



**HAL**  
open science

# Mésusage : définition, inventaire et analyse des données disponibles. Spécificité de la buprénorphine et mise en perspective avec les autres médicaments

Delly Marton

## ► To cite this version:

Delly Marton. Mésusage : définition, inventaire et analyse des données disponibles. Spécificité de la buprénorphine et mise en perspective avec les autres médicaments. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01301621

**HAL Id: dumas-01301621**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01301621>**

Submitted on 12 Apr 2016

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

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

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR en MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Delly MARTON

Née le 27 septembre 1981 à Langres

Le 15 mars 2016

**Mésusage : Définition, inventaire et analyse des données disponibles. Spécificité de la buprénorphine et mise en perspective avec les autres médicaments**

Directeur de thèse :  
M. le Professeur Marc Auriacombe

**Jury :**

M. le Professeur Philippe Nubukpo	Président
M. le Professeur Jean Louis Demeaux	Juge
Mme. le Docteur Françoise Haramburu	Juge
Mme. le Docteur Méлина Fatseas (HDR)	Juge
M. le Docteur Jacques Dubernet	Juge
M. le Docteur Philippe Castera	Rapporteur



Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR en MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Delly MARTON

Née le 27 septembre 1981 à Langres.

Le 15 mars 2016

**Mésusage : Définition, inventaire et analyse des données disponibles. Spécificité  
de la buprénorphine et mise en perspective avec les autres médicaments**

Directeur de thèse :  
M. le Professeur Marc Auriacombe

**Jury :**

M. le Professeur Philippe Nubukpo	Président
M. le Docteur Jean Louis Demeaux	Juge
Mme. le Docteur Françoise Harramburu	Juge
Mme. Le Docteur Mélina Fatseas (HDR)	Juge
M. le Docteur Dubernet Jacques	Juge
M. le Docteur Philippe Castera	Rapporteur

## **Remerciements**

### **A notre président du jury**

#### **Monsieur le Professeur Philippe NUBUKPO**

Professeur des universités, Praticien Hospitalier

Chef du pôle en Addictologie en Limousin au Centre Hospitalier Esquirol de Limoges.

Vous avez accepté mon invitation Vous me faites l'honneur de juger ma thèse, et d'en présider le jury. Veuillez accepter ma gratitude et toute ma considération

### **A nos juges :**

#### **Monsieur le Professeur Jean Louis Demeaux**

Docteur en Médecine- DES de médecine générale

Professeur associé de médecine générale

Chargé d'enseignement à l'Université Victor Segalen Bordeaux 2

Directeur adjoint du département de médecine générale de l'Université de Bordeaux 2

Je vous remercie pour votre réponse spontanément favorable. Acceptez nos sincères remerciements pour avoir accepté de faire parti de notre jury.

#### **Madame le Docteur Mélina Fatseas (HDR)**

Docteur en Médecine-DES de psychiatrie

DESC Addictologie

Praticien Hospitalier

Chargée d'enseignement et chercheur (HDR) au Laboratoire Sanpsy CNRS USR 3413

Equipe Phénoménologie et déterminants des comportements appétitifs, addictologie et psychiatrie-Laboratoire de Psychiatrie

Co-responsable du DU d'Addictologie, université de Bordeaux

Responsable de l'Equipe mobile d'Addictologie-Parentalité, Pôle Addictologie, CH

Charles Perrens et CHU, Bordeaux

Veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

#### **Madame le Docteur Françoise Haramburu**

Médecin Praticien Hospitalier

Responsable du centre de pharmacovigilance Centre Hospitalier Pellegrin Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à notre jury de thèse et d'évaluer ce travail. Qu'il soit l'occasion de vous témoigner mon profond respect et ma sincère gratitude pour le stage que j'ai effectué dans votre service. Bien que cela remonte à plusieurs années maintenant, sachez que j'en garde un excellent souvenir.

**Monsieur le Docteur Jacques Dubernet**

Docteur en médecine- DES de médecine générale

Praticien Hospitalier

DESC d'Addictologie

Responsable de l'Equipe de liaison et du dispositif Renapsud, Pôle Addictologie, CH Charles Perrens, Bordeaux

Co-responsable du DU d'Addictologie, Université de Bordeaux

Veillez trouver ici mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

**A notre directeur de thèse et juge :**

**Monsieur le Professeur Marc Auriacombe**

Professeur des universités, Université de Bordeaux Professeur d'addictologie et psychiatrie,

Docteur en Médecine- DES de psychiatrie

Praticien Hospitalier

Directeur Adjoint du Laboratoire Sanpsy, CNRS USR 3413

Responsable de l'Equipe Phénoménologie et déterminants des comportements appétitifs, addictologie et psychiatrie- Laboratoire de Psychiatrie

Chef du Pôle Addictologie, CH Charles Perrens, Bordeaux

Responsable du CA d'Addictologie, Pôle Santé Publique, CHU de Bordeaux

Adjunct Assistant Professor, Department of Psychiatry, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse. J'ai pu bénéficier, au cours de l'élaboration de ce travail, de votre immense expertise et apprécier votre vision de la prise en charge des patients dépendant aux opiacés, empreinte d'humilité. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**A notre rapporteur :**

**Monsieur le Docteur Philippe Castera**

Docteur en Médecine- DES de médecine générale

Maître de conférence associé de médecine générale, Université de Bordeaux

Maître de stages des universités

Coordinateur médical du réseau addictions Gironde

Je vous prie d'accepter tous mes remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. Je vous exprime toute ma gratitude pour votre réactivité, votre disponibilité et les conseils que vous m'avez prodigué, alors que vous ne me connaissiez pas. Soyez certain de ma sincère gratitude.

### **A mes maîtres d'internat :**

Monsieur le Docteur Jean-Jacques Choulot

Vous m'avez fait découvrir une pratique généreuse et passionnée de la pédiatrie. Vous m'avez permis d'acquérir les outils nécessaires pour prendre confiance en moi dans l'exercice de cette discipline très riche. Votre travail auprès des enfants adoptés est remarquable.

Monsieur le Docteur Minguillon Pierre

Merci pour ton accueil et cette immersion dans la vie quotidienne d'un médecin généraliste proche et soucieux de la santé de ses patients.

Monsieur le Docteur Didier Albert

Vous avez été un exemple pour moi. Votre professionnalisme et votre rigueur mêlés à votre gentillesse sont des qualités humaines qui m'inspirent encore aujourd'hui.

## **A ma famille :**

A mes parents

Difficile de retranscrire la gratitude que je ressens pour vous qui avez tant fait pour moi, m'avez porté et supporté, et cela depuis toujours ...

Merci d'être là, à mes côtés, et de me soutenir quelque soit mes décisions (à ce titre, je sais que je ne vous facilite pas la tâche...)

Maman, merci pour ces nombreuses attentions, et tous les sacrifices que tu as fait au cours de ces trente et quelques années...

Papa, merci de m'avoir transmis tes valeurs et ta force. Cela m'a aidé à me construire. Je vous aime

A ma Grand Mère

J'aurai aimé que tu sois là ce jour. Je caresse l'espoir que cela soit le cas un jour... Je regrette de te voir si peu, mais tu es dans mes pensées, bien présente. (surtout quand mon frigo regorge de tes compotes....).Tu comptes beaucoup pour moi

A mon Grand Père, unique (en son genre...) et poète.

A Romy

Je t'admire. Tu as su trouver la force de te battre, et changer radicalement pour vaincre... Ta générosité, ta sensibilité et ton sens de l'éthique sont incroyables. Je serai toujours à tes côtés, et te souhaite le meilleur (tu le mérites tellement)

A Caro

Je suis fière de ton parcours, et suis ravie que tu t'épanouisses dans ce métier qui te va si bien. J'ai hâte de te voir danser. Tu as un don pour ça (petit souvenir d'une audition bordelaise...)

A Marius

Je pense fort à toi ! J'espère que tu vas trouver ta voie et t'épanouir. J'espère qu'un jour, tout s'apaisera.

A tatapuce

Ta curiosité, ta patience et la sérénité que tu dégages m'inspirent. Ce tempérament semble inné, mais j'ai conscience que tu travailles cela chaque jour jour qui passe. Même cette épreuve insurmontable, tu l'as vécu, et la vit encore, avec une force, une énergie calme qui m'impressionne (ta cuisine aussi m'impressionne !)

Jean Luc, j'apprécie le fait que tu m'encourages et me « suis » même quand j'ai des idées saugrenues ... Vous comptez beaucoup pour moi.

A tatadodo, je te souhaite le meilleur. Comme l'atteste ton parcours, tu es une personne forte. Evidemment, tu peux compter sur mon soutien. Je suis fière d'être ta nièce.



## **A mes Amis (si précieux) :**

A Claire.

Tu es ma meilleure amie, celle qui me connaît le mieux. Tu es la fille (canon) la plus drôle, courageuse et engagée que je connaisse. Tu peux compter sur mon soutien inconditionnel. Je serai toujours là, quelque soit tes choix, et quelque soit la destination...

A Sylvain

Pour résumer (en vrac) : meilleure pote, à vie, coloc, Pau, pistaches, voiture en feu, courchevel, t'as pas de méthode !, violence sur autrui ( affaire réglée), La cuch, couv Elle deco soon, soirée end notebasique, serge G, affaires sensibles, tour de CD gravé, bilbao, fou rire, plaque teppanyaki et c'est pas fini. Je te kiffe mec (mais ça tu le sais)

A Vincent

Mon ami (à vie). Tu es doté d'une capacité extraordinaire à créer du lien avec l'autre. Tu es doué d'une curiosité sans limite, et j admire ta capacité à fédérer. Je te dois les plus gros fou rire de ma vie. Et je sais que le meilleur reste à venir. Je suis fière d'être ton amie.

A Zako

Tu comptes beaucoup pour moi. Tu es juste une personne exceptionnelle. Je ne poursuis pas, de peur de pas retranscrire avec justesse ce que je ressens. Il suffit de regarder les gens qui t'entourent et l'attachement qu'ils te portent pour en être persuadé.

A Elsa

Tu es l'élégance, et la féminité. Je te souhaite plein de bonheur dans ta vie professionnelle et personnelle. Vraiment hâte d'être à cette belle soirée !!!

A Maud,

Tellement de souvenirs. Je sais que ni la distance (quelle soit physique ou liée à nos agendas de ministre), ni le temps (et ses effets ravageurs) n'auront d'impact sur notre relation. C'est trop tard, on se connaît depuis beaucoup trop longtemps...Tu es brillante, obstinée, et tellement belle avec tes yeux de chats. Vraiment, je regrette de ne pas t'avoir « eu » en guest sur OH, mais ce n'est que partie remise...

A Aurélien

Parce que tu as construit une maison (tout seul, cela va de soi !), tu as élagué tes propres arbres, tu retapes des vieilles voitures, tu as appris à skier en 10', tu a été un chaud du break dance, un caïd du roller, tu as construit un studio de musique dans ton appart, tu soignes ta poule avec la même ferveur que tes patients ( et c'est pas peu dire), Parce que quand tu dis un truc, tu le fais ! Tu es unique (j'ai pas évoqué le kite, tu ne m'en veux pas ...)

