buprénorphine chlorhydrate (Subutex®)
AMM	31 mars 1995	31 juillet 1995
Présentation	Sirop unidose prêt à l'emploi : 5mg, 10mg, 20mg, 40mg, 60mg	Comprimés sublinguaux (boîte de 7) : 0.4mg, 2mg, 8mg
Indication officielle	Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.	
Statut légal	Stupéfiant	Liste I
	Remboursement 65% - Agrément collectivités	
Prescription	-Instauration du traitement réservée aux médecins exerçant en centre spécialisé de soins aux toxicomanes. -Relais par un médecin généraliste affilié à un réseau -Prescription sur ordonnance sécurisée pour 14 jours maximum, non renouvelable.	-Instauration du traitement par tout médecin généraliste. -Affiliation à un réseau recommandé -Prescription sur ordonnance sécurisée pour 28 jours maximum, non renouvelable.
Délivrance	-Sept jours au maximum, sauf mention expresse du prescripteur (souvent quotidienne au début).	-Eventuellement quotidienne, notamment en période d'induction du traitement. -Par fraction de 7 jours, sauf mention expresse du prescripteur.
Posologie -initiale -transition -équilibre -sevrage	-20 à 30mg/jour en une seule prise -Au moins 10h après la dernière prise d'opiacés. -Augmentation de 10mg/semaine -60 à 100mg par jour, parfois plus -Progressif ou transition par buprénorphine	-0.8mg à 4mg/jour en une prise -Au moins 4h après la dernière prise d'opiacés. -Augmentation progressive des doses -8mg à 16mg par jour -Progressif
Action pharmacologique	Opiacé agoniste μ	Opiacé agoniste μ partiel et antagoniste κ
Demi-vie	13 à 47 heures (moyenne 25h)	2 à 5 heures
Délai d'action	30 minutes à 1heure	
Durée d'action	Supérieure à 24 heures	
Biodisponibilité	60 à 90 % (voie orale)	35 à 55% (voie sublinguale)
Effets indésirables	-Initiaux : hypersudation, somnolence, vomissements, constipation, vertiges, sédation, hypotension, euphorie, dysurie, oedèmes -Entretien : pharmacodépendance (moindre pour la buprénorphine), hypersudation, nausées, constipation (inconstante)	
Contre-indications absolues	-Age <15 ans -Insuffisance respiratoire sévère	-Age <15 ans -Insuffisance respiratoire sévère -Insuffisance hépatique sévère -Intoxication alcoolique aiguë et <i>delirium tremens</i> -Allaitement
	Méthadone chlorhydrate	Buprénorphine chlorhydrate

		(Subutex®)
Interactions médicamenteuses	-Alcool -Agonistes-antagonistes morphiniques -IMAO	-Alcool -Benzodiazépines
Grossesse	-Passage de la barrière placentaire -Prévient les accidents liés à l'alternance des phases d'intoxication opiacée et de sevrage	-Passage de la barrière placentaire -Pas d'études disponibles -Administration déconseillée
Allaitement	-Passage dans le lait maternel -Généralement déconseillé	-Passage dans le lait maternel -Réduction de la sécrétion lactée
Intoxication aiguë	Hallucinations, dépression respiratoire, hypotension, choc, arrêt respiratoire	
Suivi du traitement	-Avant l'instauration : analyse d'urine (mise en évidence de la réalité de la dépendance aux opiacés et de l'absence de prise de méthadone) -Instauration : analyse d'urine 1 à 2 fois par semaine pendant les trois premiers mois de traitement puis 2 fois par mois en moyenne (recherche des molécules absorbées)	

Sources : -Le Moniteur des pharmacies, cahier II du n°2358 du 24 juin 2000
 -Vidal 1999

Chapitre 3 :

Les étapes de la substitution

I- DECISION DE MISE EN PLACE DU TRAITEMENT

1- Evaluation du niveau de dépendance

La dépendance aux opiacés se définit comme le besoin continu d'opiacés avec apparition d'un syndrome de manque à l'arrêt. La gravité de la dépendance peut être évaluée à partir de la *fréquence* (usage au moins quotidien), des *quantités consommées*, de la *durée de la consommation* et des *essais précédents d'abstinence* (périodes d'abstinence volontaires ou contraintes, date et durée de la dernière période d'abstinence).

A priori, plus la dépendance aux opiacés est ancienne et continue, plus le traitement de substitution est nécessaire et plus sa durée sera longue.

Il faut également évaluer le contexte dans lequel évolue le toxicomane : ses relations avec son entourage, son rapport avec la drogue, sa façon de la consommer... Le médecin va donc poser différentes questions à son patient pour mieux le connaître (SCHERING-PLOUGH, 1999) :

- Age du début de la consommation de drogue, produit principal, mode de consommation, nombre de prises quotidiennes.
- Lieux de consommation : solitaire ou en groupe, au domicile ou dans des lieux publics...
- Produits associés : autres produits illicites, médicaments à l'usage détourné.
- Temps d'abstinence, sevrages, périodes de détention...
- Pathologies associées : hépatites, VIH...

En cas d'une utilisation du produit par la voie IV, il est nécessaire de connaître le matériel utilisé pour les injections, les modalités de désinfection du matériel d'injection, s'il y a eu échange de seringues entre les personnes...

Dans le cas d'un traitement par la méthadone, la dépendance est vérifiée par une recherche d'opiacés dans les urines avant l'instauration du traitement.

2- Le syndrome de manque aux opiacés : rappels cliniques

Le syndrome de manque survient rapidement avec l'héroïne, quelques heures seulement après la dernière injection. Il se manifeste par des signes bien reconnaissables qui se déclarent dans un ordre chronologique suivant à peu près ce schéma (BOUCHEZ ET TOUZEAU, 1997):

-5 heures : anxiété, irritabilité, bâillements, mydriase ;

-8 heures : douleurs abdominales, pilo-érection, sensation de chaud et froid : sueurs, frissons ;

-12 heures : larmoiements, hyper sialorrhée, rhinorrhée, myalgies, diarrhées, vomissements ;

-72 heures : réduction des symptômes.

II- MISE EN PLACE D'UN TRAITEMENT PAR METHADONE OU SUBUTEX®

1- Induction du traitement

Cette étape marque la mise en place du traitement avec adaptation posologique : les doses initiales des premiers jours ont pour but de réduire les signes du manque et secondairement de réduire ou de limiter l'appétence pour l'héroïne tout en évitant une augmentation de l'humeur ou une sédation.

Un délai doit être respecté entre la dernière prise d'héroïne et la première administration du produit de substitution : 4 heures pour le Subutex®, 10 heures pour la méthadone.

A ce stade, l'une des principales difficultés est de distinguer le malaise qui relève de l'adaptation au nouveau produit, d'un symptôme de manque qui nécessite une augmentation de posologie (SCHERING-PLOUGH, 1997b).

La posologie est augmentée par paliers de 2 mg pour le Subutex®, environ 10 mg pour la méthadone, jusqu'à disparition des signes de manque. Cette augmentation est rapide et la phase d'initiation ne dure en général que quelques jours, le but recherché étant d'améliorer la situation clinique du patient pour obtenir un sentiment de bien-être durable et une diminution de l'appétence pour l'héroïne.

L'efficacité du traitement est contrôlée régulièrement et les relations médecin-pharmacien-patient sont à ce stade très importantes, le suivi doit être très serré, jusqu'à la phase de stabilisation. Il faut faire attention à un éventuel sous-dosage qui représenterait pour le patient un risque de nomadisme, d'automédication, de poursuite des injections, de rechute. Une trop forte dose entraînerait quant à elle des effets secondaires tels que maux de tête, somnolence... Tous ces signes doivent être repérés rapidement afin d'adapter la posologie.

Le médecin et le pharmacien doivent rassurer le patient, confronté à des difficultés d'endormissement et à un possible inconfort qui devra être traversé sans recourir à la drogue.

Dans le cas de la méthadone, cette phase d'induction se fait obligatoirement par un médecin spécialisé d'un centre de substitution, alors que la prescription de Subutex® peut se faire par n'importe quel médecin généraliste.

Remarque : choix du produit : méthadone ou Subutex®

Actuellement, ce choix est en général davantage déterminé par la réglementation que sur des critères cliniques. En effet, en France, les médecins de ville n'ont actuellement pas le choix entre les deux produits, sauf en adressant le patient vers un centre spécialisé où il avait justement choisi de ne pas aller. De plus, dans certaines régions, les centres de méthadone peuvent être difficiles d'accès pour des raisons géographiques et le principe d'une venue quotidienne au centre spécialisé pendant au moins plusieurs semaines peut être trop contraignant, alors que la prescription de Subutex® par les médecins généralistes est largement facilitée.

Peu d'études ont été faites pour comparer la méthadone au Subutex®. REISINGER (1994) a mis en avant le fait que les patients sous méthadone avaient un taux de rétention au traitement (pourcentage de patients suivant le traitement de façon régulière et continue) plus important que les patients traités par buprénorphine, mais il employait alors du Temgésic® à la dose de 2 mg/j, dose que l'on sait maintenant insuffisante. Les études comparatives effectuées plus récemment aux Etats-Unis n'ont pas montré de différence significative en ce qui concerne la réussite de tel ou tel traitement (O'CONNOR et al., 1998, SCHOTTENFELD et al., 1998).

La méthadone peut concerner des patients chez lesquels la buprénorphine a donné lieu à des échecs ou qui ont tendance à s'injecter les comprimés écrasés.

La possibilité pour les médecins de ville de prescrire, en première intention, l'un ou l'autre des traitements devrait être considérée. Cela impliquerait une certaine homogénéisation du cadre de prescription et donc un assouplissement de l'accès à la méthadone. Cependant se poserait alors le problème de nomadisme médical déjà rencontré avec le Subutex®. De plus, par sa faible marge thérapeutique, la méthadone expose l'utilisateur au risque de surdose, la rigueur de sa prescription est donc justifiée.

2- Phase de stabilisation

A la suite de la phase d'induction du traitement, la posologie doit être optimale pour que le patient se sente bien, sans signe de manque ni envie de drogue. C'est alors que commence la phase de stabilisation. Cette période dure de plusieurs mois à plusieurs années et correspond à un suivi thérapeutique et à une prise en charge globale pendant laquelle la posologie du médicament de substitution est maintenue de façon stable. La réduction ne doit intervenir que si le patient s'est amélioré de façon durable, sur le plan médical et surtout psychosocial.

Pour la méthadone, la dose d'entretien se situe habituellement entre 60 et 100mg/jour ; pour le Subutex[®], elle est en moyenne de 8mg mais peut aller jusqu'à 16mg/jour. La prise unique quotidienne est importante pour des raisons pharmacologiques et psychologiques.

Bilan et projets : de 3 à 6 mois

Au cours des premiers mois de traitement, le patient est soulagé des contraintes qui pesaient sur lui : signes de manque, besoin constant de rechercher de la drogue...il se sent normal. Il doit alors affronter la réalité de sa situation : son état de santé, sa solitude hors du monde de la drogue, son endettement, sa situation judiciaire. Il doit se mettre rapidement à la recherche d'un travail s'il n'en a pas encore, faire des projets réalistes pour éviter toute désillusion.

Trois types de projets doivent être menés conjointement par l'usager :

-*bilan de sa santé* : une fois la stabilisation obtenue, l'usager se prêtera ou souhaitera effectuer un bilan de santé systématique.

-*projet d'insertion* : la première étape consiste d'abord à mettre à jour la situation, négocier l'endettement, récupérer des droits sociaux. Une fois réglées les premières urgences, un projet d'insertion professionnelle et sociale peut s'élaborer.

-*relations familiales* : lorsque les relations familiales ne sont pas trop conflictuelles ou dégradées, elles se renouent. Les rôles parentaux en particulier sont réinvestis ; encore faut-il bien souvent récupérer la garde de l'enfant en cas de séparation. Des réaménagements mais aussi parfois des séparations peuvent s'avérer nécessaires.

Il faut aussi s'assurer que l'usager a renoncé complètement à l'injection ou qu'il n'a pas recours à d'autres produits, tels que des psychotropes, ceci afin que les objectifs du traitement soient clairement négociés avec l'usager et que ses modalités soient adaptées à la réalité des consommations.

La persistance de la consommation d'opiacés ou de l'injection peut être attribuée à l'habitude. Pour éviter une poursuite de la consommation d'opiacés, l'usager doit renoncer à fréquenter le milieu toxicomane et donc abandonner une partie de son entourage.

En général, la consommation d'opiacés sans autre produit se réduit au maximum en quelques mois si le produit et les doses sont adéquats, mais l'injection reste un problème plus dur à résoudre. Certains usagers y renoncent relativement bien lorsqu'ils sont stabilisés, d'autres acceptent d'y renoncer progressivement : des injections occasionnelles peuvent parfois être tolérées, à condition que celles-ci restent isolées ou surviennent lors de périodes brèves (LAQUEILLE, 1994). Elles nécessitent toutefois des explications. Certains enfin ne veulent s'y résoudre. Un des problèmes rencontrés avec le Subutex[®] est que ce produit peut être facilement solubilisé en vue d'être injecté.

L'usager peut aussi avoir du mal à renoncer au plaisir et au monde de la drogue, c'est pourquoi le traitement substitutif ne peut réussir que si l'usager a le désir de sortir de ce monde et de retrouver son indépendance face à la drogue.

Reconstruction personnelle et sociale : 3-6 mois à 2-3 ans

Pour l'usager stabilisé au bout de trois à six mois, c'est le moment de réaliser les projets élaborés précédemment : logement, soins, restauration des liens familiaux, insertion professionnelle. Tous ces objectifs fixés sont autant d'obstacles à surmonter face auxquels l'usager se sent seul, il doit abandonner son identité de « toxico » et s'intégrer dans un autre monde. On peut considérer que l'objectif du traitement est atteint quand le patient est parvenu à une qualité de vie qui lui convient.

A ce stade, le patient est dans l'ensemble stabilisé mais cette stabilité reste fragile et les instants de crises peuvent s'accompagner d'un moment d'abus de drogue ou d'alcool où le risque de rechute est possible s'il n'arrive pas à surmonter la difficulté qu'il rencontre alors.

Les rendez-vous avec le médecin peuvent être espacés de 7 à 14 jours selon les cas, voire 1 mois pour les patients sous Subutex[®]. Il faut toutefois rapidement réajuster la fréquence des rendez-vous en cas de difficultés, une augmentation momentanée de la posologie pouvant être envisagée, accompagnée de modalités de distribution plus contraignantes avec, par exemple, l'aide du pharmacien pour une délivrance journalière.

3- Phase de maintenance

Après deux ou trois ans de traitement, on peut considérer qu'un nouvel équilibre a été construit, plus ou moins conforme aux normes sociales et plus ou moins satisfaisant selon les cas. Les rendez-vous peuvent être espacés et l'accompagnement psychosocial n'est plus requis.

A partir de trois ou quatre ans de traitement, si le patient paraît solide tant sur le plan psychique que social, une réduction progressive de la posologie peut être envisagée. Certains patients souhaitent arrêter leur traitement rapidement se sentant sûr d'eux et désirant ne plus être dépendant d'aucune substance. Un arrêt trop précipité doit être proscrit pour éviter tout état de manque ou une rechute éventuelle.

III- SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

La surveillance n'est pas la même pour un traitement par Subutex[®] que pour un traitement par la méthadone.

Pour le Subutex[®], il n'y a aucune obligation de surveillance d'une éventuelle prise d'opiacé pendant le traitement. Il n'est pratiqué aucune analyse d'urine, ni à l'instauration du traitement, ni par la suite. Seul le dialogue entre le médecin et son patient peut révéler une prise concomitante d'autres produits : poursuite des injections d'héroïne, prise de cocaïne, d'alcool, de médicaments tels que benzodiazépines, etc.

Il est donc important dans ce cas qu'une relation de confiance s'installe entre le médecin et son patient pour que ce dernier lui révèle ses consommations parallèles au produit de substitution. La poursuite des injections ou la prise concomitante d'autres produits peut en effet révéler un sous-dosage du produit de substitution ou être la conséquence d'un problème dans la vie du toxicomane. Il faut donc envisager dans ces cas une adaptation de la posologie ou avoir recours à un soutien psychologique.

Les dosages urinaires au cours d'un traitement à la méthadone sont par contre obligatoires. La pratique des analyses d'urine permet de déceler à la fois les rechutes éventuelles mais également de doser la présence d'autres substances (PEUILLON, 1995).

D'après la Direction Générale de la Santé, la recherche des principaux stupéfiants dans les urines sera effectuée (DGS, 1995) :

- 1 à 2 fois par semaine pendant les trois premiers mois de prescription.
- 2 fois par mois à l'issue de cette première phase.

Ces dosages concernent au minimum la recherche d'opiacés naturels et synthétiques, de méthadone et de cocaïne, mais le prescripteur a la possibilité de solliciter davantage d'analyses en fonction du patient, par exemple : alcool, amphétamines, cannabis, LSD.

En cas de passage en ville, la nécessité des contrôles urinaires ultérieurs devra être déterminée par le médecin de ville. Ces contrôles ont lieu au centre de soin spécialisé.

IV- ARRET DU TRAITEMENT

L'indépendance à toute substance, y compris le produit de substitution, est bien sûr le but final recherché pour les toxicomanes sous traitement de substitution. Toutefois, les traitements de substitution ne doivent pas être confondus avec une méthode de sevrage : la substitution par la buprénorphine haut dosage ou la méthadone est un outil de régulation de la dépendance opiacée dans le cadre d'un projet de soin global et sur la durée (SCHERING-PLOUGH, 1999).

Il convient donc de bien expliquer à tout toxicomane entrant dans un programme de traitement substitutif que ce traitement peut être très long.

Plus les traitements de substitution sont courts, plus le risque de rechute est important, en particulier chez les patients dont la dépendance à l'héroïne et aux opiacés est ancienne. La sortie prématurée du traitement doit donc être déconseillée. D'après COPPEL (1994b), l'objectif est de maintenir le lien aussi longtemps que nécessaire : « Traiter la toxicomanie en maladie chronique, c'est se donner les moyens de la soigner : l'usager de drogue sortira de cet usage de lui-même, lorsqu'il en aura les moyens, c'est à dire lorsqu'il pourra construire une alternative à son mode de vie ».

L'arrêt du traitement ne peut être envisagé que lorsque les motivations, la qualité de vie et les conditions d'insertion sociale de la personne sont acceptables. Les conditions de vie du patient doivent être bonnes afin qu'il ne soit pas tenté de retomber dans le monde de la drogue. Il convient de tenir compte des facteurs de risque connus de rechute opiacée (SCHERING-PLOUGH, 1999) :

- troubles psychiatriques en évolution (état dépressif, troubles anxieux non stabilisé par le traitement antérieur de substitution),
- comorbidité psychiatrique (psychose, troubles thymiques),
- importance et durée de l'abus de psychotropes (benzodiazépines, antidépresseurs) et/ou d'alcool lors du suivi sous traitement de substitution,

-persistance des conduites d'injection.