A Arthur

Parce que nos débriefs trimestriels restent toujours aussi précieux, malgré le temps qui passe. J'imagine que tu connais la pensée de Churchill sur le succes. Ce n'était pas la

bonne ni pour toi, ni pour moi, mais la prochaine (ou encore celle d'après) le sera . Bref un jour, ca va marcher !

A Soso

On a partagé tant de choses. Difficile de résumer cela en quelques mots. Bientôt, une nouvelle étape dans ta vie. J'ai la ferme intuition que tu vas adorer !

A Chacha

Je n'ai pas oublié le week-end à Londres, comme tous les souvenirs qui nous lient !

A Mahira

Je t'adore et attends avec impatience ce petit périple dans une destination encore inconnue (mais on a la date, c'est un bon début). Prends soin de toi (enfin de vous..)

A Sophie

Merci pour ta gentillesse et ta générosité. Tu es une esthète, et tu as trouvé ta voie. Je suis heureuse pour toi, et te souhaite plein de belles choses. Hâte de voir ce que tu nous réserve d'ici peu. Je suis persuadé que ce sera sublime !

A Marc

Beaucoup de souvenirs en tête... Sache que je te kiffe et n'oublie pas les nombreux moments passés ensemble dans une autre vie, une autre ville aussi.

A Camille

Je te souhaite de réaliser tous les projets qui te tiennent à cœur (tu as déjà amorcé une bien belle dynamique). Du reste, on se voit bientôt !!!!

A Jean

Merci de m'avoir fait confiance ! Bientôt un nouveau projet...J'en profite pour saluer ton ascension : démarrer sur OH, maintenant HEMEN... J'attends la suite ?

A Bus

Un regard perçant, une crinière au vent, le décor est planté ! Tu es mon pote à la ville, et je ne désespère pas l'être virtuellement. J'ai déjà essayé 4 refus d'amis fb, mais ma motivation n'est en rien entachée...

A Monica

Il m'a suffi d'une soirée pour comprendre qu'on était faite pour être amie. Promis, on vient à Cali !

A Chati

J'attends le label ! En attendant la soirée (2)....

A Pauline

Ta curiosité insatiable, ton immense culture, ta gentillesse, et ton engagement m'inspirent.

A Francois

Merci pour ce risotto à l'encre de seiche et ta présence durant cette période... Ca vaut bien la fragrance la plus chère du monde !

A Nico

On ne t'a pas élu l'homme le plus franc de l'année pour rien ! Reste comme tu es, tu es unique.

A Marie

Tu es toujours aussi rayonnante et sereine. Ce sont les deux mots qui me viennent immédiatement quand je pense à toi. Je te souhaite plein de bonheur dans cette nouvelle vie qui t'attend. J'ai hâte d'embrasser Juliette.

A Karim

Je t'apprécie et pas seulement pour tes posts fb. (même si c toujours ultra marrant)

A Amandine

Une famille de magazine (non, pas celui là !), et un projet qui grandit de jour en jour. Je suis fan de ce que tu fais, c'est magnifique ! N'arrête jamais.

A Maylis

Merci de m'avoir aidé sur ce projet « pharaonique ». Je n'y serai pas arrivé sans toi, c'est certain. Dommage que tu ne sois pas présente ce soir.

A Christelle

Merci pour ta patience ! Je suis certaine que le résultat va être génial

A M. mon prof de danse classique

Merci pour ces cours qui me sont vitaux. Et je retiens avec émotion ce compliment après 5 (ou 6 ?) ans d'effort. Je bosse dur pour le deuxième !

A René Char pour ses mots qui m ont donné la force...

A Damien Alex Brown...

**A Mikaël, mon cousin**

Tu es l'expérience douloureuse, celle qu'on aurait aimé n'avoir jamais vécu, celle qui reste ancrée, indélébile.

Tu es la vie, la présence, le souvenir qui m'accompagne tous les jours, et pour toujours.

Tu me manques

Je te dédie cette thèse

## TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	11
II. OBJECTIFS.....	16
a. Définir le mésusage et décrire un système de monitoring (repérage, collecte des données).....	16
b. Etudier le mésusage pour les traitements de substitution opiacés utilisés en addictologie : épidémiologie, intentionnalité du patient et du prescripteur, impact du phénomène.....	16
c. Etudier le mésusage et mettre en perspective avec les autres classes médicamenteuses non utilisés en addictologie (données disponibles).....	16
III. MATERIEL ET METHODE.....	16
a. Inventaire et analyse des données françaises de synthèse sur le mésusage.....	16
i. Sélection des données de synthèse locales.....	17
ii. Méthode d'analyse des données de synthèse locales.....	17
b. Confrontation aux données récentes de la littérature internationale disponibles sur le mésusage.....	19
IV. Résultats.....	20
a. Résultats de l'analyse des données de synthèse françaises.....	20
i. Source 1 : « Traité d'addictologie » (7).....	20
a) Résultats recherche 1 : données analytiques descriptives.....	20
b) Résultats recherche 2 : données analytiques descriptives.....	22
c) Résultats recherche 1 et 2 : tableau de synthèse source 1.....	28
ii. Source 2 : « ABREGES Addictologie ».....	32
a) <u>Résultats recherche 1</u> : données analytiques descriptives.....	32
b) <u>Résultats recherche 2</u> : données analytiques descriptives.....	34
c) <u>Résultats recherche 1 et 2</u> : Tableau de synthèse source 2.....	35
iii. Source 3 : « 2ième édition du Book des ECN » (7).....	36
a) <u>Résultats recherche 1</u> : données analytiques descriptives.....	36
b) <u>Résultats recherche 2</u> : données analytiques descriptives.....	37
c) Résultats recherche 3 : données analytiques descriptives.....	37
d) <u>Résultats recherche 1, 2 et 3</u> : tableau de synthèse source 3.....	40
iv. Source 4 : Site internet de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament)(10).....	41

a) <u>Résultats recherche 1</u> (barre de recherche de l'interface d'accueil équivalent table des matières) : données analytiques descriptives .....	41
b) <u>Résultats recherche 2</u> (glossaire équivalent index) : données analytiques descriptives .....	46
c) <u>Résultats recherche 1 et 2</u> : tableau de synthèse source 4 .....	47
c. Synthèse de l'ensemble des résultats .....	51
d. Problématiques issues des résultats.....	56
V. Limites .....	59
a. Biais de sélection .....	59
b. Biais de recueil des données .....	59
VI. Discussion.....	60
A. Quelles sont les données disponibles sur le mésusage de la buprénorphine dans le monde ? .....	60
1. Taux de mésusage :.....	60
2. Facteurs étiologiques mésusage buprénorphine : .....	61
3. L'injection IV de buprénorphine est un phénomène attendu .....	63
4. Un taux moindre de mésusage IV buprénorphine/naloxone vs buprénorphine dans le monde .....	63
B. Quelles sont les données disponibles sur le mésusage des autres médicaments (hors traitement de substitution) ?.....	66
C. Quelles sont les données disponibles sur le mésusage réalisé hors cadre médical mais dans une intention thérapeutique « conforme » ? .....	66
1. Le mésusage de la buprénorphine pratiqué avec une intention et des objectifs thérapeutiques conformes est-il du mésusage ? .....	66
2. Dans quel contexte « hors supervision médical » se déroule le mésusage ? .....	67
3. Le mésusage intraveineux de buprénorphine induit une mortalité faible.....	68
D. Dans quelles mesures, le médecin prescripteur de buprénorphine, qui « appréhende » et décrit le mésusage, peut-il l'influencer ? .....	69
1. Repérer et traiter les facteurs favorisant la persistance des injections IV de buprénorphine .....	69
2. Le sous dosage thérapeutique pratiqué par le médecin prescripteur favorise le mésusage .....	69
3. Les modalités de délivrance du traitement influent sur la rétention en traitement du sujet.....	71
4. La qualité de la relation thérapeutique : impact dans le traitement de la dépendance aux opiacés. ....	72
5. Le manque d'accès au réseau de soins ou le refus de prise en charge thérapeutique favorise le mésusage.....	72
VII. CONCLUSION .....	77
VIII. BIBLIOGRAPHIE .....	82

## I. INTRODUCTION

En médecine générale, malgré la singularité de chacune des relations médecin-patient, ces dernières tendent à s'inscrire dans un cadre clairement défini. En effet, de nombreux prérequis admis par la communauté médicale conduisent à une prise en charge structurée et consensuelle du patient avec, pour objectif d'améliorer les pratiques.

Parmi les actes fondateurs de l'échange médecin-malade figure la prescription thérapeutique. La compréhension, l'adhésion et plus largement l'observance à cet acte « clé » de la consultation sont des phénomènes « modulateurs » de la réponse au traitement qui doivent être pris en compte.

Parmi ces phénomènes, la problématique du mésusage est un paramètre à ne pas négliger. Sur un plan empirique, il nous semble que la notion de mésusage se trouve être plus facilement évoquée dans le cadre de la prescription de certaines classes médicamenteuses que d'autres. N'est-il pas, en effet, plus fréquent, d'évoquer le mésusage des traitements de substitution de la dépendance aux opiacés (et plus spécifiquement de la buprénorphine), d'opioïdes ou encore de benzodiazépines, que celui d'un traitement par insuline, bêtabloquant, antibiotiques ou lévothyrox...

Derrière cette hypothèse, se « joue » une problématique complexe : celle de la subjectivité d'une opinion personnelle interagissant avec l'analyse objective d'un phénomène et la rationalité d'une prise en charge médicale.

En effet, les représentations du prescripteur concernant le mésusage (comme celle du patient), vont influencer à divers degrés la relation thérapeutique et induire un réel impact sur le parcours de soins et les chances de guérison du malade.

En effet, le mésusage intraveineux « récréatif » (à visée hédonique) de la buprénorphine, dont le patient serait le seul responsable, est décrié et craint par la communauté médicale. Les conséquences d'un tel « abord » dans les pratiques de la communauté médicale sont multiples.

En effet, des situations caractérisées par une stigmatisation péjorative du patient dépendant aux opiacés, allant parfois jusqu'au refus catégorique et « décomplexé » de son suivi, sont décrites.

A ce titre, l'association ACT UP PARIS recense de nombreux cas de discrimination hospitalière de patients « toxicomanes », allant jusqu'à dénoncer les attitudes « toxicophobes » de certains soignants refusant la prise en charge de ces malades « à haut risque ». (1)

En 2010, deux généralistes exerçant à Albi dénoncent le défaut d'accessibilité aux soins des patients « toxicomanes » en décrivant leurs pratiques quotidiennes (2)

En effet, prescrivant des traitements de substitution depuis 15 ans, ils font état d'une concentration étonnante de patients traités pour une dépendance aux opiacés dans leurs cabinets respectifs. Ils suivent 107 patients dont 70% (74) n'appartiennent pas à leur patientèle et, dont 11% vivent à plus de 30 km du cabinet. Ils démasquent ainsi, un refus de soins avoués ou déguisés de la part des autres praticiens de la région, révélant une véritable discrimination (un patient s'étant vu refusé l'accès aux soins par une vingtaine de cabinets).

Ils décrivent l'absence de formations initiales ou continues et la focalisation sur le risque de trafic. Ainsi, ils ont du justifier le nombre « anormal » de leurs délivrances spécifiques auprès de l'ordre local des pharmaciens.

L'institut de droit et santé décrit le refus de soins opposé au malade et la difficile lisibilité du dispositif juridique qui l'encadre (3). Elle présente une typologie destinée à déterminer concrètement l'ampleur des pratiques de refus de soins, leurs formes et leurs motifs. Parmi ces derniers, les motifs liés à la personne du patient sont multiples (comportement, situation économique, conditions sociales, état de santé, orientation sexuelle).

Sur le plan légal, la liberté thérapeutique implique la possibilité pour le médecin de ne pas accepter tout patient se présentant à lui lorsque ce dernier n'est pas en péril.

L'article R 4127-47alinéa 2 du Code de la santé publique affirme ainsi que « hors le cas d'urgence et celui où il manquerait à ses devoirs d'humanité, un médecin a le droit de refuser ses soins pour des raisons professionnelles ou personnelles » (4).

Cependant, la loi punit des situations moins « évidentes » que le refus de soins dans le cadre d'une urgence ou de l'abstention fautive :

- La dispense de soins non consciencieux (article R. 4127-32 du Code de la santé publique)

- La défaillance de la permanence ou de la continuité des soins (article L. 1110-1 du Code de la santé publique)

- et, concernant l'objet de notre réflexion, le refus discriminatoire.

Les sanctions prévues à l'encontre de ce type de comportements sont lourdes et peuvent relever des juridictions pénales (bien que rarement appliquées) .

L'article 1er de la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen du 26 août 1789 rappelle que « les hommes naissent et demeurent libres et égaux en droit, et que les distinctions sociales ne peuvent être fondées que sur l'utilité commune ». L'égalité de traitement de tous les citoyens est donc une norme à valeur constitutionnelle. Dans le souci d'améliorer la lutte contre les refus de soins discriminatoires, le code de la santé publique ajoute (article L. 1110-3 du Code de la santé publique<sup>108</sup>) qu'« un professionnel de santé ne peut refuser de soigner une personne pour l'un des motifs visés au premier alinéa de l'article 225-1 du code pénal ou au motif qu'elle est bénéficiaire de la protection complémentaire ou du droit à l'aide .

Ainsi, toute personne qui s'estime victime d'un refus de soins illégitime peut saisir le directeur de l'organisme local d'assurance maladie ou le président du conseil territorialement compétent de l'ordre professionnel concerné des faits qui permettent d'en présumer l'existence (article L. 251-1 du code de l'action sociale et des familles). Pour mémoire, les praticiens qui dispensent des soins superficiels, ou traitent les patients différemment du reste des autres sont sanctionnables sur le terrain de la discrimination, même s'ils ne sont pas qualifiables de refus de soins au sens strict.

Une enquête (5), menée en 2013, destinée à évaluer le niveau de connaissance des médecins généralistes concernant une nouvelle forme de buprénorphine récemment commercialisé, le Suboxone, illustre quelques-uns de ces comportements spécifiques.

En effet, de nombreux commentaires libres recueillis via un questionnaire envoyé à 25 223 praticiens, en janvier 2012 (début de la commercialisation du suboxone), puis en avril 2012 (3 mois post commercialisation) sont répertoriés. Lors du premier envoi, 413 médecins répondants sont comptabilisés (n1), contre 295 (n2) en avril 2012. Les propos collectés mettent en valeur l'appréhension des praticiens à gérer les patients dépendants aux opiacés et le défaut d'accès aux soins qui peut en découler :

« Je pense qu'il ne relève pas de la médecine de ville de soigner ce genre de sujets »

« Suspicion de revente = mésusage = orientation vers une équipe spécialisée, je cesse la prise en charge. Avec le risque que les patients mentent pour ne pas être réorientés... »

« Je ne prescris pas et ne prescrirais jamais de substitution. Je préférerais cesser de travailler que de devoir m'occuper de ce problème, j'oriente vers des médecins qui s'y intéressent »

« Je ne souhaite pas prescrire de traitement ambulatoire de sevrage aux opiacés et devenir aussi un dealer »

« Si je découvre un patient injecteur de Subutex ou de BHD la relation de confiance est rompue, et je n'accepte plus une prise en charge qui n'est plus une substitution mais une action de « dealer » gratuit : je lui propose de tenter un sevrage complet et l'adresse à un centre spécialisé multidisciplinaire. »

« N'ayant jamais eu affaire à des toxicos "honnêtes", je refuse de tomber dans le piège de ce genre de prescription »

« J'ai deux patients sous Subutex suivi depuis 10 ans par mon ex-associé mais j'ai une affiche sur mon cabinet disant que je n'en prescris pas car trop de reventes. »

« ... Je refuse tout patient toxicomane, substitué ou non. J'en ai suffisamment vu pour voir à quel point ce sont majoritairement des menteurs pathologiques »

« Ne souhaite pas prendre en charge les toxicomanes, ils sont ingérables ».

Des propos, de nature différente, sont également rapportés :

« Le Suboxone à mon avis doit être présenté au patient comme un réel avantage thérapeutique pour lui, même au patient "injecteur", sans ne le stigmatiser ni avoir une attitude moralisatrice ; garder une relation de confiance et d'empathie ; l'intérêt de ne pas être tenté par l'injection est d'avancer vers la "guérison" en se débarrassant peut-être un peu plus facilement de la dépendance psychologique, et d'éviter les risques de transmission HIV, hépatite C ».



« Toujours garder en tête qu'il faut instaurer une relation de confiance ; qu'il s'agit de rendre le patient "maître" de son évolution ; on l'accompagne ; on n'impose pas ; on est dans l'empathie et on doit soigner ».

On pourrait considérer le comportement de mésusage comme indissociable de la plupart des prescriptions médicamenteuses et susceptible de survenir pour tous les médicaments. Le mésusage correspondant à l'usage tel qu'il est réellement fait par le patient en regard de l'usage strictement prescrit par le médecin. Le décalage peut alors venir du patient (ses idées, ses intentions, son écoute), mais aussi de la qualité des explications données par le prescripteur (ses connaissances, l'adaptation suffisante à chaque cas particulier). Le mésusage intraveineux de la buprénorphine devient alors logique, dans une certaine mesure, chez les patients dépendants aux opiacés. La « tolérance » du mésusage se trouve renforcée si l'on met en évidence que le mésusage n'est pas dangereux sur le plan médical, et que la majorité des sujets mésuse dans une intention thérapeutique conforme à l'indication même du traitement : atténuer ou supprimer les symptômes du syndrome de sevrage, et faire face au craving. La responsabilité du sous dosage thérapeutique pratiqué par le médecin est alors directement impliqué dans la survenue et l'entretien du phénomène de mésusage, alors même qu'il était motivé par la peur du mésusage.

L'objet de cette thèse est de clarifier les caractéristiques du mésusage de la buprénorphine, afin de rationaliser et optimiser le parcours de soins des patients dépendants aux opiacés.

Pour cela, nous tenterons de répondre à questions :

- Existe-t-il une définition consensuelle du mésusage ?
- Quelles sont les données actuellement disponibles sur le mésusage (prévalence, facteurs étiologiques, conséquences médicales, sanitaires, sociales) ?
- La mise en perspective de ces données comparant le « mésusage » des traitements de substitution et celui des autres médicaments, permet-elle d'identifier des différences significatives ? En d'autres termes, peut-on conclure avec pertinence que le mésusage est un problème spécifique au traitement de la dépendance aux opiacés ? Comment expliquer la « focalisation » de la communauté médicale sur le mésusage des traitements de la dépendance aux opiacés ?
- La perception subjective d'un phénomène considéré comme néfaste, ne peut-elle conduire à une exagération de son impact ?
- En quoi, les représentations négatives du praticien sur le mésusage peuvent engendrer des comportements spécifiques (patient/ médecin) et constituer un obstacle au parcours vers la guérison du patient ?

Pour ce faire, nous procéderons, dans un premier temps, à l'analyse systématique de données de synthèse constituant le savoir médical établi en France sur le mésusage.

Dans un second temps, nous confronterons ces résultats aux données récentes de la littérature internationale spécialisée.

Obtenir un regard objectif et éthique sur le mésusage intraveineux de la buprénorphine est une étape indispensable à la compréhension du phénomène et à la mise en œuvre de mesures efficaces pour en limiter la survenue.

## **II. OBJECTIFS**

Les objectifs de l'étude sont définis comme suit :

- a. Définir le mésusage et décrire un système de monitoring (repérage, collecte des données).
- b. Etudier le mésusage pour les traitements de substitution opiacés utilisés en addictologie : épidémiologie, intentionnalité du patient et du prescripteur, impact du phénomène.
- c. Etudier le mésusage et mettre en perspective avec les autres classes médicamenteuses non utilisés en addictologie (données disponibles)

## **III. MATERIEL ET METHODE**

Le travail s'effectue en deux temps :

- Analyse systématisée de données françaises de synthèse constituant le savoir médical, pédagogique et validé en France sur le mésusage.
- Confrontation de ces résultats aux données récentes de la littérature internationale disponibles sur le mésusage.
  - a. Inventaire et analyse des données françaises de synthèse sur le mésusage.

Notre travail consiste en une revue systématisée de données disponibles à partir de différentes sources d'informations.

Il s'agit de proposer une synthèse exhaustive des résultats d'essais cliniques en utilisant une méthode scientifique rigoureuse qui minimise les biais et qui permet d'obtenir une analyse à la fois qualitative et quantitative des données, via des résultats reproductibles.

De façon plus concise, citons les critères de Murlow caractérisant une revue systématique de la littérature :

- spécification de l'objectif de la revue (cf. chapitre II : objectifs)
- description des sources de données et des critères d'inclusion et d'exclusion des données utilisées pour la revue (sélection des données).
- description de critères de validité et de qualité des études analysées.
- réalisation d'une synthèse des données : qualitative et quantitative.
- résumer et discuter les investigations à venir.

i. Sélection des données de synthèse locales.

En premier lieu, délimitons précisément l'inventaire de ces données. Il s'agit de documents de référence qui font la synthèse de données sources, reflet du savoir « partagé » sur le mésusage en France. Les sources sélectionnées sont, respectivement: spécialisées en addictologie (6, 7), destinée aux futurs praticiens de médecine générale(8), ou encore ciblée sur l'aspect pharmacologique(9).

Les sources sélectionnées sont donc :

**- Le Traité d'Addictologie** (6)

**- L'Abrégés Addictologie** (7)

Ces deux manuels, de publication récente, s'adressent aux spécialistes en addictologie, mais aussi à tous les professionnels. Ces sources faisant référence en addictologie, sont le reflet du savoir actuel qui s'appuie sur des informations validées par les experts (médecine basée sur les preuves).

**- Le Book des ECN** (8)

Cet ouvrage a vocation pédagogique, conçu dans le cadre de l'examen classant national, reflète le corpus du savoir médical en addictologie requis pour tout praticien.

**- Le site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)** (9), dont la compétence s'applique aux médicaments, stupéfiants et psychotropes. Ce site est une source d'information fiable pour nos travaux de recherche. Cet organisme, qui s'est substitué le 1er mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps), a pour mission de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché. Ses actions débouchent ainsi sur la prise de décisions de police sanitaire (AMM, retrait du marché ...).

ii. Méthode d'analyse des données de synthèse locales.