Les demandes d'arrêts de traitement doivent être finement analysées puisqu'elles peuvent être la cause de moments de découragement pour lesquels un soutien psychologique est souvent nécessaire (TOUZEAU ET JACQUOT, 1997).

Une fois que l'arrêt du traitement est décidé, il doit se faire par paliers sur une durée suffisamment longue. Par exemple, pour le Subutex[®], la réduction doit se faire par paliers de 2 mg. En dessous de 2 mg, la diminution se fait par paliers de 0.4 mg sur une durée de plusieurs semaines. Pour la méthadone, la réduction se fait par paliers de 5 mg. Ces paliers sont discutés régulièrement avec le patient selon l'émergence de signes subjectifs de manque

Certains patients souhaitent être maintenus à de très petites doses pendant de longues périodes. On ne sait si le traitement joue encore un rôle, si ce n'est psychologique, cette consommation pouvant être attribuée à l'habitude. Quoi qu'il en soit, cette prescription peut être maintenue tant qu'elle est considérée comme utile par le patient (SCHERING-PLOUGH, 1999).

Selon LAUZON (1994), environ 50% des patients sous méthadone ne complètent pas le sevrage : leur dose est alors ajustée au dernier niveau de confort pour une maintenance à long terme.

Chapitre 4 :

La substitution en pratique

I- ASPECTS LEGISLATIFS

1- Législation des substances vénéneuses en France

La réglementation actuelle des substances vénéneuses est basée sur le décret n°88-1232 du 29 décembre 1988, modifié par le décret n°90-275 du 27 mars 1990, transformant le tableau A en liste I, le tableau C en liste II et le tableau B en liste des stupéfiants.

1-1 Listes I et II

La prescription des médicaments appartenant aux listes I et II se fait sur ordonnance simple ou sécurisée. A partir du 1^{er} octobre 2000, la prescription de toute substance vénéneuse devait se faire uniquement sur ordonnance sécurisée (décret et arrêtés du 31 mars 1999), ces ordonnances sécurisées répondant à des normes précises (voir tableaux pages suivantes). Devant la réticence de certains médecins généralistes à s'équiper, cette date a été reconduite récemment au 1^{er} octobre 2002 (ANONYME, 2000c), sous réserves.

La prescription des médicaments de la liste I n'est pas renouvelable (sauf mention expresse du prescripteur), elle est renouvelable pour ceux de la liste II (sauf mention expresse du prescripteur).

Si la durée du traitement est supérieure à un mois, l'ordonnance doit indiquer le nombre de renouvellements de la prescription par périodes maximales d'un mois dans la limite de six mois de traitement ou, pour les médicaments contraceptifs, par périodes maximales de trois mois dans la limite d'un an de traitement (art.R.5148 bis du CSP).

Il existe des règles particulières, limitant la durée de prescription des hypnotiques et des anxiolytiques (arrêté du 7 octobre 1991) :

- 4 semaines pour les hypnotiques
- 12 semaines pour les anxiolytiques
- 2 semaines pour le triazolam : Halcion[®]

De même, il existe des dispositions particulières concernant la buprénorphine que nous verrons par la suite.

1-2 Liste des stupéfiants

Depuis le 1^{er} octobre 1999, la prescription des stupéfiants, qui se faisait jusque là sur ordonnance extraite du carnet à souche, se fait dorénavant uniquement sur ordonnance sécurisée.

L'ordonnance doit comporter notamment le nom du patient, son sexe, son âge et, si nécessaire, sa taille et son poids. La voie d'administration du médicament doit être précisée sur l'ordonnance ainsi que, *en toutes lettres*, le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage s'il s'agit de spécialités, ou bien les doses ou les concentrations de substances et le nombre d'unités ou le volume s'il s'agit de préparations (article R.5212 du Code de la santé publique).

Le médecin peut prescrire sur la même ordonnance un produit relevant du régime des stupéfiants et d'autres médicaments ne relevant pas de ce régime, mais il doit impérativement indiquer, dans le cadre en bas à droite prévu à cet effet, le nombre de spécialités prescrites.

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 vingt-quatre heures suivant 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 ou de la fraction de traitement restant à courir (article R.5213 du CSP).

Le décret du 31 mars 1999 qui a supprimé les carnets à souche et instauré les ordonnances sécurisées, a également modifié, à compter du 1^{er} octobre 1999, la durée maximale de prescription pour les stupéfiants : la durée maximale de prescription des stupéfiants est désormais de 28 jours et pourra être réduite, pour certains médicaments et par arrêtés ministériels, à 14 ou à 7 jours.

Le pharmacien doit inscrire sur l'ordonnancier les nom et adresse de l'usager, le nom du médicament et la quantité délivrée, ainsi que le nom du prescripteur. L'ordonnancier informatisé est toléré, à condition que l'édition des stupéfiants se fasse distinctement des autres médicaments.

L'ordonnance sécurisée doit comporter un duplicata, lequel n'est pas sécurisé, devant être envoyé aux caisses d'assurance maladie en vue du remboursement. L'original est remis au patient et le pharmacien doit faire une photocopie de l'ordonnance, qu'il doit conserver pendant trois ans en procédant à un archivage selon un classement par ordre alphabétique des prescripteurs, puis classement chronologique pour chaque prescripteur (article R.5214 du CSP).

La commande de stupéfiants par le pharmacien s'effectue toujours avec un carnet de commande délivré par l'ordre des pharmaciens. Le pharmacien doit inscrire les entrées et sorties sur le registre des stupéfiants. Cette inscription peut se faire mensuellement et non plus obligatoirement dès réception.

Une nouvelle ordonnance comportant une prescription de médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants (ex : Subutex®) ne

peut être 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 portée sur l'ordonnance (article R.5213 du CSP).

Les tableaux qui suivent résument les règles spécifiques des stupéfiants ou produits soumis à leur réglementation (tableau 1), ainsi que les caractéristiques des ordonnances sécurisées (tableau 2). Voir également l'annexe 4 (page 123).

Tableau 1 :

REGLES SPECIFIQUES AUX STUPEFIANTS OU PRODUITS SOUMIS A LEUR REGLEMENTATION

Articles R.5212, R.5213, R.5214, R.5215, R.5198 du Code de la Santé Publique (CSP)

PRESCRIPTION R.5212 R.5213	-sur ordonnances sécurisées -la prescription sur carnet à souche n'était tolérée que jusqu'au 30 septembre 1999 En plus des mentions prévues à l'article R.5194 du CSP -cas général : la durée maximale de prescription est de 28 jours -arrêtés spécifiques du ministre chargé de la santé du 20 septembre 1999 -réduisant à 14 jours ou 7 jours -en toutes lettres -cas des spécialités : nombre d'unités thérapeutiques par prise, nombre de prises et dosage -cas des préparations : doses ou concentrations nombre d'unités ou volume
CHEVAUCHEMENT R.5213	-interdit sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance
DELIVRANCE FRACTIONNEMENT R.5213 R.5214	-dans sa totalité si présentée dans les 24 heures (de sa date d'établissement ou suivant la fin de la fraction) -pour la durée restant à courir dans les autres cas -fractionnement obligatoire pour le Subutex® et la méthadone (fractions de 7 jours) sauf mention « délivrance en une fois » -report des mentions prévues à l'article R.5199 sur l'ordonnance remise au patient : timbre de l'officine numéro d'enregistrement date d'exécution quantités délivrées mentions prévues à l'article R.5143-10 en cas de substitution -archivage alphabétique et chronologique pendant trois ans d'une copie de l'ordonnance
ORDONNANCIER R.5198	-registre spécifique ou enregistrement permettant une édition spécifique -si édition informatique : chaque page éditée comporte le nom et l'adresse de l'officine : aucune modification des données après validation de leur enregistrement n'est possible
REMARQUES	-modalités d'approvisionnement inchangées -inscription des entrées et sorties des seuls stupéfiants sur le registre comptable par relevé mensuel global. Les médicaments appartenant à la liste I régime spécial (Subutex® ou Temgésic® par exemple) n'ont pas à être comptabilisés sur le registre comptable.

Tableau 2 :

ORDONNANCES SECURISEES

(décret et arrêtés du 31 mars 1999)

SUBSTANCES CONCERNEES	-Stupéfiants à partir du 1^{er} octobre 1999 -Substances vénéneuses à partir du 1 ^{er} octobre 2000
CHAMP D'APPLICATION	-circuit hospitalier : prescription lors des consultations externes, ou lors des sorties des patients ; -circuit officinal : toutes prescriptions
SPECIFICATIONS SUR L'IMPRESSION	-pré-impression à l' encre bleue <i>Médecin libéral</i> : identification nominative du professionnel avec au moins un moyen de le contacter (téléphone) <i>Etablissement de santé</i> : identification de l'établissement (nom et adresse), nom du responsable de l'unité de soins. Zone permettant au prescripteur d'indiquer nom, qualité, numéro de téléphone (télécopie et messagerie électronique éventuellement Numéro d'inscription de l'établissement (numéro FINESS) Identifiant du prescripteur si il existe (numéro ADELI) -double carré pré-imprimé en micro-lettres dans le coin inférieur droit de l'ordonnance -numéro d'identification par lot d'ordonnances (en bas à gauche, identifiant alphanumérique)
SPECIFICATIONS SUR LE PAPIER	-blanc sans azurant optique -filigrane caducée -format libre (usage informatique possible)
SPECIFICATIONS SUR LE DUPLICATA	-ne peut être confondu avec l'original -possibilité d'identifier l'ordonnance à plat ou par transparence quand il est attenant à l'ordonnance -mention « duplicata » figurant trois fois -encre bleue de moindre intensité que l'original
EXIGENCES POUR LA FILIERE D'IMPRESSION	-normes ISO 8402 -agrées AFNOR

LA REDACTION DE L'ORDONNANCE SECURISEE
Décret et Arrêté du 31 mars 1999 et
Recommandations du comité de suivi appliquées à SUBUTEX[®]

Identification du prescripteur
Pré-imprimée en bleu

Papier filigrané blanc
naturel, sans azurant optique
avec caducée

NOM - qualité
Qualification éventuelle
Identifiant lorsqu'il existe
Adresse
Numéro de téléphone (et télécopie)

ALD éventuellement

Date de l'ordonnance, recommandée « écrite en lettres »

NOM du malade
prénom
AGE SEXE
(éventuellement taille et poids)
Adresse

RECOMMANDE :
NOM DU PHARMACIEN
choisi par le patient et contacté au préalable
par le médecin

SUBUTEX[®]:

- Dosage et Posologie écrits en toutes lettres
- Mode d'emploi
- Durée du traitement écrite lisiblement et recommandée en toutes lettres d'une durée maximale de 28 jours
- Exclusion éventuelle du fractionnement de 7 jours avec la mention « délivrance en une seule fois »

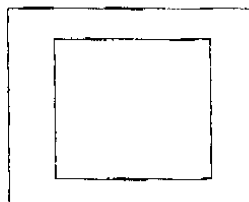
Espace entre la dernière ligne de prescription et sa signature
rendu inutilisable par le prescripteur

N° d'identification
du lot de l'ordonnance

Signature et cachet du prescripteur

Nombre de spécialités prescrites (en fait nombre de lignes)

Carré pré-imprimé
en microlettres



2- Prescription et délivrance du Subutex[®]

Bien que figurant sur la liste I des substances vénéneuses, le Subutex[®] bénéficie d'un régime spécial. En effet, il est soumis à la réglementation des stupéfiants pour ce qui concerne sa prescription et sa dispensation (articles R.5212, R.5213, R.5214 du Code de la Santé Publique).

Le Subutex[®] peut être prescrit par tout médecin, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge du patient présentant une dépendance majeure aux opiacés, après un examen médical du patient.

Depuis le 1^{er} octobre 1999, la prescription des stupéfiants et du Subutex[®] doit se faire exclusivement sur une ordonnance sécurisée, il n'y a donc plus de prescription sur carnet à souche.

Le dosage, la posologie, doivent être inscrits en toutes lettres (article R.5212 du CSP). La durée maximale de prescription reste de 28 jours (article R.5213 du CSP), mais la délivrance du Subutex[®], depuis le 1^{er} octobre 1999, est fractionnée pour une durée de 7 jours (arrêté du 20 septembre 1999). Toutefois, 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 » (article R.5213 du CSP).

L'ordonnance doit être présentée dans les 24h suivant sa prescription. En cas de non-respect de ce délai, l'ordonnance ne pourra être exécutée que pour la durée de traitement restant à couvrir (article R.5213 du CSP). Une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie ni exécutée pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance, sauf si le prescripteur porte une mention expresse sur l'ordonnance (article R.5213 du CSP).

Le pharmacien doit conserver pendant trois ans une copie de l'ordonnance qui sera archivée comme il est expliqué précédemment (article R.5214 du CSP).

Toutefois, comme tout médicament appartenant à la liste I, le Subutex[®] ne nécessite pas de stockage sous clé ni d'inscription au registre des stupéfiants.

3 -Prescription et délivrance de la méthadone

La méthadone est un produit appartenant à la liste des stupéfiants et répond donc aux règles de prescription, dispensation, stockage, inscription au registre des stupéfiants appliquées à cette liste.

- *Prescription initiale en centre spécialisé*

Ce médicament est soumis à une prescription initiale réservée aux médecins exerçant en centres spécialisés de soins aux toxicomanes (voir liste de ces centres dans l'annexe 2). Le patient doit être volontaire et accepter les contraintes de cette prise en charge : venue régulière au centre, analyses urinaires.

▪ *Confirmation de la dépendance majeure à un produit opiacé*

Lors de la première consultation au centre spécialisé, la dépendance au produit opiacé doit être confirmée par une analyse urinaire, comprenant notamment une vérification de l'absence de méthadone ayant une autorisation de mise sur le marché français (traceur spécifique). Un soin particulier doit être porté à cette première analyse puisqu'elle constitue le seul moyen pour vérifier qu'un même patient ne bénéficie pas de deux suivis avec prescription de méthadone.

Lors de la première phase du traitement, les centres spécialisés de soins aux toxicomanes réalisent également la délivrance de la méthadone.

▪ *Passage en médecine de ville*

Le médecin du centre spécialisé, en collaboration avec l'équipe, est le seul à déterminer l'opportunité d'une orientation vers la médecine de ville. En général, cette orientation est jugée possible quand l'équipe du centre spécialisé estime que le patient a la capacité de gérer de manière autonome son traitement et qu'un suivi institutionnel n'est plus indispensable.

Quelques critères généraux sont proposés :

- dosage de méthadone stabilisé,
- dosages urinaires négatifs aux opiacés,
- acquisition d'un minimum de stabilité sociale : logement stable, revenu minimum assuré, couverture sociale,
- amélioration de son équilibre personnel

▪ *La prescription en cabinet de ville*

Il n'y a pas de possibilité réglementaire à limiter la prescription à certains médecins généralistes, comme par exemple ceux impliqués dans un réseau toxicomanie/ville/hôpital.

Le médecin du centre doit négocier, avec le patient, le médecin généraliste en qui il place sa confiance. Celui-ci doit être contacté par le médecin du centre. Après son accord, le médecin du centre établit, sur une ordonnance sécurisée, la prescription initiale sur laquelle il note le nom du médecin vers lequel il oriente le patient.

La prescription par le médecin de ville ne peut se faire que si celui-ci a été contacté préalablement par le médecin du centre et si son nom figure effectivement sur l'ordonnance initiale. L'équipe du centre doit tenir à jour les orientations effectuées pour chaque patient. Ce fonctionnement permet d'éviter le renouvellement par plusieurs médecins de ville d'une même prescription initiale.

Si le patient souhaite changer de médecin de ville, il doit retourner auprès du médecin du centre, un autre médecin sera choisi dans les mêmes conditions et une nouvelle prescription initiale en notant le nom du nouveau médecin sera établie.

▪ *La délivrance en officine*

La délivrance en officine ne peut se faire qu'au vu :

-soit de la prescription initiale sur une ordonnance sécurisée du médecin du centre,

-soit de la prescription initiale du médecin du centre et de la prescription du médecin de ville, également sur une ordonnance sécurisée.

Le pharmacien doit en outre vérifier que le nom du médecin libéral, indiqué sur l'ordonnance initiale, correspond bien à celui qui a établi la prescription en cabinet de ville, sinon il ne délivre pas le médicament.

Le médecin doit déterminer, en accord avec le patient, le pharmacien qui réalisera la dispensation du traitement. Le pharmacien choisi doit être contacté par le médecin de ville. Le nom du pharmacien qui assurera la dispensation doit être inscrit sur l'ordonnance.

Le médecin précisera sur l'ordonnance s'il souhaite une délivrance fractionnée et dans ce cas selon quel rythme. Il est recommandé en début de traitement une dispensation quotidienne réalisée par le pharmacien d'officine.

Si le patient veut changer de pharmacien, il doit retourner auprès de son médecin qui établit une autre ordonnance précisant le nom du nouveau pharmacien, après avoir contacté celui-ci et vérifié qu'il en est bien d'accord. (DGS, 1995)

Deux arrêtés du 8 février 2000 modifient les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone :

-la durée maximale de prescription passe de 7 jours à 14 jours,

-la délivrance doit être fractionnée par périodes de traitement de 7 jours, sauf mention contraire du prescripteur « Délivrance en une fois ». Dans le cadre d'une délivrance en officine de ville, le prescripteur peut préciser que la dispensation par le pharmacien d'officine doit se faire quotidiennement.

Remarque : sulfate de morphine

La poursuite des traitements de substitution utilisant le sulfate de morphine n'était tolérée que jusqu'au 30 juin 1996. cependant, à titre exceptionnel, en cas de nécessité thérapeutique, lorsque l'état du patient l'impose, la prescription de médicaments utilisant le sulfate de morphine à des seules fins de substitution peut être poursuivie après concertation entre le médecin traitant et le médecin conseil.

Le pharmacien ne peut honorer qu'une prescription rédigée sur une ordonnance sécurisée portant la mention « En accord avec le médecin conseil ».

II- PLACE DU MEDECIN GENERALISTE

Les médecins généralistes tiennent une place primordiale dans le traitement substitutif de la toxicomanie aux opiacés. En ce qui concerne la substitution par le Subutex[®], ils sont même en première ligne pour ce qui est de la fréquence des consultations et des prescriptions.

Ce sont des professionnels de santé de proximité, vers qui les toxicomanes peuvent se tourner sans qu'aucune démarche préalable ne soit nécessaire.

Les médecins généralistes ne peuvent pas initier un traitement par méthadone mais peuvent toutefois orienter leur patient vers un centre spécialisé de soins aux toxicomanes, s'ils estiment qu'une substitution par la méthadone leur serait plus adaptée ou après un échec de substitution par buprénorphine haut dosage.

1- Les réseaux ville-hôpital toxicomanie

Les médecins généralistes n'ont pas forcément toutes les compétences nécessaires à la prise en charge des toxicomanes, de plus, la substitution fait partie d'un programme de prise en charge globale, dans tous les secteurs de difficultés liés à la toxicomanie. Il est donc souvent essentiel que le médecin généraliste s'entoure de professionnels tels que psychiatres, médecins de centres spécialisés, assistantes sociales, etc.

C'est ainsi que ce sont formés des réseaux ville-hôpital toxicomanie dans lesquels on retrouve au minimum :

- un site hospitalier avec des services psychiatriques et somatiques
- des médecins généralistes impliqués dans la prise en charge des toxicomanes

- un centre spécialisé de soins aux toxicomanes.

Le médecin généraliste n'est ainsi plus seul dans son cabinet à affronter la complexité de la prise en charge de ces patients : il peut demander un avis de la part des médecins du centre de soins, une aide au diagnostic, il peut disposer rapidement d'éclaircissements sur la conduite à tenir dans telle ou telle situation (VILLEGER et al., 1998).

Le fonctionnement en réseau ville-hôpital permet de faciliter les échanges interdisciplinaires, assurant ainsi une complémentarité des soins pour une meilleure cohérence dans la prise en charge du patient toxicomane (BOUILLE, 1997).

2- Consultation

L'accueil d'un toxicomane dans son cabinet est parfois ressenti comme difficile par le médecin généraliste souvent mal à l'aise (ANONYME, 1995). D'après une enquête réalisée en avril 1997, les raisons invoquées le plus souvent par les médecins généralistes refusant la prise en charge des toxicomanes sont le poids représenté par cette prise en charge (59.2%), le manque de compétence (47.8%) et des risques professionnels importants (33%) (SCHERING-PLOUGH, 1997a).

Le médecin généraliste doit essayer de considérer le patient toxicomane comme n'importe quel autre patient et doit donc l'accueillir comme tel, tout en gardant à l'esprit qu'un toxicomane peut parfois avoir un comportement agressif, physiquement ou verbalement.

La première consultation va amener le médecin à décider s'il va ou non prescrire un traitement substitutif. Pour cela il doit évaluer le niveau de pharmacodépendance et la situation globale du patient (SCHERING-PLOUGH, 1999) :

- confirmer le diagnostic de pharmacodépendance aux opiacés : anamnèse des produits utilisés, modalités de consommation,

- évaluer la situation générale du patient sur le plan médical, social et psychologique,

- mettre en confiance le patient dans sa démarche volontaire,

- lui expliquer les modalités de prise en charge.

A la fin de la première consultation, le médecin peut choisir de ne pas prendre en charge le toxicomane s'il estime le cas trop difficile et ses compétences insuffisantes. Dans ce cas, il doit alors réorienter le patient vers un de ses confrères ou vers une structure de soins spécialisée. La réorientation est aussi fonction du type de

thérapeutique envisagée (sevrage ambulatoire ou hospitalier, soutien psychologique, substitution par méthadone ou Subutex[®]) (BOUILLE, 1997).

3- le contrat de soin

Le médecin doit établir avec son patient un contrat de soin. Le contrat de soin est à la base de la prise en charge du patient toxicomane, il lie les deux parties par un objectif commun et est librement consenti après négociation. Le contrat de soin définit des objectifs clairs, explicites et adaptés aux possibilités de chacun, en fonction de la trajectoire et des motivations du patient.

Objectifs les plus fréquents du contrat de soin :

- respect des horaires, de la régularité des rendez-vous,
- absence de « deal », de violence et de vol,
- comportement correct,
- confiance réciproque,
- règles d'utilisation et de modalités de délivrance du traitement de substitution,
- surveillance du traitement par des examens cliniques réguliers,
- etc.

Le contrat de soin est un contrat moral basé sur la confiance, ses objectifs n'étant pas toujours contrôlables par le médecin.

4- Prescription du traitement substitutif

Si le médecin décide de prendre en charge le toxicomane il va lui faire une première prescription de Subutex[®], le plus souvent deux boîtes de 2 mg, ce qui va permettre une augmentation par paliers. Le médecin doit expliquer les modalités de prise du médicament.

Il est conseillé au médecin de prendre contact avec le pharmacien qui délivrera le traitement. Ce pharmacien peut être choisi par le patient (raisons de proximité), ou s'il n'en connaît pas, le médecin peut lui en indiquer un. Il est également conseillé au médecin d'inscrire le nom du pharmacien sur l'ordonnance.

En début de traitement, le médecin peut demander une délivrance quotidienne, il doit alors le spécifier sur l'ordonnance.

Le patient est revu entre les 3^e et 7^e jours pour adapter la posologie et rédiger la nouvelle ordonnance avec chevauchement possible (SCHERING-PLOUGH, 1999).

5- Poursuite du traitement

Au début du traitement, les consultations doivent être fréquentes pour réévaluer l'état clinique du patient, adapter la posologie afin que le traitement soit efficace. Si la posologie n'est pas rapidement optimale, il existe un risque de nomadisme médical, d'injection du Subutex[®], de rechute. La réussite du traitement dépend beaucoup de la posologie.

Le prescripteur doit également veiller à la prise en charge globale des patients en leur proposant un accompagnement psychosocial adapté, d'où la nécessité de travailler dans le cadre d'un réseau pluridisciplinaire.

Une fois le patient stabilisé, les rendez-vous peuvent être plus espacés.

III- PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Dans son exercice quotidien, le pharmacien est confronté au problème de la toxicomanie. Il doit répondre aux demandes fréquentes de délivrance de nombreuses spécialités à base de codéine, codéthyline, pholcodine. En raison des doses d'exonération dont elles bénéficient, les toxicomanes en manque peuvent se les procurer sans ordonnance. Ces médicaments sont bien sûr déviés de leur usage thérapeutique et sont utilisés par les toxicomanes comme une aide ponctuelle (gestion du manque, auto-substitution). Leur délivrance, souvent sous la pression, pose un grave dilemme au pharmacien qui délivre ces produits sachant qu'ils sont utilisés en dehors de leurs indications thérapeutiques.

Cet usage particulier des médicaments opiacés à visée analgésique ou antitussive est connu des pouvoirs publics et ne fait pourtant l'objet d'aucune restriction, même s'il est demandé par le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens une délivrance unitaire et d'user de son droit de refus de vente si nécessaire. Ce phénomène concerne des dizaines de milliers d'héroïnomanes et reste toléré car il est considéré comme une « soupape de sécurité » contre les débordements de comportement des toxicomanes (LOWENSTEIN et al., 1995). Certains toxicomanes utilisent ces produits en auto-substitution pour échapper au manque en l'absence de drogue, ou pour tenter de se sevrer en dehors des réseaux de soin. On peut noter toutefois que ce phénomène tend à diminuer depuis la mise sur le marché du Subutex[®], la substitution se faisant alors avec un produit plus adapté, sous contrôle médical et en toute légalité.

Les pharmaciens doivent également faire face au problème des ordonnances de complaisance (benzodiazépines, amphétamines, hypnotiques, etc.), des ordonnances aberrantes (posologie, produits, nombre d'unités), ou falsifiées. Elles concernent des produits inscrits sur les listes I et II, voire sur la liste des stupéfiants (dérivés morphiniques). Or, la délivrance par le pharmacien, en dehors des règles strictes de la réglementation du Code de la santé publique, constitue une infraction pénale (TOUZEAU ET JACQUOT, 1997).

Le pharmacien joue également un rôle dans la politique de réduction des risques mise en place à la fin des années quatre-vingt : on note que la toxicomanie n'est plus un phénomène marginal, que l'épidémie de SIDA se développe et que, parmi les facteurs impliqués dans sa propagation, il y a un lien direct entre l'injection intraveineuse des produits toxicomanogènes et l'utilisation de seringues souillées (29,4% des cas cumulés de contamination par le VIH sont liés à la toxicomanie). En 1987, la vente de seringues est à nouveau autorisée en officine (décrets du 13 mars 1987 et du 11 août 1989), puis à partir de 1993, les pharmaciens acceptent de distribuer des « kits de prévention » (Stéribox[®], remplacé par Stéribox 2[®] en 1999), pour limiter les risques d'échange de seringues et/ou de réutilisation et les risques d'infection que cela engendre (hépatites B et C, VIH), de mettre en place des programmes d'échange et de récupération de seringues, de participer à des campagnes de prévention (TOUZEAU ET JACQUOT, 1997).

Depuis la mise sur le marché de la méthadone puis du Subutex[®] en 1995, les pharmaciens trouvent leur place dans la stratégie des traitements de substitution mise en place par les pouvoirs publics, dans le cadre d'une politique de réductions des risques liés à la toxicomanie.

Dans la mise en place et le suivi des traitements de substitution, le pharmacien joue un rôle essentiel, en prenant le relais du médecin après la prescription du produit substitutif. Il peut aussi avoir l'occasion d'orienter un client consommateur de produits codéinés déviés de leur usage, qui exprime le désir de se sortir du milieu de la drogue, vers les structures de soins adéquates afin qu'il puisse bénéficier d'un traitement de substitution.

1- Rôle du pharmacien pendant la phase d'induction du traitement

La participation du pharmacien lors de l'instauration d'un traitement de substitution est essentielle, notamment dans le cas où le médecin demande une délivrance quotidienne du produit, avec parfois une prise du produit à l'officine, devant le pharmacien.

En l'absence d'une prise de contact initiale par le médecin, il est conseillé au pharmacien d'appeler celui-ci pour connaître le contexte et le contrat de suivi qu'il a établi avec son patient.

Dans le cas d'une première délivrance de Subutex[®], le pharmacien a également le devoir de donner quelques conseils élémentaires au patient-toxicomane sur les modalités de son traitement et sur les éventuels effets secondaires qui pourraient survenir.

Administration des comprimés de Subutex[®] (SCHERING-PLOUGH, 1999) :

- absorption sublinguale : par voie orale, la buprénorphine est catabolisée par le foie à 80%,

- l'absorption sublinguale d'un comprimé de 8 mg dure au maximum 10 minutes,

- les comprimés de 2 mg étant plus petits, ils doivent être laissés sous la langue simultanément,

- si la prescription dépasse 8 mg par jour, le comprimé de 8 mg doit être absorbé avant ceux à 2 mg.

Le pharmacien doit également se renseigner auprès du patient sur la prise concomitante d'autres médicaments, afin d'éviter une éventuelle interaction médicamenteuse.

2- Rôle du pharmacien pendant la phase de stabilisation

Le pharmacien contribue à la resocialisation du patient : petit à petit, il devient un client comme les autres, qui ne dérange nullement le reste de la clientèle de l'officine.

Son rôle de conseiller continue en répondant aux questions du patient, et en l'orientant éventuellement vers une consultation ou une structure de soins adaptée si le besoin s'en fait ressentir.

Le pharmacien est également en première ligne pour découvrir un changement de comportement chez le patient qui pourrait être le signe d'une inefficacité du traitement, un nomadisme médical, une prescription de benzodiazépines par un autre médecin que celui prescrivant le Subutex[®].

Dans tous ces cas, le pharmacien contribue à la bonne marche du traitement de substitution en informant le médecin de ses constatations.

3- Relations pharmacien-patient

Le pharmacien va être un interlocuteur important pour le patient tout au long de son traitement, il est donc essentiel que s'établisse entre eux une relation de confiance réciproque.

Différentes modalités d'accueil et de délivrance sont possibles : certains pharmaciens fixent un rendez-vous au patient pour être sûrs d'être présents et disponibles, d'autres préfèrent laisser libre choix au patient quant à l'heure de ses visites. Certains pharmaciens préfèrent recevoir leur patient dans leur bureau ou dans un endroit discret à l'écart du comptoir de l'officine pour préserver la confidentialité de l'acte, alors que d'autres délivrent le produit de substitution au comptoir, comme tout autre médicament.

Il n'y a pas de règles strictes, chaque méthode ayant ses avantages : la délivrance au comptoir fait partie intégrante du processus de démarginalisation du patient, délivrer à la vue de tous étant le meilleur moyen de ne pas attirer l'attention du reste de la clientèle. La délivrance du produit au bureau permet quant à elle plus de discrétion, de confidentialité et peut permettre d'engager la conversation plus facilement ou de discuter d'éventuels problèmes avec le patient.

La relation de confiance est d'autant plus importante quand le produit de substitution est le Subutex[®] : en effet, les patients sous méthadone qui passent en ville sont normalement des patients stabilisés et qui posent donc peu de problèmes, la prescription et la délivrance de la méthadone étant d'ailleurs très réglementées, le risque de dérapage est très faible. Par contre, le problème est tout autre pour le Subutex[®], qui peut être prescrit par n'importe quel médecin, sans prescription initiale par un centre spécialisé. Le système qui entoure la prescription de Subutex[®] étant très souple, les toxicomanes peuvent facilement visiter plusieurs médecins généralistes, obtenir plusieurs prescriptions de Subutex[®], et alimenter ainsi un marché parallèle. Le pharmacien doit donc être vigilant pour ne pas devenir un fournisseur malgré lui.

De plus, le pharmacien peut être amené à « dépanner » un toxicomane en manque de Subutex[®] en lui avançant un ou plusieurs comprimés en attendant la prochaine ordonnance. Ceci arrive quand un patient a par exemple omis de reprendre rendez-vous chez son médecin et se retrouve à cours de comprimé. Cette pratique est légalement interdite puisque la délivrance de Subutex[®] ne doit se faire que sur prescription médicale, mais le pharmacien, en refusant le dépannage, court le risque de faire échouer le traitement au patient.

Le dépannage ne doit bien sûr pas être systématique et répétitif, mais rester exceptionnel. C'est dans ces cas là que la relation qui s'est établie entre le pharmacien et le patient prend toute son importance : un pharmacien sera moins réticent à avancer

un comprimé à un patient régulier qu'il connaît bien et en qui il a confiance, qu'à un autre sur lequel il a des doutes quant au suivi de son traitement. Dans tous les cas, il est bien sûr préférable que le pharmacien demande l'accord du médecin par téléphone pour ne pas se substituer au prescripteur et ne pas aller à l'encontre des règles établies entre le médecin et son patient.

Malheureusement, les relations entre pharmaciens et usagers de Subutex[®] ne sont pas toujours bonnes et le pharmacien doit parfois affronter des agressions, le plus souvent verbales, alors qu'il ne fait que respecter les règles de délivrance du Subutex[®].

Selon un sondage récent effectué par l'association « Croix verte et Ruban rouge » par l'intermédiaire de l'Ordre national des pharmaciens (LAMARCHE, 2000), 61.5% des pharmaciens ayant répondu au questionnaire déclarent avoir été agressés verbalement au cours des 12 derniers mois, 8.2% ayant été agressés physiquement. Les principales causes d'agression sont la modification récente de la réglementation (fractionnement) pour 71.49%, et la contestation légitime par le pharmacien du mode d'utilisation du produit, notamment lors d'une demande simultanée de seringues ou de Stéribox[®] (37.49% des cas).

4- Relations médecin-pharmacien

Les relations entre médecin et pharmacien sont essentielles tout au long du traitement. A l'instauration du traitement, le médecin doit théoriquement prendre contact avec le pharmacien choisi par le patient et inscrire son nom sur l'ordonnance. Ceci est obligatoire lors du passage en ville d'un traitement par la méthadone, et fortement recommandé lors d'un traitement par Subutex[®] (circulaire DGS n°29 du 31 mars 1995). Or, il apparaît que lors de la prescription de Subutex[®], les recommandations en ce qui concerne ces éléments ne sont pas toujours suivies.

Une étude effectuée par le service de contrôle de l'assurance maladie des Vosges sur une période de neuf mois (SEYER et al., 1999) montre que le nom du pharmacien était porté par le médecin prescripteur sur le bon extrait du carnet à souche, pour seulement 26,1% des patients (39/139).

Le médecin doit prendre contact avec le pharmacien lors d'une primoprescription de Subutex[®] pour lui présenter brièvement la situation et les modalités de prescription et de délivrance. Si ce contact n'a pas eu lieu, il est conseillé au pharmacien d'appeler le médecin quand il reçoit un nouveau patient, pour connaître le contexte et le contrat de suivi du médecin.

Les contacts médecin-pharmacien doivent être fréquents lors de l'induction du traitement pour permettre un éventuel ajustement posologique, signaler l'apparition d'effets secondaires, une suspicion de mésusage (achat de seringue, coprescriptions).

Pendant la phase de stabilisation, le patient voit parfois plus souvent le pharmacien que le médecin. Même si les échanges s'espacent, le pharmacien ne doit donc pas hésiter à contacter ce dernier pour lui signaler un événement (SCHERING-PLOUGH, 1999) :

- inquiétant : attitude dépressive, changement de comportement, expression de problèmes nouveaux, effets secondaires, coprescription, suspicion d'injection, etc.

- favorable : améliorations notables.

Les contacts médecin-pharmacien sont donc favorables au suivi du traitement mais n'ont malheureusement pas, en pratique, toujours lieu. Le pharmacien ne doit donc pas hésiter à appeler le médecin quand celui-ci ne l'a pas fait, d'autant plus que dans ces cas là, les relations entre médecins et pharmaciens sont en général très bonnes.

5- Contraintes administratives

La délivrance du Subutex[®] ou de la méthadone à l'officine n'est pas un acte banal et contraint le pharmacien à une certaine rigueur dans son acte de dispensation et à quelques obligations administratives. Bien que figurant sur la liste I des substances vénéneuses, le Subutex[®] obéit à certaines règles des produits stupéfiants.

Tout comme la méthadone, la prescription de Subutex[®] doit se faire sur une ordonnance sécurisée, avec les mentions légales inscrites en toutes lettres (produit, dosage, posologie, nombre d'unités thérapeutiques).

Avant la dispensation, le pharmacien doit vérifier la conformité de l'ordonnance. La délivrance ne peut se faire que pour une durée de sept jours, sauf si le médecin a mentionné sur l'ordonnance « délivrance en une fois ». Si l'ordonnance n'est pas présentée au pharmacien dans les 24 heures, celui-ci ne délivre que la quantité nécessaire pour la durée restant à couvrir.

Le pharmacien doit faire une copie de l'ordonnance sécurisée et conserver cette copie pendant trois ans. Les copies d'ordonnances doivent être classées par ordre alphabétique du prescripteur puis par ordre chronologique pour chaque prescripteur.

Après la dispensation, le pharmacien remet l'original de l'ordonnance au patient après y avoir inscrit la date de délivrance, le nombre d'unités thérapeutiques délivrées, le numéro d'inscription à l'ordonnancier, le nom de l'officine (tampon).

Le Subutex[®] faisant partie de la liste I, il ne nécessite pas de conditions de commande ni de stockage particulières. En ce qui concerne la méthadone, il y a quelques contraintes supplémentaires : le pharmacien doit passer commande auprès de son grossiste selon la réglementation des stupéfiants (art. 5910 du Code de la Santé Publique) sur un bon de commande extrait du carnet à souche du pharmacien (décret n°88-1232 du 29 décembre 1988). Le pharmacien doit inscrire les entrées et sorties sur le registre des stupéfiants. Cette inscription peut désormais se faire mensuellement et non plus dès réception.