Il s'agit d'analyser ces données de manière systématique afin d'éviter tout biais de sélection. Nous énoncerons une méthode d'analyse générale, puis préciserons ses applications concrètes pour chaque source de données en raison de la diversité des supports (ouvrages, site internet, encyclopédie en ligne...)

- ***Méthode générale***

***1. Désignation des termes cibles recherchés :***

*Nous retenons 9 termes :*

- *Mésusage*
- *Détournement*
- *Usage détourné*
- *Abus*
- *Polyconsommation*
- *Automédication*
- *Toxicomanie médicamenteuse*
- *Méthadone*
- *Buprénorphine*

Seules les publications concernant le mésusage médicamenteux seront prises en compte. Les données concernant le mésusage des substances non médicamenteuses telles que l'alcool, le tabac, le cannabis, la cocaïne et autres produits illégaux (méthamphétamine, ecstasy, amphétamine...) ne sont donc pas traitées. A ce titre, l'« usage nocif » ne sera pas pris en compte, car très majoritairement corrélé à l'usage de substances non médicamenteuses.

De même, concernant les termes cibles « méthadone » et « buprénorphine », seuls les données en rapport avec leur mésusages seront exploitées.

### ***2. Recherche des termes « cibles » dans la table des matières ou équivalents :***

Si l'un des termes est référencé dans la table des matières, nous nous référons à l'item correspondant, afin d'analyser le contenu du texte (via le numéro de page indiqué). Nous prenons soin de nous référer au texte, autant de fois que les termes « cibles » sont employés. La recherche ne s'arrête donc pas aux premiers éléments de réponse trouvés, et nécessite une lecture complète de la table des matières.

### ***3. Recherche des termes « cibles » dans l'index ou équivalent :***

L'organisation des données dans l'index, par ordre alphabétique, permet une recherche ciblée sur les termes « clés » sans avoir recours à la lecture intégrale de l'index.

Après repérage du terme « clé », le ou les chapitres de l'ouvrage indiqués dans l'index sont alors analysés manuellement.

### ***4. Lecture du chapitre ou item dédié à l'addictologie dans son intégralité.***

Cette étape de la recherche est effectuée, si et seulement si, les termes cibles n'ont pas été retrouvés par le biais des recherches 1 et 2 (table des matières et index)

- ***Applications spécifiques***

#### **- Base de données de l'ANSM :**

Les termes « cibles » à rechercher ont été définis dans la méthode générale.

Recherche internet via l'adresse : <http://ansm.sante.fr>  
Exploitation de l'interface d'accueil du site de l'ANSM :

Recherche 1 : La barre de recherche présente à l'écran « se substitue » à la table des matières. Les termes cibles seront recherchés dans les documents de synthèse accessibles avec utilisation du terme mésusage dans la barre de recherche associé à l'emploi de filtres adaptés (colonne : « rubriques » à gauche de l'écran). Les documents sources sont donc recrutés via les filtres suivants :

- Recommandations médicaments
- Rapports synthèses médicaments
- Rapports, Synthèses, rapports publics d'évaluation

Recherche 2 : La fonction glossaire du site internet « se substitue » à la table des matières. Les termes cibles sont donc recherchés dans ce glossaire, organisé selon l'ordre alphabétique (lecture complète du glossaire non nécessaire).

- b. Confrontation aux données récentes de la littérature internationale disponibles sur le mésusage.

La première analyse (1) permet de dégager le corpus de connaissance traduisant le savoir communément admis par la communauté médicale en France. La confrontation des résultats avec les données récentes internationales, va donc permettre de répondre aux problématiques restées sans réponses, ainsi qu'aux paradoxes soulevés par cette précédente recherche.

A cette étape du travail, nous ne réalisons pas d'analyse systématisée des données de la bibliographie internationale. Une recherche simplifiée est menée dans le but de trouver les éléments d'informations manquants.

## IV. Résultats

### a. Résultats de l'analyse des données de synthèse françaises.

#### i. Source 1 : « Traité d'addictologie » (6)

##### a) Résultats recherche 1 : données analytiques descriptives

- Les termes cibles *Mésusage*, *Usage problématique*, *Détournement* et *Usage détourné* et *Mauvaise utilisation* ne sont pas retrouvés dans la table des matières.

##### Abus (10) :

Il s'agit d'un rappel sur l'histoire des opiacés et leurs origines permettant de distinguer les opiacés naturels, semi-synthétiques et synthétiques. Cette dernière catégorie, composée de la buprénorphine (agoniste morphinique partiel) et de la méthadone (agoniste morphinique pur), correspond aux produits les plus consommés. Le cadre souple de prescription de la buprénorphine est décrit comme un facteur causal de son détournement. Un taux de 60% de patients sous buprénorphine ayant injecté au moins une fois leur traitement est rapporté, tandis que 10% d'entre eux le détourneraient de manière systématique. Le détournement de la méthadone est évoqué comme un phénomène plus rare (cadre de prescription stricte), utilisé pour apaiser les effets stimulants et anxiogènes de la cocaïne.

##### Polyconsommation (11) :

La polyconsommation désigne le fait de consommer de façon régulière une ou plusieurs substances psychoactives. Trois catégories de polyconsommateurs sont identifiées :

- la prise de tabac chez les patients dépendants à l'alcool,
- la consommation répétée d'alcool, de tabac, et de cannabis chez les jeunes
- les polyconsommations chez les patients adultes dépendants aux substances illégales.

Considérons la dernière catégorie entrant dans le cadre de notre étude : la substance médicamenteuse impliquée est représentée par les benzodiazépines dans 27% des cas (PEC dans les centres de soins spécialisés). Les cas d'overdose sous méthadone sont presque toujours dus à des associations à d'autres produits.

Les associations de produits peuvent être classées selon leurs finalités respectives et regroupées en 4 fonctions (rapport TREND Bello et al ; 2001) REF: la fonction de maximalisation des effets (benzodiazépines potentialisant les opiacés, la fonction d'équilibrage des effets, la fonction de maîtrise de effets négatifs afin de ne conserver que les effets positifs d'une ou plusieurs substances psychoactives (adoucir la descente en associant benzodiazépine et psychostimulant), la consommation festive à visée de stimulation, de « défonce », de modification de sensation (hallucinations).

Le risque de l'usage concomitant est l'intoxication aigue (risque vital de l'association benzodiazépines-opiacés, majoration effets de l'alcool par le cannabis)

### Automédication :

*\*Chapitre 8 « Les modèles psychologiques de compréhension des addictions (Marc Valleur), sous partie « Comorbidités et automédication » (p64)(12)*

L'automédication intervient dans l'hypothèse où les troubles psychiques divers ont précédé l'addiction. Le recours à des substances non médicamenteuses est ici cité comme tentative pour le sujet de s'équilibrer et d'atténuer ses souffrances.

### Toxicomanie médicamenteuse :

*\*Chapitre 99 « Toxicomanies médicamenteuses : clair-obscur des dépendances » (p 647)*

La toxicomanie médicamenteuse concerne principalement les produits psychoactifs (essor de la prescription des psychotropes) : anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs et neuroleptiques.

Le phénomène est décrit mais peu étudié (hors psychotropes). Trois catégories sont identifiées :

- La « toxicomanie de trafic chez un patient polytoxicomane » (codéine, morphiniques, benzodiazépines, traitement de substitution détournés, psychostimulants, neuroleptiques)
- La « toxicomanie secondaire chez un patient atteint d'une pathologie psychiatrique » (benzodiazépines, hypnotiques)
- La « toxicomanie sociale licite liée à une surconsommation culturelle et prescrite » (psychotropes++)

La dernière catégorie de population est décrite. Il s'agit d'une population féminine (2 femmes/1 homme), d'âge moyen 51 ans, avec un niveau d'éducation élevé, des facteurs endogènes de dépression et de trouble du sommeil retrouvés.

Un schéma d'installation de la dépendance est décrit : prise de médicaments psychotropes dans le cadre d'une prescription médicale, puis maintien en raison de motifs potentiellement acceptables par le médecin qui légitime la consommation.

Les toxicomanies médicamenteuses échappent aux conséquences qui surviennent habituellement dans le champ des addictions (absence de souffrance).

Le médicament peut être détourné de son usage : les effets recherchés, les doses utilisées, les modalités d'administration, sont sans rapport avec les indications thérapeutiques, mais en lien direct avec les représentations du produit (rôle magique)

Le principe de la dépendance normative est développé : le produit intervient pour favoriser l'adaptation à la norme sociale.



La confiance accordée à la médecine renforce la banalisation de la consommation. La familiarité du patient à sa consommation l'empêchant de discerner les signes de la dépendance.

Existence de représentations agissantes : l'efficacité clinique d'un médicament dépend de ses qualités pharmacologiques mais aussi de l'idée infraconsciente de celui qui le prescrit, comme de celui qui le reçoit. Les productions inconscientes infiltrent ainsi le geste de prescrire et la prescription condense différents niveaux d'intentionnalité. La prescription repose sur 4 facteurs principaux : le symptôme (et le complexe syndromique), le malade (et sa personnalité), le médicament psychotrope et le médecin.

### Méthadone / Buprénorphine

*\*Chapitre 30, p 225 : « Thérapeutiques de substitution en addictologie : concepts et principes généraux » (M. Auriacombe, M. Fatséas), item « Dépendance à l'héroïne : méthadone orale et buprénorphine sublinguale ».*

Est évoqué « le détournement ou mésusage de la codéine, des sulfates de morphine, de la buprénorphine, de la méthadone par voie veineuse, en association à d'autres psychotropes détournés (car la méthadone et la buprénorphine, même injectés, ne sont pas des euphorisants satisfaisants) »

#### b) Résultats recherche 2 : données analytiques descriptives

##### Mésusage :

*\*Chapitre 25 « CEIP : rôle dans l'abord pharmacologique et médical des dépendances et addictions » (Antoine Coquerel, Véronique Lelong-Boulouard) (p189)*

Le mésusage des psychotropes est ici rapporté comme leur utilisation à mauvais escient. Le terme est ici évoqué, sans être particulièrement étudié.

*\*Chapitre 25, item : « Bilan de l'enquête nationale sur la soumission chimique » (p196).*

Le cas de détournement d'usage de certains psychotropes à des fins délictueuses ou criminelles (vol, viol...), arme de soumission chimique est décrit.

Un autre type de détournement est décrit : certaines benzodiazépines, qui associées à la buprénorphine haut dosage, permettent d'obtenir des effets hédoniques « effet shoot » après administration IV (enquête OPPIDUM) : flunitrazépam (rohypnol) et clorazépate 50 (tranxène 50) qui a fait l'objet d'une suspension d'AMM (remplacé par la forme 20mg).

*\*Chapitre 87 : Psychopathologie de l'usage de drogues, grille sémiologique PHAIS (Mario Sanchez), item « recherche de l'apaisement type héroïne sur un traitement par méthadone ou par buprénorphine haut dosage » (p566)*

Le risque de l'association méthadone et autres substances est évoqué, et plus spécifiquement des benzodiazépines (plus fréquent chez les patients sous buprénorphine).

L'injection IV est le moyen le plus efficace d'augmenter le pouvoir des opiacés. L'injection IV et la prise concomitante de benzodiazépines sont retrouvés dans la moitié des cas de décès

Usage : cf. détournement d'usage.