Ces dernières obligations, concernant les produits comme la méthadone inscrits sur la liste des stupéfiants, peuvent sembler un peu lourdes et fastidieuses, surtout maintenant à l'heure de l'informatique. Avec les logiciels pharmaceutiques actuels, il est facile de retrouver toutes les entrées et sorties de tel ou tel produit, de même que le grossiste garde une trace, via la facturation, des produits vendus aux pharmaciens. Les bons de commandes ainsi que le registre des stupéfiants seront donc peut-être bientôt amenés à disparaître, ce qui allègerait la délivrance des produits stupéfiants. Le grossiste pourrait par exemple faire une liste détaillée, chaque fin de mois, de tous les produits stupéfiants vendus à l'officine pendant cette période. Le pharmacien de son côté garderait une trace de toutes les ventes grâce à l'impression de son ordonnancier informatique.

Christian BLAESI (2000), président du Conseil central A de l'Ordre national des pharmaciens, considère que ces règles anciennes de comptabilité des stupéfiants sont devenues obsolètes et constituent un frein à la dispensation. De même, l'obligation de déconditionner les produits si l'ordonnance est présentée plus de 24 heures après sa date de rédaction gêne davantage les malades traités pour la douleur par les antalgiques morphiniques de palier III, que les fraudeurs potentiels qui ne manquent pas de venir à temps. C. Blaesl propose donc la suppression du registre des stupéfiants, remplacé par un archivage des documents permettant la vérification des entrées (relevé des fournisseurs) et des sorties (copie de l'ordonnance mentionnant les quantités délivrées).

6- Stockage des produits à l'officine

Le Subutex[®] répond aux conditions de stockage des produits de la liste I des substances vénéneuses.

Le stockage de la méthadone, comme toute substance de la liste des stupéfiants, doit être réalisé dans une armoire spéciale fermée à clé et ne contenant rien d'autre (article R.5175 du CSP).

7- Rôle du pharmacien dans le suivi du toxicomane

Le rôle du pharmacien dans le suivi du toxicomane est important, il va tout d'abord, comme vu précédemment jouer son rôle de conseiller en ce qui concerne le traitement de substitution, mais aussi pour les autres traitements que le patient sera amené à prendre, il va vérifier les interactions et signaler au centre de pharmacovigilance les effets indésirables qui peuvent survenir.

Le pharmacien doit également donner au patient des conseils hygiéno-diététique : par exemple, le sirop de méthadone contenant du saccharose, le pharmacien doit conseiller un brossage dentaire régulier et un suivi odontologique.

Les pharmaciens d'officine peuvent faire partie d'un réseau structuré de prise en charge des toxicomanes. Il peut ainsi mieux se former sur le sujet de la toxicomanie et travailler en collaboration étroite avec des médecins généralistes ou spécialistes.

La prise en charge des toxicomanes à l'officine n'est pas une chose toujours facile à réaliser, et certains pharmaciens refusent encore de délivrer les produits de substitution par peur des problèmes que cela peut leur apporter (agression, cambriolage, risque de mésusage, etc.).

Toutefois, malgré les difficultés rencontrées, les pharmaciens qui se sont impliqués dans ce type de dispensation y ont souvent trouvé une satisfaction professionnelle, pour plusieurs raisons (TOUZEAU ET JACQUOT, 1997) :

- impression de réaliser une action humanitaire dans l'intérêt du malade
- obligation de se former et de s'informer avec une organisation interne rigoureuse et une collaboration externe enrichissante au sein des réseaux

Enfin, malgré parfois un sentiment de méfiance réciproque entre patient et pharmacien au début du traitement, le pharmacien découvre progressivement une autre dimension que l'aspect délinquant ou marginal de ces clients. La sympathie peut s'installer, avec la satisfaction de voir un ancien toxicomane retrouver peu à peu sa place dans la société et devenir un client comme les autres. Le pharmacien a le privilège de pouvoir suivre et participer à cette évolution, ce qui est très gratifiant dans notre métier qui a parfois du mal à trouver un équilibre entre l'aspect commercial et médical. La mise en place de protocoles, dans lesquels les pharmaciens tiennent une place importante, leur offre la possibilité de devenir des acteurs à part entière de ce dispositif de soins.

Les études montrent que les pharmaciens sont dans l'ensemble favorables à la délivrance des traitements de substitution à l'officine. Une enquête a été menée par le Centre d'Evaluation et d'Information sur les pharmacodépendances (CEIP) de Bordeaux en juin 1997, soit environ un an après la commercialisation du Subutex[®], auprès de pharmaciens d'Aquitaine (JEANTAUD et al., 1999). Cette enquête montre que :

- 62% des pharmacies ayant répondu ont déjà délivré au moins une fois un traitement de substitution,

- 78% des pharmaciens se disent prêts à délivrer un traitement de substitution si on le leur demandait, ou à renouveler l'expérience (92% des réponses),

- les traitements de substitution apparaissent favorables à 62% des pharmaciens interrogés (33% sont sans opinion),

- ce sont les pharmaciens qui délivrent actuellement ce type de traitement qui se déclarent les plus optimistes (82% contre 50% parmi les autres pharmaciens), ce qui montre le réel intérêt suscité par cette prise en charge.

Chapitre 5 :

Problèmes Des traitements de substitution

I-DETOURNEMENT DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION

1- Utilisation de la voie intraveineuse

L'une des principales raisons de mise en place des traitements de substitution dans le cadre de la politique de réduction des risques liés à la toxicomanie est la réduction du recours à la voie I.V. La méthadone et le Subutex[®] sont administrés en France par voie orale : la méthadone sous forme de sirop, et le Subutex[®] sous forme de comprimés sublinguaux.

Or on se rend compte que le Subutex[®] est trop fréquemment utilisé par voie injectable après dissolution des comprimés, ce qui remet en cause l'objectif de réduction de transmission des infections virales (notamment les virus du SIDA et de l'hépatite C), et semble se traduire par des complications locales.

Bien que les comprimés de Temgésic[®] aient été souvent injectés par le passé ou dans d'autres pays, l'ampleur du phénomène d'injection a été sous-estimée.

1-1 Fréquence et facteurs associés à l'injection du Subutex[®]

L'évaluation du nombre d'usagers qui s'injectent le Subutex n'est pas précise : on ne dispose que de quelques données des études sur les usagers, basées sur les déclarations, qui en situent la fréquence autour de 12 à 31% (INSERM, 1998). Cependant, cette fréquence n'indique pas s'il s'agit d'une injection systématique du Subutex[®] ou si le recours à l'injection a lieu dans une période donnée, ni comment ce comportement évolue au cours du traitement.

En milieu carcéral, cette proportion serait encore plus élevée : selon une enquête réalisée à la maison d'arrêt de Strasbourg portant sur les entrants du 1^{er} septembre au 31 octobre 1997, sur 53 consommateurs de Subutex[®], 37.7% le prenaient exclusivement par voie sublinguale (20/53), 34% par voie intra-veineuse (18/53) et 30.2% par voie nasale (16/53), en association ou non à d'autres voies (CHARPENTIER et al., 1999).

Toutefois, les traitements de substitution, en réduisant la consommation des drogues illicites, réduisent le recours à l'injection et peuvent amener à des conduites moins risquées en cas de maintien de celle-ci. On fait l'hypothèse que le traitement de substitution, outre la réduction du nombre d'injections, peut aussi se traduire par une plus grande maîtrise des risques dans les situations d'injections (ex : non réutilisation des seringues).

La buprénorphine, administrée *per os*, subit une dégradation intestinale et un effet de premier passage hépatique important, d'où une faible bio disponibilité : celle-ci est augmentée par l'utilisation de la voie sublinguale, mais reste toujours limitée, de l'ordre de 35 à 55 pour cent. Le détournement des comprimés sublinguaux pour la voie intraveineuse a à priori pour objectif une maximalisation des effets recherchés, en termes de rapidité et d'intensité d'action (DECOCQ et al., 1997). L'hydrosolubilité des comprimés de Subutex[®] facilitent ce mésusage.

Le maintien de la pratique d'injection pourrait aussi s'inscrire dans une forme d'appartenance à un groupe.

L'idée d'une "dépendance à l'injection" est également avancée par de nombreux professionnels et surtout par les usagers eux-mêmes. Les neurobiologistes proposent des éléments pour étayer la « base biologique » de la dépendance à l'injection. L'augmentation de la libération de dopamine due au produit entraînerait progressivement une association entre l'effet du produit (augmenter la libération de dopamine) et les conditions de sa prise (injection). Ainsi, au bout d'un certain nombre d'injections, ce seraient les rites liés à l'injection qui augmenteraient les taux de dopamine et non plus l'arrivée du produit lui-même. Les usagers qui s'injectent le Subutex[®] évoquent aussi la rapidité de l'effet et une sensation évoquant un "flash" qu'ils reconnaissent pourtant de très faible intensité voire totalement inexistante (INSERM, 1998).

1-2 Risques liés à l'injection

L'injection de Subutex[®] peut s'accompagner de graves complications locales, liées soient à une mauvaise qualité de l'injection, soit à une mauvaise dissolution du ou des comprimés sublinguaux (DECOCQ et al., 1997).

Selon les acteurs de terrain, l'injection du Subutex est associée à des abcès de façon plus fréquente que les injections d'héroïne. Des problèmes veineux ont été signalés dans les premiers mois suivant la mise sur le marché. Les processus spécifiques conduisant à des complications locales ne sont pas clairement élucidés. L'excipient du Subutex[®] comporte des composés non solubles, le polyvidone K30, le stéarate de magnésium et l'amidon de maïs qui épaissit la solution en cas de dilution (INSERM, 1998).

L'injection comporte aussi des risques théoriques d'embolie pulmonaire mais aucun cas clinique n'a été rapporté.

En cas d'échange de seringues avec les autres consommateurs de drogues par injection, les risques de transmission de maladies virales telles que le Sida et l'hépatite C sont évidemment très importants.

Il apparaît donc indispensable, pour pouvoir y remédier, de mieux connaître ce phénomène, d'évaluer de façon plus précise la fréquence de l'injection du Subutex[®], les facteurs de son maintien et de son évolution au cours du suivi. Le maintien de ce comportement peut être lié au produit lui-même, à l'existence d'une compulsion d'injection, ou à l'encadrement du patient au cours de son traitement qui est peut-être insuffisant.

2- Prise concomitante d'autres produits

Les polytoxicomanies sont fréquentes chez les usagers de drogues : les héroïnomanes consomment volontiers d'autres produits illicites tels que le cannabis ou la cocaïne, mais aussi des produits licites tels que l'alcool ou les médicaments psychotropes. De tels produits peuvent être dangereux lors d'un traitement par méthadone ou Subutex[®].

On va s'intéresser ici essentiellement aux problèmes causés par l'association des médicaments de substitution aux benzodiazépines, qui a déjà entraîné plusieurs décès. On peut aussi se demander quelles sont les conséquences d'une injection d'héroïne lors d'un traitement de substitution

2-1 Les benzodiazépines

L'usage de benzodiazépines est très répandu parmi les toxicomanes à l'héroïne. Il faut distinguer l'usage à visée anxiolytique et hypnotique, des détournements d'utilisation à visée toxicomanogène (recherche de sédation ou de stimulation). La potentialisation des effets sédatifs par l'association d'alcool est une pratique courante. A l'inverse, l'utilisation de certaines benzodiazépines (comme le flunitrazépam Rohypnol[®] notamment) à fortes doses peut amener à des effets paradoxaux comme une exacerbation de l'humeur, une levée des inhibitions, un sentiment de toute puissance, amenant parfois à la réalisation d'actes impulsifs délictueux et de violence. Plus la demi-vie est courte et plus l'effet est intense, le risque d'abus et de dépendance est alors plus élevé.

L'utilisation de benzodiazépines, pose un problème particulier chez les usagers sous traitement de substitution. Cette consommation est facilitée par le fait que ces

substances sont peu coûteuses et largement prescrites. De plus, leur association à l'alcool potentialise les effets.

Une enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) a été réalisée en octobre 1997 pour voir les tendances récentes concernant la consommation de psychotropes ainsi que les conséquences de la généralisation des traitements de substitution (THIRION et al., 1999). Les benzodiazépines forment la classe de médicaments psychotropes la plus représentée dans OPPIDUM : elle constitue en effet plus de la moitié (53%) des médicaments relevés au cours de cette enquête. Cette enquête montre que parmi ces consommateurs de benzodiazépines, 34% sont sous Subutex® et 25% sous méthadone. Les benzodiazépines associées à du Subutex® consommé dans le cadre d'un protocole sont surtout obtenues par prescription médicale (63%), 20% sont obtenues par « deal », il s'agit presque toujours du Rohypnol®. Le Rohypnol® est donc la benzodiazépine la plus prisée par les toxicomanes et pour laquelle le décrochage semble le plus difficile.

Du fait de l'effet plafond du Subutex® dû à ses propriétés d'agoniste-antagoniste, ce médicament est considéré particulièrement sûr et donc largement utilisé en médecine générale.

Or, contrairement à cette idée reçue, une étude rapporte six décès liés à un usage détourné et à l'association de buprénorphine et de benzodiazépine (REYNAUD et al., 1997). Il s'agit de six jeunes hommes toxicomanes ayant utilisé de façon détournée (4 cas en injection, ou à doses massives) du Subutex® et des benzodiazépines. Des analyses ont été effectuées par l'institut de médecine légale de Strasbourg : l'association benzodiazépines-buprénorphine a été trouvée chez ces six patients, aucun autre produit ne pouvant expliquer ces décès (toxique illicite, autre psychotrope, autre médicament) n'a été détecté. Les concentrations sanguines de buprénorphine étaient d'ordre thérapeutique dans trois cas, supérieures aux valeurs thérapeutiques dans les trois autres cas. Tous les sujets avaient une imprégnation en benzodiazépines à des ordres thérapeutiques.

Un autre cas d'intoxication mortelle liée à l'association buprénorphine-benzodiazépine a été rapporté en 1998 à Angers : un homme incarcéré a été retrouvé dans un état comateux dans sa cellule, à l'arrivée du Samu, un arrêt cardiorespiratoire a été constaté, ainsi qu'une mydriase bilatérale. Malgré des tentatives de réanimation, le patient est décédé le troisième jour de son hospitalisation. Aucun point d'injection n'a été observé, toutefois, dans les vêtements du patient ont été retrouvés quatre comprimés de Tranxène® 50 et un comprimé de Subutex® 2mg. L'enquête

toxicologique est restée négative en ce qui concerne les antidépresseurs, l'alcool, le phénobarbital, les carbamates, les opiacés. Les méthodes de dosage des toxiques n'ont permis d'isoler que des benzodiazépines, à des concentrations modérées. La concentration sanguine de buprénorphine était d'ordre thérapeutique. Le fait que la concentration sanguine soit d'ordre thérapeutique n'est pas significatif car l'efficacité clinique et les effets dépresseurs centraux de la buprénorphine ne sont que faiblement corrélés à sa concentration plasmatique en raison de la lipophilie de la molécule et de sa fixation très stable sur les récepteurs (BRENET et al., 1998).

L'association aux benzodiazépines peut majorer de façon importante la dépression centrale induite par la buprénorphine. Cet effet synergique démontré chez l'animal, se retrouverait avec d'autres opioïdes comme la méthadone (TRACQUI et al., 1998a et 1998b). De 1981 à 1986, 25 décès associés à la méthadone ont été relevés à Genève, dans 15 de ces cas, une prise concomitante de benzodiazépines a été relevée (VAILLE, 1992).

Il est donc très important de souligner cette interaction entre médicaments de substitution et benzodiazépines. Or, malgré les décès rapportés dus à cette association, on continue de trouver la prescription de benzodiazépines chez des patients traités par Subutex[®].

Dans un rapport trimestriel effectué pour le compte de la caisse primaire d'assurance maladie de Lyon en novembre 1999, il apparaît que sur 1617 patients traités par Subutex[®] dans l'agglomération lyonnaise, 5% de ces patients ont une prescription associée de Rohypnol[®], 3% ont une prescription associée de Tranxène[®] 50, et dix patients ont une prescription associée de ces deux molécules à la fois.

Si la consommation de benzodiazépines est ancienne et chronique, l'arrêt brutal est à proscrire, il faut proposer un sevrage progressif, médicalement contrôlé. Il faut rechercher ce qui motive le toxicomane à consommer des benzodiazépines et les circonstances de cette consommation :

- si le but recherché est de faire face à des insomnies, fréquentes chez le toxicomane, le médecin doit donner des conseils hygiéniques du sommeil, et expliquer au patient qu'il faut du temps pour rétablir un cycle de sommeil normal.
- si la consommation de benzodiazépines répond à une comorbidité anxieuse ou dépressive, le médecin peut prescrire d'autres classes médicamenteuses telles que les antidépresseurs imipraminiques ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Dans les cas où les tentatives d'arrêt ou de substitution des benzodiazépines échouent, on peut alors décider de maintenir la benzodiazépine à une posologie minimale, en monothérapie, et en préférant des molécules à demi-vie longue au plus petit dosage, ayant peu d'effets sédatifs et un attrait addictif moindre (ex : prazépam Lysanxia[®], clonazépam Rivotril[®]) (BERTSCHY, 1995).

2-2 l'héroïne

Par ses propriétés d'agoniste partiel/antagoniste, la buprénorphine se comporte comme un antagoniste vis-à-vis d'agonistes complets tels que l'héroïne et la morphine, c'est la raison pour laquelle la buprénorphine protège des surdoses d'héroïne (INSERM, 1998). En effet, la buprénorphine occupe le site récepteur, exerce un effet partiel et ne permet donc plus à l'agoniste complet (héroïne) de se fixer, comme tout antagonisme compétitif. Par contre, si la dose d'agoniste complet est suffisante, il est alors possible de déplacer la buprénorphine et de retrouver un effet maximal. Il faudra donc plus d'héroïne pour atteindre une dépression respiratoire mortelle. On parle de phénomène de compétition : celui qui a la meilleure affinité se lie mieux au récepteur opiacé que celui dont l'affinité est moins bonne, mais si celui dont l'affinité est moins bonne est beaucoup plus concentré que celui qui a une très bonne affinité, il arrive à déplacer ce dernier (INSERM, 1998).

Un blocage des récepteurs est également avancé lors d'un traitement par la méthadone : à dose suffisante (80 à 100 mg/jour), la méthadone permettrait d'atteindre un niveau de blocage complet des récepteurs rendant ainsi toute adjonction supplémentaire d'héroïne sans effet (FONTAINE ET ANSSEAU, 1995).

3- Nomadisme médical, prescriptions multiples

La méthadone faisant partie d'un protocole bien établi avec obligation de prescription initiale par un centre de soins spécialisé, la possibilité de nomadisme médical n'existe pas. Par contre, la prescription d'un traitement par Subutex[®] se faisant beaucoup plus facilement, par n'importe quel médecin généraliste, le risque de nomadisme médical est présent.

N'importe quel médecin peut donc prescrire du Subutex[®] à un patient toxicomane, sans avoir la possibilité de vérifier si ce patient suit déjà un tel traitement qui aurait été prescrit par un autre médecin. Actuellement, rien n'empêche un patient d'aller voir plusieurs médecins afin d'obtenir plusieurs prescriptions de Subutex[®].