Détournement (d'usage) :

*\*Chapitre 2, item « Informations recaptées du site de l'AFSSAPS » (p194)*

La publication des résultats d'une enquête est présentée : « 10 ans de détournement d'usage du Néo-Codion® entre 1992 et 2002 ». Il s'agit du détournement de Néo-Codion® à des fins de substitution sauvage par les usagers d'héroïne suivie de la diminution du détournement en raison de l'arrivée des TSO en 96. Le motif d'usage se modifie : initialement à visée substitutive, il s'inscrit ensuite dans un cadre d'une polyconsommation (recherche de sensations++). Il est précisé que malgré la diminution de sa consommation et la modification de son profil d'usage, la surveillance du médicament est poursuivie.

Usage détourné : cf. ci-dessus

Abus :

*\*Chapitre 1 « Quelques éléments pour une approche commune des addictions », item « Définition de l'abus/usage nocif.*

Définition de l'abus via le DSM IV ou l'usage nocif de la CIM 10. Cela concerne les substances psychoactives dans leur ensemble. Cette information, trop générale, ne peut être traitée dans notre étude.

*\*Chapitre 25, item « objectifs de l'évaluation de la pharmacodépendance » (p191)*

L'évaluation de la pharmacodépendance a pour but la surveillance des cas d'abus et de pharmacodépendance liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif, ainsi que tout médicament ou autres produits contenant un ou plusieurs effets psychoactifs à l'exclusion toutefois de l'alcool et du tabac ».

*\*Chapitre 27 « Epidémiologie des addictions en prisons », item « Prévalence de l'abus/dépendance : les drogues. » (p209)*

Informations déjà traitées.

### Polyconsommation :

*\*Chapitre 2 : Théories neurobiologiques de l'addiction (Michel LeMoal)  
« Complexité des voies d'entrées dans l'addiction » (p14)*

Les études épidémiologiques et cliniques convergent pour rappeler l'importance de la comorbidité, des polyconsommations et de l'association avec des déviances ou perturbations variées.

*\*Chapitre 6 « Facteurs de risque et de vulnérabilité (Laurent Karila, Michel Reynault), « modalités de consommation à risque » (p43)*

Les polyconsommations sont un facteur d'aggravation du risque d'intoxication pour toutes les substances psychoactives

*\*Chapitre 16 « Les voies de recherche en addictologie » sous partie « clinique des addictions » (p111)*

Le terme polyconsommation est simplement évoqué.

*\*Chapitre 93 « Polyconsommation »*

Les informations ont déjà été traitées via la recherche 1.

### Méthadone/ Buprénorphine :

*\*Chapitre 25 : « Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) : rôle dans l'abord pharmacologique et médical des dépendances et addictions. (Antoine Coquerel, Véronique Lelong-Boulouard), item « Plan de gestion des risques pour les médicaments de substitution » (p 197)*

Le « succès » de la mise en place des TSO, représenté à 80% par la BHD, depuis leur large usage en 1996, est contrebalancé par un nombre d'écueils non solutionnés dont le mésusage. Le problème de la solubilité et de la vitesse de dissolution en solution aqueuse de la buprénorphine est abordé.

*\*Chapitre 30 « Thérapeutiques de substitution en addictologie : concepts et principes généraux (Marc Auriacombe, Melina Fatséas) p223*

L'information fournie au patient va déterminer en partie l'usage qu'il va faire d'un médicament, indépendamment de la substance active et de sa forme galénique : la buprénorphine par voie sublinguale est thérapeutique, mais ne l'est plus, ou moins, si elle est détournée par voie veineuse.

*\*Chapitre 30, p 225 : « Thérapeutiques de substitution en addictologie : concepts et principes généraux » (M. Auriacombe, M. Fatséas)*

Est évoqué « le détournement ou mésusage de la codéine, des sulfates de morphine, de la buprénorphine, de la méthadone par voie veineuse, en association à d'autres psychotropes détournés (car la méthadone et la buprénorphine, même injectés, ne sont pas des euphorisants satisfaisants) » (idem recherche 1)

*\*Chapitre 87 : Psychopathologie de l'usage de drogues, grille sémiologique PHAIS, item « Recherche de l'apaisement type héroïne sur un traitement par méthadone ou par buprénorphine haut dosage » (p566)*

Le cas des usagers sous TSO qui interrompent plus ou moins régulièrement leur traitement, et consomment de l'héroïne afin d'obtenir une plage d'apaisement, est évoqué.

La problématique des variations récurrentes de dosages chez les patients sous méthadone est décrite. Le but de ces sujets est alors d'obtenir avec cet opiacé lent un effet semblable à celui qu'ils atteignaient avec l'héroïne. Cela n'est possible qu'avec des variations importantes de doses de méthadone (le risque de surdosage devient alors possible, bien que mineur si le traitement a été correctement initié et le patient bien informé). Le risque est plus important en cas d'injections IV de buprénorphine, associées à la consommation de benzodiazépines.

*\*Chapitre 90 « Psychostimulants et psychodysléptiques » J-Michel Delile, item « Toxicomanes aux opiacés sous TSO (méthadone ou subutex) » (p590)*

Est décrit le déplacement des usagers sous traitement vers une consommation plus ou moins régulière d'autres substances psychoactives dont les stimulants (cocaïne IV).

*\*Chapitre 95 : « Thérapeutiques de substitution aux opiacés : méthadone orale et buprénorphine sublinguale » p122*

Le mésusage est ici abordé comme forme d'inefficacité d'un traitement non suffisamment explicité au patient. En effet, un défaut de clarification des objectifs du traitement peut mener le patient, par déception de l'effet ressenti dès la première prise,

à s'engager dans la voie du détournement par la voie veineuse ou sniffée, ou de potentialiser l'effet euphorisant via l'association de BZD ou d'OH »

*\*Chapitre 95 « Thérapeutiques de substitution aux opiacés : méthadone orale et buprénorphine sublinguale » « Mauvaise utilisation de la buprénorphine : quelles significations et quelles conséquences ? » (M. Auriacombe et al)*

Ce chapitre traite de l'utilisation par voie veineuse ou nasale de la buprénorphine, du marché noir, de l'usage de rue. Pas d'informations disponibles sur les autres substances. Il est donc difficile de tirer des conclusions sur la réelle importance épidémiologique du phénomène, préoccupation pour l'ensemble des substances psychoactives dont les psychotropes.

La notion d'un phénomène raisonnablement attendu est évoquée compte tenu du marché noir des médicaments en France, et du mode d'utilisation habituel de la voie veineuse pour une partie importante de la population cible. La problématique est de déterminer si le phénomène existe au-delà de ce qu'il est raisonnable d'anticiper ?

Le détournement est peut être surestimé en raison du recrutement des patients dans les études (sous-représentation des patients qui vont bien)

Parmi les injecteurs réguliers de buprénorphine, celle-ci est l'opiacé majoritairement utilisé. Des études rapportent aussi une prévalence comparable d'injection IV chez les patients sous méthadone et buprénorphine, les premiers s'injectant plus d'héroïne ou cocaïne, et les second leur traitement.

*Système de monitoring mésusage (repérage, collecte de données) : données disponibles*

*\*Chapitre 25 : « Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) : rôle dans l'abord pharmacologique et médical des dépendances et addictions. (Antoine Coquerel, Véronique Lelong-Boulouard) :*

L'évaluation de la pharmacodépendance a pour objectif la surveillance des cas d'abus et de pharmacodépendance liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif, ainsi que tout médicament ou autre produit contenant un ou plusieurs effets psychoactifs à l'exclusion toutefois de l'alcool et le tabac.

Depuis le 31 mars 1999, il est obligatoire de déclarer et transmettre tous les cas de pharmacodépendance et d'abus à l'AFSSAPS. Cela concerne aussi les décès suspects en rapport avec une surdose ou un mésusage de médicaments, associé ou non à des psychotropes illégaux. Le dispositif national de l'évaluation de la pharmacodépendance s'appuie sur le réseau des CEIP (recueil et évaluation des cas) et participe à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie en coordination avec la MILDT.

Les CEIP sont des structures médicales du secteur public rattachées à l'AFSSAPS, réparties en dix centres interrégionaux, intégrés à des Centres hospitaliers universitaires, bien que leur mission s'étende sur tout le territoire, proche des CRPV (centre régionaux de pharmacovigilance).

La déclaration de pharmaco dépendance ou d'abus grave s'effectue au niveau interrégional dans l'un des dix CEIP, compétences décentralisées de l'AFSSAPS).

Les outils de recueil développés par les CEIP sont nombreux : les notifications spontanées (Nots), les ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible (OSIAP), les enquêtes d'observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse (OPPIDUM), les décès en rapport avec des médicaments ou des stupéfiants (DRAMES), le système d'identification national des toxiques et substances (SINTES), le système de recueil et d'analyse d'échantillon de drogues de synthèse, et composant du dispositif TREND (dispositif français d'observation en continu des tendances récentes et évaluation des nouvelles drogues)

c) Résultats recherche 1 et 2 : tableau de synthèse source 1

SOURCES	Traité d'addictologie. ( <i>Médecine-Sciences Flammarion, nov 2006</i> )
Définitions /	<p><u>1/Mauvaise utilisation de la buprénorphine</u> : utilisation par voie veineuse ou nasale, marché noir, usage de rue.</p> <p><u>2/Injection IV de codéine, sulfates de morphine, buprénorphine, méthadone par voie veineuse, en association à d'autres psychotropes détournés</u></p> <p><u>3/Injection IV BHD +/- associée à prise de benzodiazépines</u> (flunitrazépam (rohypnol) et clorazépate 50 (tranxène 50 remplacé par la forme 20mg)</p> <p><u>4/Association méthadone/ benzodiazépines (plus rare)</u></p> <p><u>5/Variations récurrentes de dosages chez les patients sous méthadone.</u></p> <p><u>6/Consommation plus ou moins régulières d'autres substances psychoactives dont les stimulants (cocaïne IV) chez les sujets sous TSO (? car cocaïne)</u></p> <p><u>7/Polyconsommation</u> : fait de consommer de façon régulière une ou plusieurs substances psychoactives</p> <p><u>8/L'usage concomitant</u> : association de plusieurs substances afin d'en tirer le maximum de bénéfice. 4 fonctions : maximalisation des effets (benzodiazépines potentialisant les opiacés) /équilibre des effets/maîtrise des effets négatifs afin de ne conserver que les effets positifs d'une ou plusieurs substances psychoactives (adoucir la descente en associant benzodiazépine et psychostimulant) / consommation festive à visée de stimulation, de « défonce », de modification de sensation (hallucinations).</p> <p><u>9/L'automédication</u> : intervient dans l'hypothèse où les troubles psychiques divers précèdent l'addiction. Le recours à des substances non (?)médicamenteuses est alors une tentative pour le sujet de s'équilibrer et d'atténuer ses souffrances.</p> <p><u>10/La toxicomanie médicamenteuse</u> : concerne les produits psychoactifs +++ : anxiolytiques+++ / hypnotiques++/ antidépresseurs et neuroleptiques. 3 catégories identifiées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- « toxicomanie de trafic chez un patient polytoxicomane » (codéinés, morphiniques, benzodiazépines, traitement de substitution détournés, psychostimulants, neuroleptiques.)</li> <li>- « toxicomanie secondaire chez un patient atteint d'une pathologie psychiatrique » (benzodiazépines, hypnotiques)</li> <li>- « toxicomanie sociale licite liée à une surconsommation culturelle et prescrite » (psychotropes++).</li> </ul>

	<p><u>11/Soumission chimique</u> : détournement d'usage de certains psychotropes à des fins délictueuses ou criminelles (vol, viol...),</p> <p><u>12/Détournement d'usage du Néo-Codion (étudié entre 1992 et 2002)</u></p>
Objet d'étude : Opiacés addictologie/ Opiacés Hors addictologie)	<p>-Addictologie : Buprénorphine /Méthadone</p> <p>-Hors Addictologie : codéine/ sulfate de morphine Néocodion</p>
Objet d'étude : Non opiacés	<p>-Benzodiazépines (anxiolytique, hypnotique)</p> <p>-Antidépresseurs</p> <p>-Neuroleptiques</p>
Norme / Seuil acceptable	<p>« Des usagers sous TSO interrompent plus ou moins régulièrement leur traitement pour consommer de l'héroïne afin d'obtenir une plage d'apaisement ». (Phases échec transitoire du sevrage considéré comme une étape du processus de guérison ?)</p> <p>« Le mésusage est un phénomène raisonnablement attendu, compte tenu du marché noir des médicaments en France, et du mode d'utilisation habituel de la voie veineuse pour une partie importante de la population cible. <u>Le phénomène est-il au-delà de ce qu'il est raisonnable d'attendre ?</u></p> <p>Le détournement est probablement surestimé en raison du recrutement des patients dans les études (sous-représentation des patients qui vont bien) »</p>
Système de monitoring (repérage, collecte données)	<p><b>CEIP</b> : recueil et analyse des cas= compétences décentralisées AFFSSAPS (10 centres interrégionaux, intégrés aux CHU et proches CRPV)</p> <p><b>But</b> : surveillance des cas d'abus et de pharmacodépendance liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif, ainsi que tout médicament ou autre produit contenant un ou plusieurs effets psychoactifs à l'exclusion toutefois de l'alcool et le tabac.</p> <p><b>Outils</b> : <i>Nots (notification spontanée) / OSIAP (ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible), OPPIDUM (observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse) / DRAMES (décès en rapport avec des médicaments ou des stupéfiants) / SINTES (système d'identification national des toxiques et substances), composant du dispositif TREND (dispositif français d'observation en continu des tendances récentes et évaluation des nouvelles drogues)</i></p> <p><i>Inconvénient : défaut de signalement et recueil données.</i></p>



Données épidémiologiques	<p><i>*TSO:</i> - 60% des patients sous BHD ont injecté au moins une fois leur traitement  - 10% détourne BHD de manière systématique. Le détournement méthadone plus rare (cadre de prescription stricte)</p> <p><i>*Benzodiazépines:</i> - impliquée dans la polyconsommation dans 27% des cas (centres de soins spécialisées)  - co-association benzodiazépines +injection IV BHD retrouvée dans la moitié des cas de décès (où la BHD est incriminée)</p> <p><i>*Toxicomanie sociale licite:</i> population féminine (ratio 2/1), âge moyen : 51 ans, niveau d'éducation élevé, facteurs endogènes (dépression, trouble du sommeil).</p> <p>Parmi les injecteurs réguliers de buprénorphine, celle-ci est l'opiacé majoritairement utilisé. Des études rapportent aussi une prévalence comparable d'injection IV chez les patients sous méthadone et buprénorphine, les premiers s'injectant de l'héroïne ou de la cocaïne, les seconds leur traitement.</p>
Impact (mésusage)	<p>-Chez les patients traités par méthadone, les cas d'overdose sont presque toujours dus à des associations à d'autres produits.  -Risque d'intoxications aiguës dans le cas d'usage concomitant</p> <p><i>* Toxicomanie sociale licite:</i> Les toxicomanies médicamenteuses échappent aux conséquences qui surviennent habituellement dans le champ des addictions (absence de souffrance).</p>
Intentionnalité du patient	<p><i>*Injection IV buprénorphine, méthadone, codéine, sulfate de morphine, associées à psychotropes: recherche hédonique</i> car la méthadone et la buprénorphine, même injectés, ne sont pas des euphorisants satisfaisants.</p> <p><i>*détournement méthadone pour</i> apaiser les effets stimulants et anxiogènes de la cocaïne.  -mésusage néocodion : visée initialement substitutive puis polyconsommation (après 1996) : recherche de sensations++</p> <p><i>* Toxicomanie sociale licite :</i> effets recherchés du médicament détourné, doses utilisées, modalités d'administration sans rapport avec les indications thérapeutiques, mais en lien direct avec les représentations du produit par le sujet (rôle « magique » dispensateur de bien être). La confiance accordée à la médecine renforce la banalisation de la consommation. La familiarité du patient à sa consommation l'empêchant de discerner les signes de la dépendance.  Le produit intervient pour favoriser l'adaptation à la norme sociale : principe de la dépendance normative.</p>

	<p><i>*Injection IV BHD +/- associée à prise de benzodiazépines</i> : recherche d'un effet hédonique, « shoot »</p> <p><i>*Détournement d'usage de la codéine (1992 - 2002).</i> Détournement à des fins de substitution sauvage par les usagers d'héroïne puis s'inscrit des 96 (généralisation des TSO) dans un cadre de polyconsommation (recherche de sensations++).</p> <p><i>-Variations récurrentes de dosages chez les patients sous méthadone</i> : Le but est alors d'obtenir avec cet opiacé lent un effet semblable à celui de l'héroïne. Cela n'est possible qu'avec des variations importantes de doses de méthadone (le risque de surdosage est évoqué bien que minoré si le traitement a été correctement initié et le patient bien informé.</p>
Intentionnalité prescripteur	<p><i>* Toxicomanie sociale licite</i> : Maintien de la légitimité de la prescription initiale de psychotropes, via des motifs potentiellement acceptés par le médecin.</p>
Facteurs déterminant le mésusage	<p>. Le cadre souple de prescription de la buprénorphine est décrit comme un facteur causal de son détournement Le problème de la solubilité et de la vitesse de dissolution en solution aqueuse de la buprénorphine est abordé.</p> <p>L'information fournie au patient va déterminer en partie l'usage qu'il va faire d'un médicament, indépendamment de la substance active et de sa forme galénique (la buprénorphine par voie sublinguale est thérapeutique, mais ne l'est plus, ou moins, si elle est détournée par voie veineuse).</p> <p>En effet, un défaut de clarification des objectifs du traitement peut mener, par déception de l'effet ressenti dès la première prise, le patient à s'engager dans la voie du détournement par la voie veineuse ou sniffée, ou de potentialiser l'effet euphorisant via l'association de BZD ou d'OH ». Le mésusage est ici abordé comme <u>forme d'inefficacité d'un traitement non suffisamment explicité au patient.</u></p> <p><i>* Toxicomanie sociale licite</i> : La confiance que le patient accorde à la médecine renforce la banalisation de la consommation. La familiarité du patient à sa consommation l'empêche de discerner les signes de la dépendance. Existence de représentations agissantes : les productions inconscientes infiltrent le geste de prescrire et la prescription condense différents niveaux d'intentionnalité.</p>

ii. Source 2 : « ABREGES Addictologie »

a) Résultats recherche 1 : données analytiques descriptives

Mésusage :

*\*Chapitre 2 « Conduites addictives », module 12 « Opiacés : épidémiologie, étiologie et clinique », sous partie « Méusage des traitements » (M Fatséas, M Auriacombe) (p194).*

« L'usage détournée de buprénorphine » est alors défini par son utilisation par voie veineuse ou nasale, le marché noir et l'usage de rue.

Cet usage présente des caractéristiques :

- « Il semble être directement lié à la forte disponibilité du traitement »,
- « Il concerne essentiellement des populations marginalisées consultant plusieurs prescripteurs »
- « Il pourrait concerner 11% des patients traités en ambulatoire si l'on considère l'usage intraveineux »
- « Il serait favorisé par un dosage insuffisant de buprénorphine ».

Usage problématique :

*\*Chapitre 2 « Conduites addictives », module 12 « Opiacés : épidémiologie, étiologie et clinique », sous partie « Prévalence des patients pris en charge pour un usage problématique d'opiacés » (M Fatséas, M Auriacombe) (p186)*

Il s'agit ici de l'usage problématique d'opiacés conduisant à une prise en charge thérapeutique par les traitements pharmacologiques de la dépendance aux opiacés (méthadone et buprénorphine). Il n'est donc pas ici question du détournement médicamenteux, mais de la dépendance aux opiacés. Cela n'est donc pas l'objet de notre étude.

Détournement : terme « cible » non retrouvé dans la table des matières

Usage détourné : terme « cible » non retrouvé dans la table des matières

Abus : Ce terme est retrouvé à deux reprises dans la table des matières. Nous n'évoquons pas la première concernant des substances non médicamenteuses.

*\*Chapitre 2 « Conduites addictives », module 12 « Opiacés : épidémiologie, étiologie et clinique », sous partie « Substitution opiacées /Abus de médicaments psychotropes » (p 207).*

L'usage abusif de benzodiazépines, parfois couplé avec l'alcool chez les patients traités par MSO est développé. Il ne concerne qu'une minorité de patients en grave difficulté. Les règles de bonne pratique concernant la prescription de ces molécules, souvent nécessaires chez ces sujets troubles anxieux, du sommeil...) est rappelé.

#### Mauvaise utilisation :

*Chapitre 2 « Conduites addictives », module 12 « Opiacés : épidémiologie, étiologie et clinique », sous partie « Substitution opiacées / mauvaises utilisations des MSO » (p207)(13)*

Les différentes formes de mésusage de la BHD sont ici décrites : injection intraveineux et sniff, l'usage concomitant et abusif de benzodiazépines, d'alcool, ou d'autres substances, l'augmentation des doses, les prises fractionnées dans la journée, les chevauchements répétés avec surdose possible, la marche noire et son trafic. La distinction entre le trafic, et les mauvaises utilisations des MSO qui s'inscrivent dans les difficultés de parcours des patients est mise en exergue.

#### Polyconsommation :

*\*Chapitre 24 « Les polyconsommations : recommandations de la Haute Autorité de Santé » (M.Marinescu)*

Usage régulier et concomitant de plusieurs substances psychoactives, insiste sur le repérage systématique par les intervenants de première ligne, sans l'attente d'une demande de soins (ASI, addiction severity index : entretien standardisé) et sensibilise sur le caractère pathologique de la consommation et ses risques ; Associations les plus courantes : tabac/alcool, alcool/tabac/cannabis et alcool/médicaments

#### Automédication

*\*Chapitre 1 « Généralités », sous partie Epidémiologie (p13)*

L'hypothèse d'une automédication de symptômes psychotiques par l'usage de produits est avancée. Seules les substances non médicamenteuses sont décrites. Cependant la consommation de médicaments psychotropes est toutefois reportée dans un tableau précisant le nombre d'usagers (6 millions) et de décès en rapport.