Le problème des prescriptions multiples est une situation préoccupante. Certains patients développent un système de couples multiples : un médecin / un pharmacien

(VILLEGER et al., 1998). Ils ont ainsi deux ou trois prescripteurs et autant de pharmacies. Le stratagème n'est découvert que si le patient se trompe de pharmacie.

Selon une étude de la caisse primaire d'assurance maladie de Lyon (CPAM), réalisée en novembre 1999, il apparaît que pour une population de 1617 patients traités par Subutex[®], le nombre de médecins prescripteurs est de 349, et le nombre de pharmacies de 278. Sur l'ensemble de ces patients sous Subutex[®], 47% ont un prescripteur et un pharmacien. 25% des usagers ont deux prescripteurs, 4% trois prescripteurs et 2% plus de trois prescripteurs (figure 5).

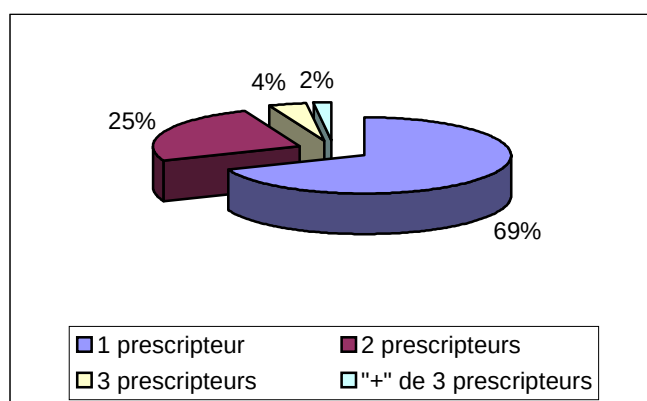


Figure 5 : nombre de prescripteur(s) par patient

Source : CPAM de Lyon, novembre 1999

Pour la dernière catégorie, le nombre de prescripteurs peut aller jusqu'à 9 sur une période de 28 jours.

21 prescripteurs sont concernés par ce problème de co-prescription, et pour 27 patients, la dose journalière de Subutex[®] dépasse les 32 mg alors que la dose maximale autorisée est de 16 mg/j (WEBER ET KOPFERSCHMITT, 1998).

Le surplus de buprénorphine ainsi obtenu est susceptible d'alimenter un marché parallèle. En effet il paraît inconcevable qu'un seul usager consomme à lui seul 32mg par jour alors que l'effet plafond du Subutex[®] dû à ses propriétés d'agoniste partiel se situe autour de 16mg.

Le prix de revente du Subutex[®] dans la rue serait très proche de ceux de la vente en pharmacie (INSERM, 1998). L'ampleur de ce phénomène est mal connue, toutefois, il ne devrait pas être trop important vu la facilité pour le toxicomane de se procurer le Subutex[®] légalement sur prescription médicale en se rendant chez un médecin, ce qui

en plus permet une prise en charge par la sécurité sociale et donc un moindre coût personnel.

Il semblerait pourtant que ce phénomène persiste chez les mineurs à la charge de leurs parents, désireux d'obtenir du Subutex® sans que ces derniers ne le sachent. Une prise en charge médicale donnerait alors lieu à des remboursements par la sécurité sociale susceptibles d'alerter les parents.

II- LES MOYENS DE CONTROLER CES DERIVES

1- Eviter l'injection du Subutex®

En cas de suspicion d'injection chez un patient, le médecin doit aborder le sujet franchement avec son patient afin de voir d'où vient le problème. En effet, cela peut être dû à une posologie insuffisante ou à un problème psychiatrique. Il convient également de s'assurer que la prise du produit se fait bien par voie sublinguale.

Le médecin peut revoir le mode de délivrance et demander pendant quelques temps une délivrance quotidienne à l'officine avec contrôle de la monoprise sublinguale par le pharmacien.

En cas d'échec persistant, il convient d'envisager le passage en centre de soins spécialisés.

La mise sur le marché d'un produit associant la buprénorphine haut dosage et la naloxone est envisagée aux Etats-Unis pour éviter le recours à l'injection. La naloxone n'étant pas absorbée par voie orale, l'association n'exprime que l'effet de la buprénorphine lorsque le produit est absorbé par voie sublinguale. En revanche, cet effet est antagonisé en cas d'injection intraveineuse ou intramusculaire. Chez les patients dépendants, cette association en intraveineux provoquerait alors un syndrome de manque. Ce mode de contrôle peut être adapté à certains individus mais risque par ailleurs de conduire à un abandon du traitement de substitution par les usagers, les maintenant ainsi dans des pratiques à haut risque (INSERM, 1998).

2- Modification des modalités de prescription

La différence de protocole entre méthadone et Subutex® est surprenante (VILLEGER et al., 1998) : celui de la méthadone dont la rigueur se justifie par sa faible marge thérapeutique, est à l'opposé de celui de la buprénorphine haut dosage qui paraît bien laxiste et ouvre ainsi la porte à toutes les dérives, tel le nomadisme médical.

Les recommandations de prescriptions qui ont été émises lors de la mise sur le marché du Subutex[®] (DGS, 1995) ne sont pas toujours suivies (SEYER et al., 1999), comme par exemple l'inscription du nom de la pharmacie qui va délivrer le traitement sur l'ordonnance. Si cette recommandation était davantage appliquée, le nomadisme entre différentes pharmacies serait limité et on retrouverait le schéma un médecin/une pharmacie.

Le travail en réseau doit également être développé afin de coordonner le travail des différentes professions : médecins généralistes, spécialistes, pharmaciens, voire médecins des caisses de sécurité sociale.

3- Contrôles de la Sécurité Sociale

Seules les caisses d'assurance maladie peuvent se rendre compte de l'existence de plusieurs prescripteurs pour un seul patient. Leurs moyens d'action sont malheureusement limités, confrontés aux notions de liberté de prescription, droit au remboursement, etc.

Les actions engagées par les caisses de sécurité sociale, en concertation avec le Comité de suivi de la substitution ont été :

- l'information des prescripteurs et des pharmacies des situations observées : cumuls de prescription, utilisation à des doses, ou pour une durée, trop élevées (cf. annexe 1 : lettre et questionnaire envoyés aux médecins co-prescripteurs de Subutex[®] par le conseil de l'ordre des médecins).

- inciter le patient à la fidélisation auprès d'un médecin et d'un pharmacien qu'il désigne.

Malheureusement, la lettre envoyée aux médecins co-prescripteurs les informant sur la situation ne peut mentionner le nom des patients concernés. Un médecin suivant plusieurs toxicomanes ne peut donc que suspecter ses patients et remettre en question la relation de confiance qu'il entretient avec eux.

4- Système d'informations entre médecins

Pour permettre un contrôle des consultations et des prescriptions de Subutex[®], le Comité départemental de suivi des traitements de substitution de l'Ain avait suggéré la création d'un « carnet de suivi des personnes toxicomanes traitées par Subutex[®] ». Ce projet a été refusé par la Direction Générale de la Santé (1998) car il ne permettait pas de respecter la liberté de prescription et aurait provoqué un état de suspicion entre le praticien et le patient préjudiciable à l'efficacité du traitement.

Un dispositif semblable avait été proposé par l'association Généralistes et Toxicomanies (ROY, 1995) à l'annonce de la mise sur le marché du Subutex[®] : l'idée d'un « agenda médico-social » qui servirait de repère dans le temps au toxicomane et de lien entre les différents intervenants (médecins généralistes, hospitaliers, pharmaciens, éducateurs), mais cette proposition a été sans suite.

Un autre moyen d'information entre médecins serait la mise en place de la carte Vitale 2, sur laquelle apparaîtraient les prescriptions médicales antérieures.

5- Partenariat entre médecins et pharmaciens

Pour minimiser le risque de nomadisme médical, il faut bien sûr que les relations entre médecins et pharmaciens s'améliorent car elles sont pour le moment insuffisantes. Les contacts téléphoniques doivent être systématiques à l'instauration d'un traitement de substitution et doivent se poursuivre régulièrement tout au long du traitement.

Le travail en réseaux doit se généraliser, les pharmaciens en faisant partie intégrante. Le lien entre les professionnels est essentiel car il permet de limiter le vagabondage des patients et de réduire les risques de trafic de buprénorphine (VILLEGER et al., 1998).

Chapitre 6 :

Les résultats actuels

I- IMPORTANCE DE LA SUBSTITUTION A L'HEURE ACTUELLE

1- Nombre de patients sous Subutex® ou méthadone en France

Les informations sur les ventes en officine de certains produits destinés aux usagers de la drogue (seringues, produits de substitution) sont collectées dans le système SIAMOIS/RNSP (Réseau National de Santé Publique) qui permet de disposer d'une information mensuelle à l'échelle du département (INSERM, 1998).

Pour le Subutex®, la délivrance à officine représente presque la totalité des ventes, seule une faible partie étant dispensée en centres spécialisés de soins aux toxicomanes. Depuis février 1996, date de commercialisation du Subutex®, celles-ci ont connu une croissance continue. A partir des données recueillies, on estime le nombre de patients consommant le Subutex®, sous certaines hypothèses, notamment qu'un même patient consomme tous les médicaments achetés, avec une dose moyenne, pendant 30 jours. Différentes posologies sont envisagées.

Sur ces bases, on obtient une fourchette de 2800 à 4300 personnes traitées dès février 1996, passant 21000 à 32000 fin 1996, et 34000 à 51000 fin 1997 (INSERM, 1998).

Pour la méthadone, les effectifs en traitement peuvent être estimés, sur la base d'une dose moyenne de 60 mg, aux même dates, à 659, 1862, et 2345. Ces chiffres représentent les personnes traitées en ville (INSERM, 1998). Par ailleurs, la DGS donne un effectif de 3000 personnes traitées en centre et 2000 en ville (compte-rendu de la commission du 9 octobre 1997).

En 1997, deux usagers dépendants aux opiacés sur trois sont déclarés suivre un traitement de substitution (PALLE ET TELLIER, 2000).

Les chiffres les plus récents apparaissent dans l'édition 1999 de « Drogues et Toxicomanies : indicateurs et tendances » (OFDT, 1999), qui donne les chiffres suivants :

- 57100 patients sous Subutex® en décembre 1998,
- 7150 patients sous méthadone, avec une répartition de 2770 patients suivis en ville et 4380 patients suivis en centre de soins.

2- Evolution au cours de ces quatre dernières années

On voit sur le schéma ci-dessous (figure 6) la nette évolution des traitements de substitution depuis début 1996, notamment du Subutex[®], dont l'accès est largement facilité par rapport à la méthadone. Ces chiffres sont bien sûr une estimation, sur la base d'une posologie moyenne de 8 mg/jour pour le Subutex[®] et 65 mg/ jour pour la méthadone.

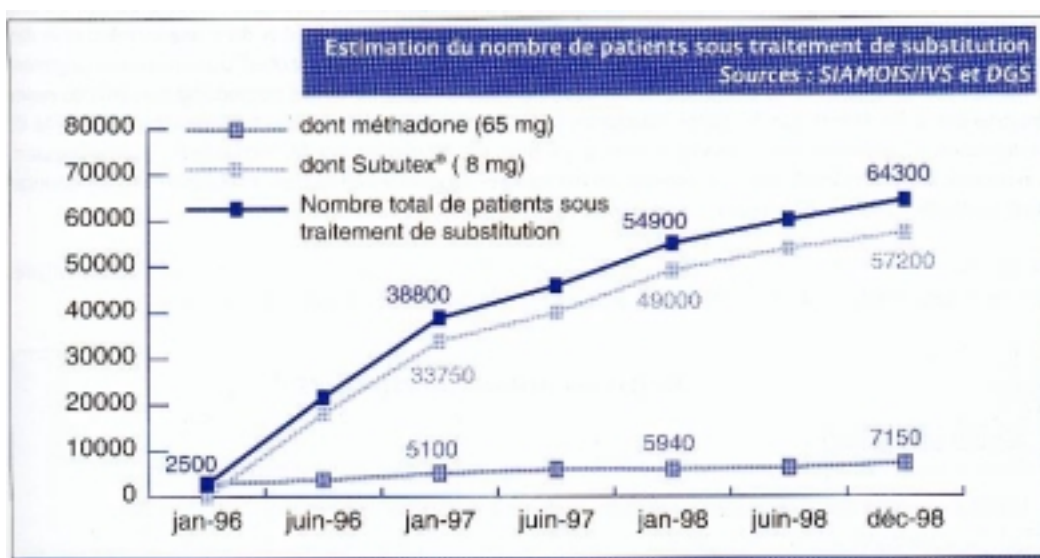


Figure 6 : estimation du nombre de patients sous traitement de substitution

Source : OFDT, Indicateurs et tendances, édition 1999

Devant une telle augmentation des ventes de Subutex[®], on peut penser que cette offre nouvelle répondait à un besoin très fort des usagers.

La croissance de la délivrance de méthadone a été plus progressive (figure 7) car elle a d'abord été liée au nombre de places déterminées par la Direction générale de la santé.

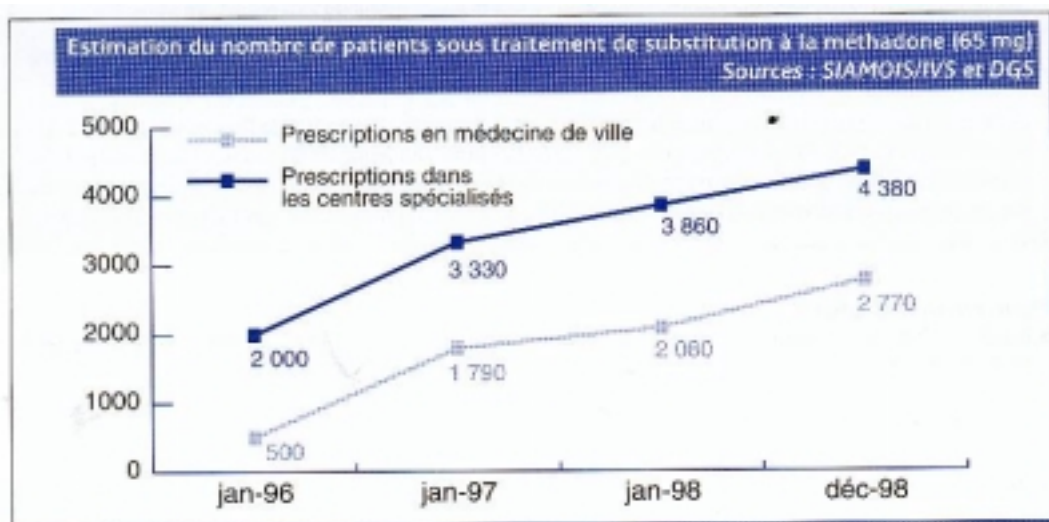


Figure 7 : estimation du nombre de patients sous traitement de substitution à la méthadone.

Source : OFDT, Indicateurs et tendances, édition 1999

Malgré l'augmentation du nombre des centres prescripteurs et la possibilité de poursuite des traitements en médecine de ville, la délivrance de méthadone reste freinée par son cadre de délivrance plus stricte : initiation du traitement dans un centre spécialisé, dont les capacités sont limitées du fait que les patients doivent venir tous les jours ou au moins toutes les semaines, stabilisation requise pour un relais en médecine générale, etc. (OFDT, 1999).

3- Le coût du traitement

Pendant longtemps, les dépenses publiques de prise en charge de la toxicomanie coïncidaient avec les sommes affectées par l'Etat au fonctionnement des services spécialisés et au paiement des sevrages en milieu hospitalier. A la différence de régime entre méthadone et Subutex[®] correspondent des modes de financement différents. Les traitements par méthadone, médicament compris, restent en grande partie financés par le budget de l'Etat dans le cadre d'une dotation globale (pour ceux qui sont prescrits et dispensés dans les centres de substitution), tandis que les traitements par Subutex[®] sont majoritairement prescrits et suivis en ville, et donc financés par l'Assurance Maladie, avec la contribution de la CMU (Couverture Maladie Universelle) dont bénéficient beaucoup d'utilisateurs (INSERM, 1998).

Actuellement, seul le coût global des médicaments peut être calculé sur la base des volumes distribués et des prix publics, mais il s'agit là d'une vision très réductrice des dépenses de santé affectées aux soins des usagers de drogue.

Il serait utile d'évaluer le coût des différents types de prise en charge en tenant compte de l'ensemble des prestations médicales, pharmaceutiques, et sociales consommées par les usagers (INSERM, 1998).

Selon un rapport de la caisse d'assurance maladie de Lyon, le coût annuel du traitement de substitution par Subutex[®] reviendrait à 11.110 F en moyenne par patient (consommations de soins toutes prestations confondues)

Le coût total présenté au remboursement (consultations et traitements liés au Subutex[®]) est d'environ 1 million de francs par mois pour l'ensemble de la CPAM de Lyon.

Le coût des traitements de substitution est une chose, mais pour se rendre compte de leur rentabilité au point de vue économique, il faut le comparer au coût de la toxicomanie. Une telle comparaison a été faite par KOPP et al. (2000), sur la base d'estimations que l'on peut résumer ainsi :

- Coût des traitements de substitution :

-le coût mensuel du traitement par Subutex[®] est estimé à 1252 francs par toxicomane substitué (visites médicales, Subutex[®], autres médicaments), soit environ 15000 francs par personne et par an.

Si on estime le nombre de patients sous Subutex[®] à 40 000 (l'étude a été faite en 1997), le coût direct du traitement par Subutex[®] atteint *600 millions de francs* pour la France.

-par comparaison, le traitement par méthadone en centre de soins spécialisés est estimé à 30 000 francs par patient et par an. La différence de coût entre traitement par Subutex[®] et traitement par méthadone est due à la différence de prise en charge entre les deux protocoles, la prise en charge en centre spécialisé engendrant des frais de personnels, de fonctionnement beaucoup plus lourds (examens urinaires, etc.). Un patient sous méthadone suivi en médecine de ville n'entraîne bien sûr pas les mêmes dépenses, qui sont alors plus proches du Subutex[®].

Sur une population de 5500 personnes (fin 1997), le coût annuel total du programme de substitution à la méthadone dépasse donc les *160 millions de francs*.

- Coût de la toxicomanie :

-coût des maladies imputables à la toxicomanie (hépatites B et C, SIDA, troubles mentaux en liaison avec l'usage de drogues) : *4.8 milliards de francs*.

-coût de la délinquance liée à la toxicomanie : un héroïnomane consommerait environ 300 francs par jour pour sa consommation de drogue. Si on estime que le nombre d'héroïnomanes en France est de 160 000, et que 35% des 300 francs quotidiens nécessaires proviennent de la délinquance, on peut évaluer à *6.1 milliards de francs* environ le prix de la délinquance liée à la toxicomanie.

-coût des programmes publics de lutte et de répression de la toxicomanie : les dépenses publiques annuelles liées à la prévention et à la répression (police, justice) en matière de drogue s'élèvent à environ *4.7 milliards de francs*.