#### Toxicomanie médicamenteuse

Pas de résultats

Méthadone/ Buprénorphine

Pas de résultats

b) Résultats recherche 2 : données analytiques descriptives

*Aucun des termes cibles (mésusage, usage problématique, détournement, usage détourné, abus, mauvaise utilisation, polyconsommation, automédication, toxicomanie médicamenteuse) ne sont retrouvés dans l'index.*

Méthadone :

*Pas de résultat*

Buprénorphine :

*Différents types de mauvaises utilisations sont apparus :(13)*

- injection IV de buprénorphine (1 usager sur 5 de BHD)*
  - mésusage par voie nasale*
  - cas de primodépendance aux MSO*
  - marché parallèle de MSO (subutex++). Le trafic est dû à un faible pourcentage de patients (moins de 5% des consommateurs utilisent 25% des quantités remboursées)*
- Des cas de décès par surdose de méthadone ou par potentialisation buprénorphine-benzodiazépines sont décrits*

c) Résultats recherche 1 et 2 : Tableau de synthèse source 2

<b>SOURCES</b>	<b><i>ABREGES Addictologie. (édition Masson, nov 2008)</i></b>
Définition / mésusage du Formes mésusage	<p><u>1/Usage détournée de buprénorphine</u> : utilisation buprénorphine par voie veineuse /nasale/ le marché noir et l'usage de rue</p> <p><u>2/ l'usage concomitant et abusif de benzodiazépines, alcool, ou autres substances chez les patients sous MSO</u></p> <p><u>3/l'augmentation des doses TSO, les prises fractionnées dans la journée, les chevauchements répétés avec surdose possible</u></p> <p><u>4/Polyconsommation</u> : usage régulier et concomitant de plusieurs substances psychoactives, dont le repérage systématique par les intervenants de première ligne doit être réalisé sans l'attente d'une demande de soins (Addiction Severity Index : entretien standardisé)</p> <p><u>5/ Automédication</u> : automédication de symptômes psychotiques par l'usage de produits non médicamenteux +++ et médicamenteux (psychotropes++)</p> <p><u>6/ Mauvaise utilisation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Injection IV de buprénorphine</li> <li>-Mésusage par voie nasale</li> <li>-cas de primodépendance aux MSO</li> <li>-marché parallèle de MSO (subutex)</li> </ul>
Objet d'étude : opiacés (addictologie/ Hors addictologie)	<u>1/Usage détournée de buprénorphine</u> : BHD
Objet d'étude : Non opiacés	<u>2/ l'usage concomitant et abusif de benzodiazépines, alcool, ou autres substances chez les patients sous MSO : benzodiazépines</u>
Norme / Seuil acceptable	Distinction entre le trafic, et les mauvaises utilisations des MSO qui s'inscrivent dans les difficultés de parcours des patients
Système de monitoring (repérage, collecte de données)	Non décrit
Données	<u>1/Usage détournée de buprénorphine</u>

épidémiologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- populations marginalisées consultant plusieurs prescripteurs</li> <li>- 11% des patients traités en ambulatoire (usage IV)</li> </ul> <p><i>-2/ l'usage concomitant et abusif de benzodiazépines (+/- alcool) chez les patients sous MSO :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-minorité de patients en grave difficulté</li> </ul> <p><i>6/ Mauvaise utilisation :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Injection IV de buprénorphine (1 usager sur 5 de BHD)</li> <li>- Le trafic de TSO (subutex++) est dû à un faible pourcentage de patients (moins de 5% des consommateurs utilisent 25% des quantités remboursées)</li> </ul>
Impact mésusage	<i>Des cas de décès par surdose de méthadone ou par potentialisation buprénorphine-benzodiazépines sont décrits.</i>
Intentionnalité sujet	<i>1/Usage détournée de buprénorphine : réponse à un dosage insuffisant BHD</i>
Intentionnalité prescripteur	Non décrit
Facteurs déterminant le mésusage	<i>1/Usage détournée de buprénorphine : « Il semble être directement lié à la forte disponibilité du traitement »</i>

iii. Source 3 : « 2ième édition du Book des ECN » (6)

a) Résultats recherche 1 : données analytiques descriptives

*Seul le terme « cible » automédication est retrouvé :*

#### Automédication

**\* Item 1.11.172** (Ière partie, modules transdisciplinaires, Module11 « Synthèse clinique et thérapeutique », item 172 « automédication ») (14)

« Utilisation, hors prescription médicale, par des personnes pour elles-mêmes ou pour leurs proches et de leur propre initiative, de médicaments considérés comme tels et ayant reçu l'AMM, avec la possibilité d'assistance et de conseils de la part des pharmaciens ». L'automédication est donc le fait pour un non médecin, d'utiliser hors prescription médicale, une substance médicamenteuse.

Les classes thérapeutiques majoritairement concernées sont: antalgiques (50%), antipyrétiques, médicaments des maux de gorge et états grippaux, antitussifs, somnifères, anxiolytiques, pansements gastriques et laxatifs, antiasthéniques (vitamines, psychostimulants). Il s'agit des médicaments pouvant être vendus sans ordonnance ou provenant de la pharmacie personnelle (reliquats de prescription médicale).

Les opiaces ne sont pas mentionnés

b) Résultats recherche 2 : données analytiques descriptives

Aucun index ne figure dans l'ouvrage.

c) Résultats recherche 3 : données analytiques descriptives

*Lecture de l'item 1.3.45 dédié à l'addictologie : « Addictions et conduites dopantes : épidémiologie, prévention, dépistage. Morbidité, comorbidité et complications. Prise en charge, traitements substitutif et sevrage : alcool, tabac, psychoactifs et substances illicites. ».*

-Mésusage :

*\* Chapitre III : « complications » de l'item consacré aux opiacés: « Addiction et conduites dopantes : opiacés » (p32) (15)*

Le mésusage y est décrit comme une complication de la dépendance aux opiacés en ces termes : « Mésusage (utilisation détournée) de traitements antalgiques à base d'opiacés (buprénorphine, codéine) ou de traitements de substitution aux opiacés (buprénorphine haut dosage, chlorhydrate de méthadone) ».

Le mésusage s'applique ici non exclusivement à la BHD, mais à l'ensemble des traitements substitutifs opiacés, ainsi qu'aux opiacés analgésiques.

-Usage problématique :

Le terme cible n'est pas retrouvé après lecture de l'item 1.3.45

-Détournement :

Le terme cible n'est pas retrouvé après lecture de l'item 1.3.45

-Usage détourné :

Le terme cible n'est pas retrouvé après lecture de l'item 1.3.45



-Abus :

*\*Chapitre III : « complications » de l'item consacré aux opiacés : « Addiction et conduites dopantes : opiacés » (p32).*

L'abus est ici reporté à l'usage des opiacés qui définit les sujets dépendants : « *Abus et dépendance d'installation plus ou moins rapide selon les patients* ». Cela ne correspond donc pas à l'objet de notre étude.

*\* P 30 : Une recommandations citée reprend le terme cible : « Abus, dépendance et polyconsommations : stratégies de soins (HAS, 2007).*

Ce document met l'accent sur le repérage des polyconsommations problématiques, préconise une démarche d'évaluation via l'utilisation d'un entretien standardisé (Addiction Severity Index) et détaille les modalités de la prise en charge thérapeutique. La pratique du mésusage n'y est pas détaillée.

-Mauvaise utilisation :

*\*P30 reprend l'expression cible : « Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés (HAS 2004).*

Il s'agit de recommandations pour la pratique clinique, justifiées par l'absence de consensus sur les pratiques à adopter pour lutter contre ces mauvaises utilisations.

Ce document précise la définition et les facteurs déterminants une mauvaise utilisation :

- L'utilisation est dite mauvaise lorsqu'elle n'est pas conforme avec les règles de bon usage définies par l'AMM et figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). La mauvaise utilisation est particulièrement visible pour la buprénorphine, mais existe aussi pour la méthadone. Les facteurs de mauvaise utilisation des MSO sont variés et souvent imbriqués.

Dans un souci de clarté, les facteurs suivants peuvent être distingués :

- facteurs liés aux médecins prescripteurs, concernant notamment le choix du cadre de soins (CSST, ES ou médecine de ville) et du MSO, et le respect des modalités de prescription (indication en cas de pharmacodépendance aux opiacés, posologie, durée de prescription, etc.) ;
- facteurs liés aux pharmaciens, concernant les modalités de dispensation des MSO
- facteurs liés aux personnes dépendantes des opiacés (motivation pour débiter et suivre le traitement, mauvaise observance du traitement, co-consommations, existence de comorbidités psychiatriques et/ou somatiques, facteurs sociaux, etc.). Ils soulignent

la nécessité de l'évaluation préalable de la personne dépendante des opiacés par le médecin prescripteur. Cette évaluation initiale doit être répétée régulièrement

- facteurs liés à l'offre et l'organisation des soins (présence ou non d'un CSST à proximité, isolement ou non du médecin prescripteur, etc.)
- facteurs liés à la qualité de l'alliance thérapeutique (personnalisation du projet thérapeutique et des objectifs de soins partagés)
- facteurs liés aux médecins-conseils des caisses d'assurance maladie (nombre de contrôles, retour d'information vers les médecins prescripteurs, etc.)
- facteurs liés à la formation, initiale et continue, adaptée aux différents intervenants du champ des addictions.

-Polyconsommation :

idem abus

\*P30 : « Abus, dépendance et polyconsommations : stratégies de soins (HAS, 2007)

-Automédication

Pas de résultats

Toxicomanie médicamenteuse :

Pas de résultats

d) Résultats recherche 1, 2 et 3 : tableau de synthèse source 3

<b>SOURCES</b>	<b>2<sup>ème</sup> édition du Book des ECN. (la revue du praticien, édition 2013)</b>
Définition mésusage / Formes du mésusage	<p><u>1/ Mésusage :</u> -complication de la dépendance aux opiacés -utilisation détournée de traitements antalgiques à base d'opiacés (buprénorphine, codéine) ou de traitements de substitution aux opiacés. (buprénorphine haut dosage, chlorhydrate de méthadone)</p> <p><u>2/ Automédication</u> -Utilisation, hors prescription médicale, par des personnes pour elles-mêmes ou pour leurs proches et de leur propre initiative, de médicaments considérés comme tels et ayant reçu l'AMM, avec la possibilité d'assistance et de conseils de la part des pharmaciens ». L'automédication est donc le fait pour un non médecin, d'utiliser hors prescription médicale, une substance médicamenteuse. Les classes thérapeutiques majoritairement concernées sont : antalgiques (50%), antipyrétiques, médicaments des maux de gorge et états grippaux, antitussifs, somnifères, anxiolytiques, pansements gastriques et laxatifs, antiasthéniques (vitamines, psychostimulants). Vendus sans ordonnance ou reliquats de prescription médicale. Les opiaces ne sont pas mentionnés</p> <p><u>3/ Mauvaise utilisation :</u> non conforme aux règles de bon usage définies par l'AMM et figurant dans le RCP.</p>
Objet d'étude : opiacés (addictologie/ Hors addictologie)	Buprénorphine/Codéine  TSO (BHD ++, méthadone)
Objet d'étude : Non opiacés	
Norme / Seuil acceptable	
Système de monitoring (repérage, collecte données)	Recommandations pour la pratique clinique : « Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés (HAS 2004) »  Repérage des polyconsommations problématiques via l'utilisation d'un entretien standardisé (Index Severity Index).
Données	<u>3/ Mauvaise utilisation :</u> concerne la buprénorphine, mais existe aussi pour