En additionnant tous ces chiffres, on arrive à un total de *15.6 milliards de francs*, qui correspond au coût social directement lié à la toxicomanie. Si on compare ce chiffre au prix des traitements de substitution, on s'aperçoit qu'il suffit d'une variation négative relativement faible de ce coût social pour « rentabiliser », selon un point de vue uniquement financier, la stratégie de substitution.

Cette étude ne mentionne cependant pas qu'un certain nombre de prescriptions de Subutex® servent à alimenter un marché parallèle aux frais de la Sécurité Sociale, ce qui est inacceptable, d'autant que la plupart des patients sous Subutex® bénéficient de la CMU et ne font l'avance d'aucun frais.

II- LES OBJECTIFS SONT-ILS ATTEINTS ?

1- Réduction de la consommation de drogue

L'arrêt de la toxicomanie est le premier objectif visé lors d'un traitement de substitution. C'est souvent le résultat le plus significatif. La diminution de la consommation d'héroïne est observée dans toutes les études (WEBER ET KOPFERSCHMITT, 1998). Dans l'ensemble, 50 à 80% des patients n'ont pas consommé d'héroïne dans le mois précédant l'évaluation (BERTSCHY, 1995).

Si la diminution de la consommation d'héroïne est sensible dès l'instauration du traitement, l'abstinence complète n'est pratiquement jamais obtenue dans les premiers mois du traitement. Au fil du temps, l'usage de l'héroïne tend à devenir occasionnel et contrôlé (WEBER ET KOPFERSCHMITT, 1998).

Une enquête a été réalisée dans un centre spécialisé à Bordeaux, qui a suivi tous les patients mis sous buprénorphine. 90% des patients ont suivi le traitement pendant

plus de un an. Le nombre de patients considérés comme abstinents aux opiacés, a été de 78% au bout de 3 mois de traitement, et de 92% après 12 mois (ANONYME, 1999).

Une autre enquête réalisée durant le mois de juin 1997 auprès de médecins généralistes du réseau ville-hôpital toxicomanie du Vaucluse donne des chiffres similaires (BRY, 1998). Cette étude a porté sur 197 patients ayant un traitement de substitution depuis plus de six mois, ce qui représente 68% des patients toxicomanes suivis par ces médecins. La prise d'héroïne aurait disparu pour 161 patients, soit 86%. Parmi les 27 patients (14%) qui prennent encore de l'héroïne, aucun n'en prend tous les jours : 19 occasionnellement (1 à 4 fois par mois), 5 fréquemment (1 à 4 fois par semaine).

On peut noter que les décès par surdoses diminuent fortement d'année en année depuis le milieu des années 1990 (564 en 1994 contre 143 en 1998), après une croissance quasiment ininterrompue depuis 1970 (OFDT, 1999).

Les traitements de substitution n'apportent toutefois pas de solution directe à l'abus de drogues non opiacées, d'autant que les polytoxicomanies sont fréquentes chez les héroïnomanes (WEBER ET KOPFERSCHMITT, 1998).

Pour minimiser les risques de poursuite de toxicomanie, il faut que la posologie du produit de substitution soit suffisante. Il faut aussi assurer une prise en charge psychologique. Le milieu du patient joue également un grand rôle dans la réussite du traitement : un usager sera davantage tenté de reprendre de l'héroïne ou un autre produit si son entourage est constitué de toxicomanes.

2- Amélioration de l'état de santé physique

L'accès aux soins est un objectif majeur de la prise en charge des patients toxicomanes. Les traitements de substitution permettent aux toxicomanes de se retrouver en contact avec des médecins et donc de favoriser leur insertion dans un processus thérapeutique et de suivi médical. Cet accès aux soins ne se limite pas à la seule toxicomanie et permet une prise en charge des pathologies associées (VILLEGER et al., 1998).

Les toxicomanes font en effet souvent l'objet de complications médicales de toutes sortes (LOWEINSTEIN et al., 1995) :

-entraînées directement par la substance utilisée : état de manque, atteinte spécifique des organes selon la substance utilisée (atteintes rénales dues à l'héroïne, complications pulmonaires, vasculaires ou neurologiques dues à la cocaïne, complications neurologiques ou hépatiques dues à l'alcool, etc.),

- dues à l'utilisation de la voie intraveineuse : complications virales (VIH, hépatite C), complications bactériennes (endocardites, pneumopathies, abcès cutanés),
- favorisées par le mode de vie même des toxicomanes : tuberculose, maladies sexuellement transmissibles.

Le médecin prescripteur du traitement substitutif va donc pouvoir faire un examen clinique et physique complet.

C'est également l'occasion de faire pratiquer au patient les sérologies VIH et VHC si celles-ci ne sont pas connues. Cela va permettre une prise en charge de ces pathologies. Dans une étude auprès de médecins généralistes du Vaucluse, il apparaît que seulement 46% des patients, à l'instauration du traitement de substitution, connaissaient l'ensemble des sérologies (Hépatites et VIH). Après 14 mois de traitement, ils sont 73% à les connaître (BRY, 1998). La prise en charge de ces infections peut se faire en parallèle du traitement de substitution.

Dans une étude descriptive réalisée dans un centre méthadone de Bayonne en 1996 auprès de 80 toxicomanes, parmi les 48% qui sont séropositifs, seuls 10% avaient un traitement antiviral à l'entrée au centre. Au bout de 18 mois de traitement par méthadone, 90% d'entre eux sont sous antiviraux (LAFFITE et al., 1998).

Il est important que les centres de soins et les généralistes soient en relation étroite avec les services hospitaliers afin que ceux-ci prennent en charge les infections telles que le VIH et les hépatites. Les centres et les hôpitaux travaillent fréquemment ensemble et il y a un échange d'informations médicales pour une meilleure prise en charge du patient (LAFITTE et al., 1998)

La mise en place d'un traitement de substitution va donc permettre d'améliorer l'état de santé souvent précaire des toxicomanes, ce qui est un premier pas vers la réinsertion socio-professionnelle. Les toxicomanes sous traitement de substitution meurent moins que les autres car ils utilisent moins de drogues illicites et ont donc moins de pratiques à risque, sont en meilleure santé et ont une meilleure qualité de vie (COPPEL, 1994a).

3- Diminution du recours à la voie injectable : impact sur les infections par le VIH et le VHC.

L'épidémie VIH a été à l'origine d'un regain d'intérêt pour les traitements de substitution partout dans le monde, et est probablement un des facteurs qui a modifié profondément la politique de santé publique en France dans le domaine des soins aux toxicomanes (WEBER ET KOPFERSCHMITT, 1998).

En effet, la mise sur le marché de la méthadone et du Subutex® en 1995 intervient dans une politique de réduction des risques liés à l'utilisation de la voie intraveineuse chez les toxicomanes, population très touchée par les infections à VIH et VHC. Cette politique de réduction des risques a commencé en 1987 avec la libéralisation de la vente de seringues à l'officine.

Comme vu précédemment, les traitements de substitution permettent une prise en charge médicale des patients toxicomanes. Or il apparaît que c'est chez les toxicomanes qui surveillent leur sérologie VIH que les comportements à risques sont les moins fréquents (rapports non protégés, échange de matériel d'injection). Globalement, il semble que la connaissance d'une séropositivité au VIH entraîne une diminution des prises de risques sexuels et sanguins (enquête réalisée par la faculté de médecine Cochin-Port-Royal d'avril 1994 à juin 1995).

D'après HENRION (1997), la prévalence du VIH chez les usagers de drogues pris en charge dans les centres spécialisés diminue régulièrement : 21.1% fin 1993, 17.4% fin 1994, 11.8% fin 1995.

La prévalence du VHC est quant à elle en augmentation depuis 1994. Cette croissance n'est cependant pas forcément due au développement de l'épidémie, mais peut plutôt résulter d'une meilleure connaissance de la sérologie, qui s'est améliorée entre 1994 et 1997 (OFDT, 1999).

Cette diminution de la prévalence du VIH et des hépatites apparaît également dans une enquête réalisée auprès d'une population d'héroïnomanes à Genève où, comme en France, une politique de réduction des risques est mise en place depuis une dizaine d'années, avec un accès facilité aux traitements de substitution (BOURQUIN et al., 1998).

4- Insertion sociale et professionnelle

En atténuant puis en supprimant les pulsions pour l'héroïne, les traitements de substitution permettent aux toxicomanes de parvenir à un degré d'abstinence qui facilite la restauration et le maintien d'un bon équilibre sur le plan physique, psychique et social (DEGLON, 1994).

La pharmacocinétique des produits de substitution permet en effet, contrairement à l'héroïne, une parfaite normalité de l'humeur. Les toxicomanes, grâce aux traitements de substitution, vont donc passer progressivement de la marginalité à la normalité. Cette liberté et cette normalité retrouvées vont favoriser la réinsertion sociale des anciens toxicomanes.

Retrouvant un sentiment d'identité et de valeur d'eux-mêmes, les toxicomanes vont pouvoir essayer de rétablir des relations affectives normales avec leur famille, chercher un travail.

Deux indicateurs sont habituellement retenus pour mesurer les effets sociaux : la criminalité et l'emploi. D'après WEBER et KOPFERSCHMITT (1998), les patients sous méthadone commettent moins de délits et sont moins souvent incarcérés qu'avant leur entrée en traitement ou que les patients non traités. L'effet sur la situation professionnelle est plus modeste mais quand même positif, comme le soulignent plusieurs auteurs (WEBER ET KOPFERSCHMITT, 1998, BRY, 1998, ANONYME, 1999). Les améliorations concernent également le logement et la couverture sociale (BRY, 1998).

5- Elaboration d'une vie sans dépendance

Comme vu précédemment, l'arrêt des traitements de substitution semble possible mais difficile puisque certains patients ont vraisemblablement besoin de rester sous traitement avec une dose minimale. Toutefois, le but premier des traitements de substitution qui est d'arriver à une certaine stabilité est atteint. Aux Etats-Unis, l'équipe pilote de DOLE et NYSWANDER (1988) soutient l'idée de traitements quasi-définitifs, en arguant que la toxicomanie doit être comprise comme une maladie métabolique chronique. En effet, arriver à arrêter le traitement de substitution est une chose, 25 à 75 % des patients volontaires y parviennent, mais l'abstinence à long terme en est une autre. Après sevrage, la taux de rechute à 6 mois-1 an est important (WEBER ET KOPFERSCHMITT, 1998).

A long terme, l'objectif d'une vie sans aucune dépendance apparaît donc compromis, la plupart des usagers sous traitement de substitution seraient plutôt sous dépendance contrôlée à la méthadone ou au Subutex[®].

Un autre point important à souligner est que les traitements de substitution actuels sont uniquement des traitements de l'héroïnomanie et n'apportent pas de réponse à l'utilisation d'autres produits chez les poly-toxicomanes.

Conclusion

Le Subutex[®] et la méthadone ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés en 1995, suite à la volonté du gouvernement de réduire les risques de transmission du SIDA et des hépatites liés à l'utilisation de la voie intraveineuse chez les toxicomanes.

Le traitement par méthadone nécessite toujours une instauration du traitement en centre spécialisé de soins aux toxicomanes mais peut depuis cette date être poursuivi en ville après stabilisation du patient. La buprénorphine haut dosage, Subutex[®], dont la sécurité d'emploi est plus grande, peut quant à elle être prescrite par tout médecin généraliste. L'objectif était ainsi de toucher le plus grand nombre de toxicomanes en leur facilitant l'accès aux soins et aux traitements. Cet objectif est largement atteint puisque après bientôt 5 ans de commercialisation, environ 60 000 personnes sont actuellement sous traitement par Subutex[®].

Ces traitements permettent donc une prise en charge des toxicomanes. Pour optimiser les chances de réussites du traitement, cette prise en charge doit être globale et donc associer un suivi médical, social et psychologique. Le bilan est positif lorsque l'on considère la réinsertion des toxicomanes, la diminution du nombre de toxicomanes séropositifs, la baisse de la délinquance liée à la toxicomanie.

Toutefois des problèmes subsistent ; la large diffusion du Subutex[®] a entraîné des dérives :

- la solubilisation des comprimés de Subutex[®] permet leur injection, ce qui va à l'encontre de la politique de réduction des risques,
- et la prise simultanée de benzodiazépines avec la buprénorphine haut dosage a déjà provoqué plusieurs accidents mortels.

De plus, la différence de protocoles entre méthadone et Subutex[®] est énorme. Celui de la méthadone, dont la rigueur se justifie par sa marge thérapeutique étroite, est à l'opposé de celui du Subutex[®], dont la prescription facilitée est à l'origine de nomadisme médical difficilement contrôlable. Les modalités actuelles de prescription du Subutex[®] devraient probablement être revues, en insistant sur les recommandations prévues lors de sa commercialisation : inscription du nom de la pharmacie sur l'ordonnance, délivrance fractionnée en début de traitement.

De même, le travail en réseau doit être développé afin d'assurer une prise en

charge globale et d'éviter les prescriptions multiples. Le lien entre prescripteur et dispensateur doit être renforcé car il est un élément essentiel à la réussite du traitement.

Enfin, même si les bénéfices apportés par les traitements de substitution sont incontestables, il ne faut pas oublier qu'ils ne concernent que les héroïnomanes et le problème de la toxicomanie subsiste avec les autres drogues qui sont actuellement en évolution, telles que l'ecstasy, la cocaïne, le crack, et l'alcool.

bibliographie

AMASS L., BICKEL W., CREAN J., BLAKE J., HIGGINS S.

Alternate day buprenorphine dosing is preferred to daily dosing by opioid-dependent humans.
Psychopharmacology, 1998, 136, 217-225.

ANONYME

Prescriptions médicamenteuses et toxicomanies. Guide pratique en médecine ambulatoire.
Santé Toxicomanie Savoie, 1995, 16p.

ANONYME

Buprénorphine et substitution : un intérêt confirmé.
Rev. Prescrire, 1999, 19(192), 102-106

ANONYME

Monographie de la méthadone chlorhydrate AP-HP.
Dictionnaire Vidal[®], 2000a, 1258-1259.

ANONYME

Monographie du Subutex[®].
Dictionnaire Vidal[®], 2000b, 1938-1939.

ANONYME

Les ordonnances sécurisées reportées en 2002.
Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires, 2000c, 2368, 12.

ARNOULD J.-F., PINAUD M.

Pharmacologie de la buprénorphine.
Ann. Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 1991, 10(6), 559-564.

**AURIACOMBE M., FRANQUES P., MARTIN C., GRABOT D., DAULOUEDE J.-P.,
TIGNOL J.**

Traitement de substitution par méthadone et buprénorphine pour la toxicomanie à l'héroïne.
In : Toxicomanie, hépatites, Sida
Les Empêcheurs de Penser en Rond, 1994, 173-198.

BERTSCHY G.

Pratique des traitements à la méthadone.
Masson, collection médecine et psychothérapie, Paris, 1995, 113p.

BLAESI C.

Réflexions sur les modifications à apporter aux règles de gestion des stupéfiants à l'officine.
Nouv. Pharm., Bull. Ordre Ph., 2000, 190, 3.

BOUILLE S.

Modalités des traitements de substitution de la dépendance aux opiacés : implication des médecins généralistes.

Th. D. Med., Lyon I, 1997, 86p.

BOURQUIN M., DEGLON J.J., MARTIN J.L.

Diminution importante de la prévalence du VIH et des hépatites B et C dans la population héroïnomanie genevoise suite à la politique de traitement et de réduction de risques.

Lyon Mediterr. Med. Med Sud-Est, 1998, 34(2), 13-14.

BRENET O., HARRY P., LE BOUIL A., CAILLEUX A., GEFFROY S., JOUAN P.L. et al.

Intoxication mortelle liée à l'association buprénorphine-benzodiazépines.

Réanim. Urgences., Paris, 1998, 7, 673.

BRUCKER G.

Toxicomanies : épidémiologie des consommations et stratégies de prévention.

Lyon Mediterr. Med.- Med Sud-Est, 1998, 34(2), 39-43.

BRY D.

Enquête RE-GEN-TOX-84. Caractéristiques des patients suivis par les médecins généralistes d'un réseau ville-hôpital toxicomanie depuis plus de six mois en traitement de substitution.

Revue du Praticien, Médecine Générale, Avignon, 1998, 12(442), 39-42.

CALANCA A.

Pharmacodépendance : aspects cliniques, étiologiques et thérapeutiques et place des médicaments de substitution.

In : Toxicomanie, hépatites, Sida.

Les Empêcheurs de Penser en Rond, 1994, 153-157.

CHARPENTIER A., DEMESMAY K., BERETZ L., KOFFEL J.-C., PASQUALI J.-L.

A propos de Subutex[®].

J. Pharm. Clin., 1999, 18(1), 19-21.

COPPEL A

Peut-on soigner les toxicomanes ? Les enseignements de l'histoire.

In : Toxicomanies, hépatites, Sida.
Les Empêcheurs de Penser en Rond, 1994, 43-46

COPPEL A

Pratiques de substitution en Europe et réduction des risques.
Ann. Med. Interne, 1994, 145(suppl.n°3), 73-74.

DECOCQ G., FREMAUX D., SMAIL A., COMPAGNON M., ANDREJAK M.

Complications locales après injection intraveineuse de comprimés dissous de buprénorphine.
Presse Med., 1997, 26(30), 1433.

DEGLON J.-J.

En quoi les pratiques de substitution favorisent-elles l'insertion sociale des toxicomanes ?
Ann. Med. Interne, 1994, 145(suppl.3), 100-101.

DGS, Direction Générale de la Santé

Circulaire DGS/SP3/95 n°29 du 31 mars 1995 relative aux traitements de substitution pour les toxicomanes dépendants des opiacés.
Doc. Interne D.G.S., 1995.

DGS

Lettre DGS/SP3 n°98-14 du 21 janvier 1998 relative à la mise en place d'un carnet de suivi des toxicomanes en traitement de substitution.
1998

DOLE V.P., NYSWANDER M.E.

Pharmacological treatment of narcotic addiction.
NIDA Res. Mon. Series, 1982, 43, 5-9.

DOLE V.P.

Implications of methadone maintenance for theories of narcotic addiction.
JAMA, 1988, 260, 3025-3029.

DOMIC Z., RICHARD D., SENON J.L., INGOLD R., TOUSSIRT M.

La cocaïne
Revue documentaire Toxibase, 1996, 2, 1-34.

FALGAYRAC L.

La buprénorphine en France et en Allemagne : entre thérapeutique, déviation et substitution.
Th. D. Pharm., Lyon, 1995, 122p.

FONTAINE P., ANSSEAU M.

Aspects pharmaco-cliniques de la méthadone.

Encéphale, 1995, 11, 167-179.

HENRION R.

Rapport de la commission de réflexion sur la drogue et la toxicomanie.

Ministère des affaires sociales de la santé et de la ville, 1995, 156p.

HENRION R.

Bilan de l'efficacité des mesures prises en France pour réduire les risques de l'héroïnomanie par voie veineuse.

Bull. Acad. Natl. Med., 1997, 181(6), 1177-1185.

HERVE F., QUENUM S.

Buprénorphine (Subutex[®]) et syndrome de sevrage néonatal.

Arch. Pediatr., 1998, 5(2), 206-207.

INSERM

Evaluer la mise à disposition du Subutex[®] pour la prise en charge des usagers de drogues.
1998

JEANTAUD I., HARAMBURU F., BEGAUD B.

Les traitements de substitution de la pharmacodépendance aux opiacés : enquête auprès de pharmaciens d'officine en Aquitaine.

Thérapie, 1999, 54, 251-255.

KOPP P., RUMEAU-PICHON C., LE PEN C.

Les enjeux financiers des traitements de substitution dans l'héroïnomanie : le cas du Subutex[®].

Rev. Epidemiol. Santé Publ., 2000, 48 (3), 256-270.

LAFITTE C., BONNAL F., DAULOUEDE J.P., TIGNOL J.

Influence des traitements par la méthadone dans la prise en charge médicale séropositifs pour le virus du SIDA. Résultat d'une étude descriptive, Bayonne, 1996.

Encéphale, 1998, 26, 205-214.

LAMARCHE J.

Incidents avec les toxicomanes : votre inventaire.

Nouv. Pharm., Bull. Ordre Ph., 2000, 195, 3-7.

LAQUEILLE X.

Le traitement des héroïnomanies par la méthadone

Ann. Med. Interne, 1994, 145(suppl.3), 41-42.

LAUZON P.

Quand et comment peut-on sortir d'un programme de traitement par la méthadone ?

Ann. Med. Interne, 1994, 145(suppl.3), 94-95.

LE HOUEZEC J.

La dépendance aux opiacés.

Act. Inn. Med., 1996, 36, 9p.

LOWENSTEIN W., GOURARIER L., COPPEL A., LEBEAU B., HEFEZ S.

La méthadone et les traitements de substitution.

Doin, Paris, 1995, 159p.

MEYER R.E.

How to understand the relationship between psychopathology and addictive disorders : another example of the chicken and the egg.

Guilford Press, New York, 1986.

MILDT (Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie), CFES (Comité français d'éducation pour la santé)

Drogues : savoir plus, risquer moins.

2000, 146p.

O'CONNOR P., OLIVETO A., SHI J., TRIFFLEMAN E., CARROLL K., KOSTEN T. et al.

A randomized trial of buprenorphine maintenance for heroin dependence in a primary care clinic for substance users versus a methadone clinic.

Am. J. Med, 1998, 105(2), 100-105.

OFDT, Observatoire français des drogues et des Toxicomanies

Drogues et toxicomanies : indicateurs et tendances.

Paris, 1999, 262p.

PALLE C., TELLIER S.

Les usagers de drogues illicites pris en charge par le système de soin en novembre 1997.

DREES, Etudes et Résultats, 2000, 59, 8p.

PATRICIO L.D., MIGUEL N.

Place du LAAM, de la méthadone et de la naltrexone dans la prise en charge des toxicomanes aux opiacés.

Ann. Med. Interne, 1994, 145(suppl.3), 28-30.

PEUILLON N.

Intérêts et limites des traitements de substitution à la méthadone dans les toxicomanies aux opiacés. Bilan de l'expérience lyonnaise.

Th. D. Pharm., Lyon, 1995, 123p.

REISINGER M.

Essai de traitement des héroïnomanes par la buprénorphine.

Psychotrope, 1985, 2(1), 76-82.

REISINGER M.

Intérêt comparé de la buprénorphine et de la méthadone.

Ann. Med. Interne, 1994, 145(suppl.n°3), 23-25.

REYNAUD M., PETIT G., POTARD D., COURTY P.

Utilisation détournée d'une association buprénorphine-benzodiazépines : 6 décès.

Presse Med., 1997, 26(28), 1337-1338

RICHARD D., ROUSTIT M., TOURNIER N.

Traitement de substitution de l'héroïnomanie.

Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires, 2000, 2358, cahier II, 16p.

ROY P.

Généralistes et Toxicomanies demande la création d'un « agenda médico-social » pour le Subutex®.

Quotidien du Médecin, 1995, 5712, 40.

SALVAGGIO J., JACOB C., SCHMITT C., ORIZET C., RUEL M., LAMBERT H.

Consommation abusive de flunitrazépam par les toxicomanes aux opiacés.

Ann. Med. Interne, 2000, 151 (suppl.A), A6-A9.

SCHERING-PLOUGH

Enquête : médecins généralistes

Information formation action substitution, 1997a, 4p.

SCHERING-PLOUGH

Subutex® en pratique.

Levallois-Perret, 1997b.

SCHERING-PLOUGH

Pratiques en évolution. Bonnes pratiques de prise en charge des pharmacodépendances majeures aux opiacés.

Information formation action substitution, 1999, 54p.

SCHERING-PLOUGH

Hépatite C et toxicomanie, deux priorités de santé publique.

UTIP Formation pharmaceutique continue, 2000a, 51p.

SCHERING-PLOUGH

Hépatite C chronique. Viraféron[®], Rébétol[®] : documentation scientifique et informations pratiques.

2000b, 95p.

SCHOTTENFELD R., PAKES J., KOSTEN T.

Pronostic factors in buprenorphine- versus methadone -maintained patients.

J. Nerv. Ment. Dis., 1998, 186(1), 35-43.

SEYER D., DIF C., BALTHAZARD G., SCIORTINO V.

Traitement de substitution par buprénorphine haut-dosage : les recommandations sont-elles suivies ?

Revue médicale de l'assurance maladie, 1999, 3(4), 43-50

THIRION X., MICALLEF J., GUET F., DELAROZIERE J.C., ARDITTI J., HUNSTMAN A. et al.

Dépendance aux psychotropes et traitements de substitution : tendances récentes. A propos de l'enquête OPPIDUM des Centres d'Evaluation et d'Information sur les pharmacodépendances (CEIP) d'octobre 1997.

Thérapie, 1999, 54, 243-249.

TOUZEAU D., JACQUOT C.

Les traitements de substitution pour les usagers de la drogue.

Arnette, Paris, 1997, 329p.

TRACQUI A., KINTZ P., LUDES B.

Buprenorphine-related deaths among drug addicts in France : a report on 20 fatalities.

J. Anal. Toxicol., 1998a, 22, 430-434.

TRACQUI A., TOURNOUD C., FLESCHE F., KOPFERSCHMITT J., KINTZ P., DEVEAUX M. et al.

Intoxications aiguës par traitement substitutif à base de buprénorphine haut dosage. 29 observations cliniques-20 cas mortels.

Presse Med., 1998b, 27(12), 557-561.

VAILLE C.

Polytoxicomanies

Ann. Pharm. Fr., 1992, 50 (2), 59-67.

VILLEGIER P., LOMBERTIE E.R., LEGER J.M.

Intérêts et limites des traitements de substitution.

Ann. Psychiatr., 1998, 13(4), 262-267.

VILLEREY C., BEAUVREY P., JACQUOT C., FOURNIER G.

Interactions médicamenteuses avec les opiacés employés en substitution.

Lyon Mediterr. Med. Med. Sud-Est, 1998, 34 (2), 24-26.

WEBER J.C., KOPFERSCHMITT J.

Les traitements de substitution chez le toxicomane.

Presse Med., 1998, 27(39), 2088-2099.

Annexes

Annexe 1 :

ORDRE DES MÉDECINS
CONSEIL DÉPARTEMENTAL DU RHÔNE

94, rue Servient - 69003 LYON

☎ 04 72 84 95 60

FAX 04 72 84 95 69

C.C.P. LYON 997 - 78 C

Lyon, le 6 avril 1999

Docteur «NOM»

«ADRESSE»

«ADRESSE1»

«VILLE»

A/«REF»/99 BC/AL

Cher Confrère,

Dans le cadre du Comité de Suivi départemental du Rhône pour les traitements de substitution, le Conseil de l'Ordre a réalisé que certains médecins étaient co prescripteurs de SUBUTEX auprès de quelques patients (jusqu'à neuf prescripteurs pour un patient).

Certains des patients que vous suivez dans le cadre de la substitution, sont suivis par d'autres médecins. L'association des prescriptions amène à une délivrance totale qui peut atteindre et dépasser 40mg/j. Ces éléments importants pour la prise en charge de vos patients, vous sont-ils connus ?

Obtenir quelques informations n'est pas simple tant sur le plan déontologique que médico-légal. Mais faut-il attendre un éventuel problème pour l'un d'entre vous qui, non informé, sera le "dindon de la farce" ou taxé d'être un "dealer" parmi d'autres.

Nous faisons donc une enquête auprès de vous, évidemment sans obligation de réponse.

La suite logique serait une rencontre avant l'été, afin d'aborder ce problème avant que les Pouvoirs Publics n'interviennent

Veuillez croire, Cher Confrère, à l'assurance de nos sentiments les meilleurs.

LE PRESIDENT :

Docteur CHATIN

LA VICE PRESIDENTE :

Docteur BRET

P.J. : un questionnaire

ORDRE DES MÉDECINS
CONSEIL DÉPARTEMENTAL DU RHÔNE

94, rue Servient - 69003 LYON

QUESTIONNAIRE

- Dans le suivi de vos patients toxicomanes, savez-vous que vous êtes un médecin prescripteur parmi d'autres ?

- Sachant que la consommation moyenne en France et dans le Rhône est de 8 mg/j de SUBUTEX, avez-vous prescrit plus de 32 mg/j ?

- Suivez-vous des toxicomanes dans le cadre d'un réseau ou seul ?

- Dans le cadre d'un cabinet de groupe, pensez-vous que vos associés suivent les mêmes patients que vous ?

- Si vous apprenez qu'un patient a plusieurs prescripteurs, que ferez-vous ?

- Avez-vous des SUGGESTIONS ?

Annexe 2 :

Liste des centres spécialisés de soins pour toxicomanes délivrant de la Méthadone

Nom de la structure	Etablissement ou association gestionnaire	Adresse	Code Postal	Ville	Type de structure
Accueil et aide aux jeunes		8, rue du Pont des Chèvres	01000	Bourg-en-Bresse	CSST - en ambulatoire
Permanence d'Accueil	Accueil et aide aux jeunes	41, rue Dompardon	01170	Gex	CSST - permanence d'accueil
Centre spécialisé de soins aux toxicomanes		3 bis, boulevard Richelieu	02100	Saint-Quentin	CSST - en ambulatoire
Centre de soins spécialisés aux toxicomanes		Centre Hospitalier Moulins-Yzeure	03000	Moulins	CSST - en ambulatoire
Centre Accueil Joie Espoir	Association Accueil Joie Espoir	15, boulevard du Général de Gaulle	05000	Gap	CSST - en ambulatoire
Centre spécialisé de soins aux toxicomanes		Centre Hospitalier Universitaire Pasteur	06000	Nice	CSST - en ambulatoire
Centre spécialisé de soins aux toxicomanes		Centre Hospitalier Spécialisé Sainte-Marie	06009	Nice cedex 01	CSST - en ambulatoire
Centre spécialisé de soins aux toxicomanes		Centre Hospitalier de Grasse	06335	Grasse	CSST - en ambulatoire
Centre La Marie-Jeanne		Immeuble "La Marie-Jeanne"	06400	Cannes	CSST - en ambulatoire
Intersecteur Toxicomanie		Villa Rose	06500	Menton	CSST - en ambulatoire
Permanence d'accueil	Centre Entractes	3, rue Vincent d'Indy	07200	Aubenas	CSST - permanence d'accueil
Centre Méthadone des Ardennes		28, rue d'Aubilly	08000	Charleville-Mézières	CSST - en ambulatoire
Centre d'Accueil et de Soins pour Toxicomanes	Association Accueil et Soins aux Toxicomanes	2, rue Kennedy	08000	Charleville-Mézières	CSST - en ambulatoire
Centre ALT	Association Accueil Liaison Toxicomanie	35, rue du Cloître Saint-Etienne	10000	Troyes	CSST - en ambulatoire
Permanence d'accueil	Centre ALT	32, boulevard Robespierre	10100	Romilly-sur-Seine	CSST - permanence d'accueil
Centre AID 11	Association Accueil Info Drogue 11	4, rue de la République	11000	Carcassonne	CSST - en ambulatoire
Centre Méthadone	Association Accueil Info Drogue 11	4, rue de la République	11000	Carcassonne	CSST - permanence d'accueil
Centre d'Accueil et de Soins aux Pharmacodépendants		Centre Hospitalier Spécialisé Sainte Marie	12032	Rodez cedex 09	CSST - en ambulatoire
Centre AMPT	Association Méditerranéenne de Prévention des Toxicomanies	39 A, rue Nationale	13001	Marseille	CSST - en ambulatoire
Centre Danielle Casanova	SOS Drogues International	20-24, boulevard Danielle Casanova	13014	Marseille	CSST - en ambulatoire
Fédération de Soins aux Toxicomanes	Centre Hospitalier Spécialisé Montperrin	Avenue du Petit Barthélémy	13100	Aix-en-Provence	CSST - en ambulatoire
Unité de substitution		270, boulevard de Sainte Marguerite	13274	Marseille cedex 09	CSST - en ambulatoire
Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes Intervenant en Milieu Pénitentiaire		239, chemin du Morgiou	13404	Marseille cedex 20	CSST - intervenant en milieu pénitentiaire
Permanence d'accueil	Centre AMPT	7, avenue Frédéric Mistral	13500	Martigues	CSST - permanence d'accueil

Centre spécialisé de soins aux toxicomanes		45, rue de Bretagne	14000	Caen	CSST - en ambulatoire
Permanence d'accueil	Centre spécialisé de soins aux toxicomanes	CCAS	14100	Lisieux	CSST - permanence d'accueil
Centre Agora		59, place de la Bussate	16000	Angoulême	CSST - en ambulatoire
Permanence d'accueil - Méthadone	Centre Synergie 17	71, boulevard Joffre	17000	La Rochelle	CSST - permanence d'accueil
Centre Loretto		30, rue du Colonel Colonna d'Ornano	20000	Ajaccio	CSST - en ambulatoire
Centre d'accueil et de prévention de la toxicomanie	Association Départementale pour la Pomotion de la Santé	18, boulevard Paoli	20200	Bastia	CSST - en ambulatoire
Permanence d'accueil	Centre Tivoli	3A, Montée de Guise	21000	Dijon	CSST - permanence d'accueil
Centre Solea	Association ADDSEA	73, Grande Rue	25000	Besançon	CSST - en ambulatoire
Centre Tempo	Association Tempo	4, rue Ampère	26000	Valence	CSST - en ambulatoire
Centre spécialisé de soins aux toxicomanes		Résidence du Mail	27000	Evreux	CSST - en ambulatoire
Centre Alkinoos	Centre d'Information et de Consultation en Alcoologie et Toxicomanie	93, rue de Reverdy	28000	Chartres	CSST - en ambulatoire
Permanence d'accueil Nausicaa	Centre Alkinoos	5, rue Méricot	28100	Dreux	CSST - permanence d'accueil
Permanence d'accueil	Centre Accueil Drogue Information	10, rue des Doves	29000	Quimper	CSST - permanence d'accueil
Centre Accueil Drogue Information		16, rue Léon Nardon	29200	Brest	CSST - en ambulatoire
Centre Logos	Association les amis de Blannaves	8, rue Tedenat	30014	Nîmes	CSST - en ambulatoire
Centre Maurice Dide		Hôpital La Grave	31052	Toulouse cedex	CSST - en ambulatoire
Centre Passages	Centre Hospitalier Joseph Ducuing	11, rue des Novars	31300	Toulouse	CSST - en ambulatoire
Centre du Parlement Saint-Pierre	Association Centre d'Etudes et d'Information sur la Drogue	24, rue du Parlement Saint-Pierre	33000	Bordeaux	CSST - en ambulatoire
Unité de Soins pour Toxicomanes	Centre Hospitalier Universitaire	Centre Carreire	33076	Bordeaux Cedex	CSST - en ambulatoire
Centre Arc En Ciel	Association Accueil Marginalité Toxicomanie	10, boulevard Victor Hugo	34000	Montpellier	CSST - en ambulatoire
Centre Arc En Ciel	Association Accueil Marginalité Toxicomanie	Centre Hospitalier de Sète	34200	Sète	CSST - en ambulatoire
Unité de Traitement de la Toxico-Dépendance		Centre Charles Flahault	34295	Montpellier cedex 5	CSST - en ambulatoire
Centre Episode	Association Episode	2, boulevard Ernest Perréal	34500	Béziers	CSST - en ambulatoire
Centre de soins en pharmacodépendances et toxicomanies		8, rue Alain Gerbault	35000	Rennes	CSST - en ambulatoire
Centre Port Bretagne		18, quai du Port Bretagne	37000	Tours	CSST - en ambulatoire
Centre médico social d'accueil et de soins pour toxicomanes	Centre Hospitalier Universitaire	1, rue Hauquelin	38000	Grenoble	CSST - en ambulatoire
La Source		10, rue des Pénitents	40100	Dax	CSST - permanence d'accueil

Unité de Traitements de la Dépendance et des Toxicomanies	Centre Hospitalier Universitaire	37, rue Michelet	42000	Saint-Etienne	CSST - en ambulatoire
Centre Le Triangle	Association Le Triangle	8, rue Kervégan	44000	Nantes	CSST - en ambulatoire
Centre La Rose des Vents	Association La Rose des Vents	32, rue Roger Salengro	44600	Saint Nazaire	CSST - en ambulatoire
Centre APLEAT	Association Pour L'Ecoule et l'Accueil des Toxicomanes	1, rue Sainte Anne	45000	Orléans	CSST - en ambulatoire
Centre Revih 46	Comité d'Etudes et d'Informations pour l'Insertion Sociale	Place Antonin Bergon	46005	Cahors cedex	CSST - en ambulatoire
Centre La Verrière	Association de Sauvegarde et d'Action Educative	72, avenue du Général de Gaulle	47000	Agen	CSST - en ambulatoire
Centre de Traitement Angevin par la Méthadone	Centre Hospitalier Universitaire	4, rue Larrey	49033	Angers cedex 01	CSST - en ambulatoire
Centre Soleil Levant	Association Soleil Levant	35, rue Nantaise	49300	Cholet	CSST - en ambulatoire
Centre CAST	Association Centre d'Accueil et de Soins pour Toxicomanes	27-29, rue Grandval	51100	Reims	CSST - en ambulatoire
Centre d'Information de Prévention et de Soins en Alcoologie et en Toxicomanie	Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales	6, rue de la Chiffolière	53000	Laval	CSST - en ambulatoire
Unité Fonctionnelle d'Accueil et de Traitement des Toxicomanies		22 bis, rue de Malzéville	54000	Nancy	CSST - en ambulatoire
Centr'AID		2, place Jean Berain	55300	Saint Mihiel	CSST - en ambulatoire
La porte des Allemands	Association Comité Mosellan de Sauvegarde de l'Enfance de l'Adolescence, et des Adultes.	26, rue du Wad-Billy	57000	Metz	CSST - en ambulatoire
Centre Baudelaire		46, rue Serpenoise	57000	Metz	CSST - en ambulatoire
Unité d'hospitalisation	Centre Baudelaire	Centre Hospitalier Spécialisé	57038	Jury-les-Metz cedex 01	CSST - unité d'hospitalisation spécifique
Permanence d'accueil Moselle Est	La porte des allemands	1, rue de Chamborand	57200	Sarreguemines	CSST - permanence d'accueil
Centre Le Cèdre Bleu	Association Le Cèdre Bleu	8, avenue de Bretagne	59000	Lille	CSST - en ambulatoire
Centre Boris Vian		19 bis, avenue Kennedy	59000	Lille	CSST - en ambulatoire
Centre d'Information et de Traitement des Dépendances		57, boulevard de Metz	59037	Lille cedex	CSST - en ambulatoire
Centre Le Relais	Association Le Relais	40, rue de Saint-Antoine	59100	Roubaix	CSST - en ambulatoire
Esquisse	Association Michel	35, rue de Beaumont	59140	Dunkerque	CSST - en ambulatoire
Centre GREID	Association Groupement Ecoute Info Drogue	2, avenue du Sénateur Girard	59300	Valenciennes	CSST - en ambulatoire
Centre Etapes	Association Départementale du Nord pour la Sauvegarde de l'Enfance et des Jeunes Adultes	32, boulevard Pasteur	59600	Maubeuge	CSST - en ambulatoire
Centre SATO	Association Service d'Aide aux Toxicomanes de l'Oise	26, boulevard Jean Biondi	60100	Creil	CSST - en ambulatoire
Permanence d'accueil	Association Aide Bénévole Contre la Drogue	36, rue Victor Hugo	62200	Boulogne-sur-Mer	CSST - permanence d'accueil

Centre d'accueil et de consultation	Association pour la Non dépendance et l'Autonomisation des Toxicomanes	19, rue des Fossés sous la Rodade	63100	Clermont Ferrand	CSST - en ambulatoire
Centre Béarn Toxicomanie	Association Béarn Toxicomanie	23, avenue du Maréchal Joffre	64000	Pau	CSST - en ambulatoire
Centre Médecins Du Monde		Centre hospitalier de la côte basque	64109	Bayonne cedex	CSST - en ambulatoire
Centre Le Fil d'Ariane		Hôpital Civil - Clinique médicale A	67000	Strasbourg	CSST - en ambulatoire
Centre Espace Indépendance	Association Espace Indépendance	21, boulevard de Nancy	67000	Strasbourg	CSST - en ambulatoire
Permanence d'accueil SESAME	Centre Argile	10, boulevard du Champ de Mars	68000	Colmar	CSST - permanence d'accueil
Centre spécialisé de soins aux toxicomanes		9 A, rue Schlumberger	68200	Mulhouse	CSST - en ambulatoire
Centre Le Cap	Association Le Cap de Saint-Louis	4, rue Schlumberger	68200	Mulhouse	CSST - en ambulatoire
Centre de l'hôpital Edouard Herriot		Hôpital Edouard Herriot - Pavillon A	69003	Lyon	CSST - en ambulatoire
Centre de l'hôpital Hôtel Dieu		Hôpital de l'Hôtel Dieu	69288	Lyon cedex 02	CSST - en ambulatoire
Centre de l'hôpital Lyon Sud		Centre Hospitalier Lyon Sud - Unité de médecine légale	69310	Pierre-Bénite	CSST - en ambulatoire
Centre Jonathan	Association Jonathan	131, rue de l'Arc	69400	Villefranche-sur-Saône	CSST - en ambulatoire
Unité de substitution	Centre Le Relais	2, bis rue des Roses	70400	Héricourt	CSST - permanence d'accueil
Centre SDIT	Association du Service Départemental des Intervenant(e)s en Toxicomanie	13, rue des Tonneliers	71100	Châlon-sur-Saône	CSST - en ambulatoire
Centre AID 72	Association Accueil Information Drogue	66 bis, rue de Belfort	72000	Le Mans	CSST - en ambulatoire
Centre Le Pélican	Association Le Pélican	12, rue du Commandant Perceval	73000	Chambéry	CSST - en ambulatoire
Centre Le Lac d'Argent	Association Le Lac d'Argent	64, chemin des Fins Nord	74000	Annecy	CSST - en ambulatoire
Centre APRETO	Association Pour la Réhabilitation des Ethylophiles et Toxicomanes	15, rue Molière	74100	Annemasse	CSST - en ambulatoire
Centre Saint Germain Pierre Nicole	Conseil Départemental de la Croix Rouge Française	27, rue Pierre Nicole	75005	Paris	CSST - en ambulatoire
Centre Monté-Cristo		Hôpital Laënnec	75007	Paris	CSST - en ambulatoire
Centre Horizons	Association Horizons	10, rue Perdonnet	75010	Paris	CSST - en ambulatoire
Espace Parmentier	Médecins du Monde	62 bis, avenue Parmentier	75011	Paris	CSST - en ambulatoire
Centre La Corde Raide	Association La Corde Raide	6, place Rutebeuf	75012	Paris	CSST - en ambulatoire
Centre Emergence Espace Tolbiac	La Mutualité Française	58-60, rue de Tolbiac	75013	Paris	CSST - en ambulatoire
Centre Moreau de Tours		7, rue Cabanis	75014	Paris	CSST - en ambulatoire
Centre Nova Dona	Association Nova Dona	Hôpital Broussais	75014	Paris	CSST - en ambulatoire
Centre Cassini		8 bis, rue Cassini	75014	Paris	CSST - en ambulatoire
Permanence d'accueil	Centre La Terrasse	224, rue Marcadet	75018	Paris	CSST - permanence d'accueil

Espace Murger		Hôpital Fernand Widal	75475	Paris cedex 10	CSST - en ambulatoire
Centre ARIRT	Association Rouennaise pour l'Intervention et la Recherche en Toxicomanie	30, rue de la Tour de Beurre	76000	Rouen	CSST - en ambulatoire
Centre AHAT	Association Havraise d'Aide aux Toxicomanes	97, rue Jules Siegfried	76600	Le Havre	CSST - en ambulatoire
Centre APS Contact	Association Accueil Prévention Soutien	28, rue de Vénère	77483	Provins cedex	CSST - en ambulatoire
Permanence d'accueil	CEntre Départemental d'Aide aux Toxicomanes	122, boulevard Carnot	78200	Mantes-la-Jolie	CSST - permanence d'accueil
Delta 79		191, avenue Saint Jean d'Angely	79000	Niort	CSST - en ambulatoire
Le Chemin	Association le Mail	51, mail Albert Premier	80000	Amiens	CSST - en ambulatoire
Espace Accueil Information Toxicomanie		42, boulevard Carnot	81000	Albi	CSST - en ambulatoire
Centre spécialisé de soins aux conduites addictives		23, rue du Docteur Alibert	82013	Montauban cedex	CSST - en ambulatoire
Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes Convergences		391, avenue des Routes	8320	Toulon	CSST - en ambulatoire
Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes		37, boulevard Leclerc	83300	Draguignan	CSST - en ambulatoire
Service d'Aide aux Toxicomanes		1, rue Poniatowski	83400	Hyères	CSST - en ambulatoire
Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes		414, avenue de la Gabelle	83600	Fréjus	CSST - en ambulatoire
Centre AVAPT	Association VAuclusienne de Prévention de la Toxicomanie	4, rue de la Grande Meuse	84000	Avignon	CSST - en ambulatoire
Permanence d'accueil	Centre AVAPT	86, voie Domitienne	84400	Apt	CSST - permanence d'accueil
Centre La Métairie	Association La Métairie	94, rue Joffre	85000	La Roche-sur-Yon	CSST - en ambulatoire
Hôpital Côte de Lumière		75, avenue d'Aquitaine	85119	Les Sables-d'Olonne cedex	CSST - unité d'hospitalisation spécifique
Centre d'accueil et de soins des addictions		6, rue Alsace Lorraine.	86000	Poitiers	CSST - en ambulatoire
Centre Bobillot		16, avenue Garibaldi	87000	Limoges	CSST - en ambulatoire
Centre AVSEA - la Croisée	Association La Croisée	33, rue Thiers	88000	Epinal	CSST - en ambulatoire
Permanence d'accueil	Centre d'Ecoule et d'Accueil pour Toxicomanes	4, avenue Charles de Gaulle	89000	Auxerre	CSST - permanence d'accueil
Essonne Accueil Evry	Association Essonne Accueil	110, Grand Place de l'Agora	91034	Evry cedex	CSST - en ambulatoire
Centre Le Chêne	Association Le Passage	10, rue de la Plâtrerie	91150	Etampes	CSST - en ambulatoire
Centre Essonne Accueil	Association Essonne Accueil	100, rue Carnot	91300	Massy	CSST - en ambulatoire
Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes intervenant en milieu pénitentiaire		7, avenue des Peupliers	91700	Fleury-Mérogis	CSST - intervenant en milieu pénitentiaire
Centre La Fratrie	Association La Fratrie	20, avenue Gallieni	92000	Nanterre	CSST - en ambulatoire
Centre Trait d'Union	Association Le Trait d'Union	154, rue du Vieux Pont de Sèvres	92100	Boulogne	CSST - en ambulatoire
Centre chimène	Centre d'Intervention et de Dynamique Educative	7, rue de l'Abbé Grégoire	92130	Issy-Les-Moulineaux	CSST - en ambulatoire

Clinique liberté		10, rue de la Liberté	92220	Bagneux	CSST - en ambulatoire
ACIAT 92	Association Sequanaciat	34, rue Pierre Timbaud	92230	Gennevilliers	CSST - en ambulatoire
Permanence d'accueil	Centre Trait d'Union	19, place de Berry	92390	Villeneuve-la-Garenne	CSST - permanence d'accueil
Unité Centre - Hôpital Avicenne	Service Départemental de Prévention et de Soins aux Toxicomanes en Seine Saint-Denis	129, route de Stalingrad	93000	Bobigny	CSST - en ambulatoire
Unité Ouest - La Mosaïque	Service Départemental de Prévention et de Soins aux Toxicomanes en Seine Saint-Denis	89, bis rue Alexis Pesnon	93100	Montreuil	CSST - en ambulatoire
Unité Nord - Centre du Corbillon	Service Départemental de Prévention et de Soins aux Toxicomanes en Seine Saint-Denis	17, rue Danielle Casanova	93200	Saint-Denis	CSST - en ambulatoire
Unité Sud	Service Départemental de Prévention et de Soins aux Toxicomanes en Seine Saint-Denis	1 bis, rue Saint-Louis	93250	Villemomble	CSST - en ambulatoire
Unité Est - Centre Gainville	Service Départemental de Prévention et de Soins aux Toxicomanes en Seine Saint-Denis	Hôpital Robert Ballanger	93600	Aulnay-Sous-Bois	CSST - en ambulatoire
Centre Epice	Association Drogues et Société	42, rue Saint-Simon	94000	Créteil	CSST - en ambulatoire
Centre Municipal de Santé	Centre Municipal de Santé Pierre Rouques	64, avenue Gosnat	94200	Ivry-sur-Seine	CSST - permanence d'accueil
Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes intervenant en milieu pénitentiaire		Maison d'Arrêt de Fresnes	94261	Fresnes cedex	CSST - intervenant en milieu pénitentiaire
Centre Municipal de Santé Pierre Rouques		43, rue Karl Marx	94800	Villejuif	CSST - en ambulatoire
Centre Dune	Association Dune	Immeuble les Oréades	95000	Cergy	CSST - en ambulatoire
Centre Rivage	Association Sarcelloise de Prévention et de Lutte contre la Toxicomanie	10, avenue Joliot Curie	95200	Sarcelles	CSST - en ambulatoire
Centre COREDAF	COMité de réflexion de REcherches d'Action et de Formation	Centre hospitalier Ricou	97110	Pointe-à- Pitre	CSST - en ambulatoire
Centre de Soins et de Réinsertion de la Martinique	Centre Hospitalier Universitaire	Ex Hôpital Clarac	97200	Fort-de-France	CSST - avec hébergement collectif
Castor Sud	Comité Départemental de Prévention de l'Alcoolisme	rue Raimbault	97410	Saint-Pierre	CSST - en ambulatoire
Castor Nord	Comité Départemental de Prévention de l'Alcoolisme	SIDR Camélias	97481	Saint-Denis cedex	CSST - en ambulatoire

Source : *Drogues Info Service*

Annexe 3 :

Fiche de suivi d'un patient sous traitement de substitution

FICHE DE SUIVI						
Patient : Nom			Prénom			
Médecin : Nom			Tél.			
Date de début de traitement :					Induction ☐ Stabilisation ☐	
ORDONNANCE			DÉLIVRANCE			COMMENTAIRES
Date	Posologie (mg/jour)	Durée (jour) de prescription	Date	Durée (jour) de délivrance	Nombre de boîtes et dosage	
				jusqu'au :		
				jusqu'au :		
				jusqu'au :		
				jusqu'au :		
				jusqu'au :		
				jusqu'au :		
				jusqu'au :		
				jusqu'au :		
				jusqu'au :		
				jusqu'au :		
				jusqu'au :		

SUBSTANCE	DURÉE MAXIMALE DE PRÉSCRIPTION EN JOURS	SPECIALITÉ	DOSSAGE	FRACTIONNEMENT	LISTE	VOIE	COMMAND	SUPPL. COMPTABILITÉ STUPEFANTS	REMARQUES
Buprénorphine	30	lengues	0,2 mg	non	I	sublinguale	normale	étiquetage	
Buprénorphine	28	Subutex®	0,4 - 2 et 8 mg	oui / 7	I	sublinguale	normale	étiquetage	
Fentanyl	28	Duragesic®	25 - 50 - 75 et 100 µg/h	oui / 14	stupéfiant	transdermique	canal	oui	
Fentanyl et ses sels	7	Fentanyl®	0,1 mg/2 ml et 0,5 mg/10 ml	non	stupéfiant	parentérale	canal	oui	usage hospitalier
Hydrocodone	28	Somnoston® LP	4 - 8 - 16 et 24 mg	non	Stupéfiant	orale	canal	oui	
Morphine	28	Morphine base Merck Serono®	10 et 20 mg	non	stupéfiant	orale	canal	oui	
Acétylméfenadol et ses sels non LP	7	pas de spécialité existante		non	stupéfiant	parentérale	canal	oui	
Alfentanil et ses sels	7	Rapifen®	1 mg/2 ml et 5 mg/10 ml	non	stupéfiant	parentérale	canal	oui	usage hospitalier
Diamorphine et ses sels	7	pas de spécialité existante		non	stupéfiant		canal	oui	
Fentanyl et ses sels	7	pas de spécialité existante		non	stupéfiant	parentérale	canal	oui	
Fentanyl et ses sels	7	pas de spécialité existante		non	stupéfiant	parentérale	canal	oui	
Métadone et ses sels	14	Mutadone®	5 - 10 - 20 - 40 et 60 mg	oui / 7	stupéfiant	orale	canal	oui	PH ² réservée au CSSP
Méthylphénidate et ses sels	7	pas de spécialité existante		non	stupéfiant	parentérale	canal	oui	
Méthylphénidate et ses sels	7	Chlorhydrate de méthylphénidate	10 - 20 et 40 mg/ml	non	stupéfiant	parentérale	canal	oui	
Naloxone	7	Pas de spécialité existante		non	stupéfiant	base qui par voie orale	canal	oui	
Pentazocine	7	Fortivo®	30 mg/ml	non	stupéfiant	parentérale	canal	oui	
Piritène et ses sels	7	Dolacel®	100 mg/2 ml	non	stupéfiant	parentérale	canal	oui	
Prémédication et ses sels	7	Pas de spécialité existante		non	stupéfiant	typhé	canal	oui	
Prométhazine	7	R14555	2 mg/2 ml	non	stupéfiant	parentérale	canal	oui	usage hospitalier
Propofol	7	Euflo®	20 mg	non	stupéfiant	neutre	canal	oui	
Rétiénol	7	Ultrav®	1 - 2 et 5 mg	non	stupéfiant	parentérale	canal	oui	usage hospitalier
Sufentanil	7	Sufentanil	10 µg/2 ml et 50 µg/10 ml	non	stupéfiant	parentérale	canal	oui	usage hospitalier
Morphine sulfate	28	Steset® LP } Moxon® LP } Kapanol® LP } Adiavert® }	10 - 30 - 60 - 100 et 200 mg 20 - 50 et 100 mg 5 - 10 - 20 et 30 mg	non	stupéfiant	orale LP	canal	oui	
Morphine et ses sels	28	Chénodine de morphine®	10 - 20 et 40 mg/ml	non	stupéfiant	orale	canal	oui	
Méthylphénidate	28	Ritaline®	10 mg	non	stupéfiant	parentérale à l'aide d'un système actif pour l'absorption	canal	oui	PH ² réservée aux spécialistes et services spécialisés en neurologie, pédiatrie et psychiatrie

1 La délivrance doit être fractionnée, sauf si le prescripteur appose la mention : "délivrance en une seule fois".
2 Prescription initiale hospitalière.

Document réalisé par le Conseil central de la Section A de l'Ordre national des pharmaciens, novembre 2000.

MOLLIE (Peggy) –Les traitements de substitution dans les toxicomanies aux opiacés : prise en charge à l'officine.-123f., fig., tabl.
Th.D. : Pharm. : Lyon : 2001;

RESUME

Avec l'apparition de l'épidémie du SIDA et l'augmentation du nombre d'hépatites, une politique de réduction des risques visant les toxicomanes, population particulièrement touchée par ces infections, s'est mise en place dans les années quatre-vingt, avec tout d'abord des campagnes de prévention, puis la libéralisation de la vente de seringues en officine en 1987. C'est dans le cadre de cette politique que la méthadone et la buprénorphine haut dosage, le Subutex[®], ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché en 1995 dans le traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés. Ces deux produits aux protocoles bien différents ont facilité aux toxicomanes l'accès aux traitements de substitution, que ce soit en centres spécialisés ou en ambulatoire, via les médecins généralistes.

Après un rappel général sur la toxicomanie et les substances toxicomanogènes, ce travail décrit les traitements de substitution par méthadone ou Subutex[®], ainsi que les modalités pratiques de ces traitements, notamment à l'officine.

Les problèmes liés à ces traitements, comme le détournement du Subutex[®] par voie intraveineuse, son association aux benzodiazépines, ou le nomadisme médical sont abordés, ainsi que les solutions envisageables pour y remédier. L'accent est mis sur la nécessité d'une collaboration étroite entre médecins et pharmaciens.

Enfin, nous voyons que le bilan fait après ces quelques années de substitution est plutôt positif malgré les problèmes rencontrés, mais ces traitements ne permettent malheureusement pas de traiter les toxicomanies dues à d'autres produits que l'héroïne ou les polytoxicomanies, de plus en plus nombreuses.

MOTS CLES

BUPRENORPHINE
METHADONE
SUBSTITUTION
TOXICOMANIE

JURY

Président : Mr le professeur LOCHER F.

Membres : Mr CATALA O.
Mme LE CORRE M.-E.
Mme LIABEUF G.

Date de soutenance

5 janvier 2001

adresse de l'auteur

198 bis rue de Créqui
69003 Lyon