épidémiologiques	la méthadone.
Impact mésusage	
Intentionnalité sujet	
Intentionnalité prescripteur	
Facteurs déterminant le mésusage	<p><u>3/ Mauvaise utilisation</u> : Les facteurs de mauvaise utilisation des MSO sont variés et souvent imbriqués.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- facteurs liés aux médecins prescripteurs, concernant notamment le choix du cadre de soins (CSST, ES ou médecine de ville) et du MSO, et le respect des modalités de prescription (indication en cas de pharmacodépendance aux opiacés, posologie, durée de prescription, etc.) ;</li> <li>- facteurs liés aux pharmaciens, concernant les modalités de dispensation des MSO</li> <li>- facteurs liés aux personnes dépendantes des opiacés (motivation pour débuter et suivre le traitement, mauvaise observance du traitement, co-consommations, existence de comorbidités psychiatriques et/ou somatiques, facteurs sociaux, etc.).</li> <li>- facteurs liés à l'offre et l'organisation des soins (présence ou non d'un CSST à proximité, isolement ou non du médecin prescripteur, etc.) ;</li> <li>- facteurs liés à la qualité de l'alliance thérapeutique (personnalisation du projet thérapeutique et des objectifs de soins partagés) ;</li> <li>- facteurs liés aux médecins-conseils des caisses d'assurance maladie (nombre de contrôles, retour d'information vers les médecins prescripteurs, etc.) ;</li> <li>- facteurs liés à la formation, initiale et continue, adaptée aux différents intervenants du champ des addictions.</li> </ul> <p><u>3/ Mauvaise utilisation</u> : Les facteurs de mauvaise utilisation des MSO sont variés et souvent imbriqués</p>

iv. Source 4 : Site internet de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament)(9)

a) Résultats recherche 1 (barre de recherche de l'interface d'accueil équivalent table des matières) : données analytiques descriptives

Mésusage :

Après emploi du mot clé : « mésusage » : on obtient 515 résultats (publications mise en ligne du 19/03/08 au 10/03/15).

- Parmi ces publications, nous recherchons les documents de synthèse (échantillon 1). Nous sélectionnons donc les rubriques suivantes (via le filtre accessible à gauche de l'écran : « colonne rubrique ») : Recommandations, médicaments (12 publications) /

Rapports Synthèses, médicaments (9 publications) / Rapports Synthèses -Rapports publics d'évaluation (1 publications).

- 22 publications sont alors extraites pour analyse. Les résultats sont donnés, après lecture complète et recherche de tous les termes clés pour chaque publication.

Résultats :

\* Filtre : Recommandations, médicaments (12 publications) :

1/ « Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage (BHD »), AFSSAPS 2011.

La notion de mésusage n'est pas développée.

2/ « Prise en charge des abcès locaux et des adénopathies consécutifs à la vaccination BCG », AFSSAPS décembre 2007 (16)

Le mésusage consiste ici en une erreur dans la technique d'injection, un lieu d'administration non recommandé etc.... Afin de réduire ce taux de mésusage, l'AFSSAPS a mis en œuvre un plan national de gestion des risques dès avril 2006.

3/ « Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. »

Le mésusage est décrit lors du « non-respect du contrat d'objectifs et de moyens entre le prescripteur et le patient (non-respect de la prescription, mésusage, abus répétés) ». Les cas graves d'abus et de pharmacodépendance sont transmises aux CEIP (Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance), et les observations d'effets indésirables graves ou inattendus aux CRPV (Centres régionaux de Pharmacovigilance). »

4/ « Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage », mise au point AFFSSAPS octobre 2011 (17)

« Une stabilisation non obtenue avec 16 mg, *un mauvais usage*, une comorbidité psychiatrique ou des difficultés sociales peuvent justifier une réévaluation de la prise en charge du patient (traitement des comorbidités, changement de molécule, etc.) ». L'avis d'un addictologue est alors recommandé.

Les utilisations de la BHD en dehors du cadre de l'AMM sont précisées :

- L'usage abusif avec recherche d'effets psychotropes
- Le recours à une voie d'administration autre que la voie sublinguale : voie nasale (« sniff »), fumée, injection par voie intraveineuse... ;
- La primodépendance
- L'auto-substitution, en dehors d'un protocole médical, avec de forts risques d'entretien voire d'aggravation du problème.

5/ « Arrêt des hypnotiques. Conduite à tenir dans le contexte du retrait du Noctran® et de la Mépronizine®. »

Le mésusage pour ces deux molécules concerne généralement le non-respect de la durée de traitement et de la posologie recommandée. Celui-ci persiste, notamment au sein de la population âgée, malgré les mesures de minimisation des risques mise en place.

6/ « Mise au point Médicaments et conduite automobile Actualisation – Mars 2009 »

Le terme mésusage est cité brièvement.

7,8/ « Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique. Argumentaire » publié le 14/06/10, 07/09/2010 et plus récemment le 07/09/2012

9/ Traitements médicamenteux de la spasticité - Recommandations de bonne pratique/argumentaire(15/09/2009)

Le problème du mésusage et le risque de diffusion de la toxine sont brièvement évoqués.

Risques et précautions d'emploi liés à l'utilisation des gaz à usage médical - Mise au point (16/07/2012)

Un mésusage dans ce contexte peut donner lieu à la survenue d'abus et de dépendance. A défaut de matériel spécifique d'évacuation des gaz, une aération régulière des locaux est requise.

\* Filtre : Rapports synthèse médicaments (9 publications)

1/ « Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France. Rapport (17/07/2013) »(18)

Le mésusage du méthylphénidate (en dehors des recommandations de l'autorisation de mise sur le marché) peut favoriser la survenue d'effets indésirables cardiovasculaires, d'une accoutumance et d'une dépendance psychique, associées à des troubles comportementaux. La restriction des conditions de prescription et de délivrance du

méthylphénidate mise en place en France a permis de limiter les pratiques de mésusage et d'usage détourné.

*Le mésusage* est une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit en rapport avec la dose autorisée ou prescrite, la voie d'administration, les indications, ou non conforme aux termes de l'AMM ou de l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques (Article R5121-152 modifié par Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5).

- *L'usage détourné* d'un médicament est l'utilisation d'un médicament à des fins récréatives, frauduleuses ou lucratives (revente), délictuelles ou criminelles (soumission chimique) (glossaire ANSM 2011). –

*L'abus* est un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R. 5121-150 (couverts par la pharmacovigilance), accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives (Article R5121-152 modifié par Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5).

2/ « Facteurs associés à une fuite aortique et /ou mitrale de grade supérieur ou égal à 1 chez les patients exposés au benfluorex ».

Cette publication, travail de mémoire de master 2 de Santé publique (David Koenig) publié par l'ANSM le 05/08/2011, ne peut être retenue comme source de synthèse. Pour mémoire, ce travail rapporte une mauvaise indication de prescription (hors AMM) du traitement par benfluorex (surpoids isolé) pour 53% des patients.

3/ « Les anticoagulants en France en 2012. Etat des lieux et surveillance. Rapport thématique (26/07/2012) , repris le 22/04/2014 (19)

Le risque potentiel de mésusage des anticoagulants récemment commercialisés est évoqué. Plusieurs raisons à cela : leur nouveauté, les dosages différents en fonction des indications en traitement prophylactique ou curatif, l'absence de...

5/ « Evaluation des risques liés à l'utilisation de produits de santé à des fins d'amaigrissement. Rapport d'expertise (17/07/2012) »

Certains médicaments n'ayant pas d'indication dans le traitement du surpoids ou de l'obésité, le plus souvent soumis à prescription médicale, et ayant des effets secondaires font l'objet d'un usage détourné en raison de leurs effets indirects sur le poids (activité diurétique, métabolique, laxative, action sur la satiété)

Leurs effets sur le poids sont parfois vantés dans le cadre de réseaux sociaux. Dans certains cas leur usage détourné a fait l'objet d'un signalement à l'ANSM par des médecins, des inspecteurs, des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP), des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ou des centres antipoison (CAP), ou a été identifié lors d'enquêtes spéciales, notamment lors de l'enquête réalisée par l'ANSM en 2006-2007 sur les pratiques de préparations

magistrales. D'autres encore ont été signalés par les experts consultés. Ces médicaments sont le plus souvent soumis à prescription médicale.

La mise à disposition d'une spécialité non soumise à prescription médicale a favorisé un mésusage dans des populations pour lesquelles il n'est pas indiqué (non-respect de l'IMC  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> ou des contre-indications) qui a augmenté de 17 % au cours du printemps 2009 à environ 36 % au cours du printemps 2010, ce malgré la mise en place de mesures de minimisation du risque. Elle peut également favoriser les démarches de perte de poids en dehors d'un encadrement médical.

L'accent est posé sur les médicaments autorisés dans une autre indication thérapeutique et détournés ou acquis via internet sans prescription médicale (laxatifs et diurétiques disponibles dans ordonnance).

#### 6/ Lévothyroxine : état des lieux de l'utilisation en France. Rapport (19/11/2013)

L'ANSM a exploré l'éventualité d'un mésusage de la lévothyroxine dans le cadre de régimes amaigrissants. Ces pratiques semblent toutefois marginales, et la base nationale de pharmacovigilance n'a pas mis en évidence d'effets indésirables dans le cadre d'une utilisation hors AMM. Par ailleurs, pas de cas de thyrotoxicose déclaré par les experts interrogés.

#### 7/ Conditions de retrait du marché des spécialités contenant de la cérvastatine le 08/08/01 et obligations de pharmacovigilance (01/07/2008)

La notion de mésusage est brièvement citée (non développée).

#### 8/ Etat des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France. Rapport (20)

De nombreuses informations sur le mésusage des benzodiazépines sont ici présentes :

Le flunitrazépam et le clonazépam sont les molécules qui impliquent le plus de souffrance à l'arrêt et qui sont consommées à des doses plus de deux fois supérieures à l'AMM.

Les benzodiazépines sont également les molécules les plus fréquemment impliquées dans les cas de soumission chimique (utilisation criminelle) : en particulier le clonazépam, le zolpidem et le bromazépam.

La consommation des benzodiazépines peut être particulièrement problématique chez le sujet âgé : risques de chute (plus important chez les femmes), perturbation de la mémoire, surdosage et effets indésirables (par accumulation).



Les benzodiazépines accroissent également le risque d'accidents de la route et ce, d'une façon hautement significative. Environ 1,03 % des accidents de la route survenant en France leurs seraient imputable.

Le risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné est spécifiquement surveillé par le réseau français d'addictovigilance, notamment par le biais d'enquêtes spécifiques réalisées dans les centres de soins aux toxicomanes.

9/ Les médicaments génériques, des médicaments à part entière. Rapport ANSM (14/12/2012)

Filtre : Rapports Synthèses. Rapports publics d'évaluation (1 publication)

1/ « Méthadone- plan de gestion des risques (23/06/2008)

Parmi les trois principaux risques à craindre en rapport avec le potentiel léthal de la méthadone utilisée hors cadre AMM, est cité le mésusage, dont l'injection de la forme gélule. Les deux autres risques cités sont : l'absorption accidentelle par un enfant pouvant conduire à son décès et la diffusion de la forme gélule sur le marché parallèle (trafic), pouvant avoir comme conséquence un accroissement du risque de surdose, notamment chez les sujets naïfs aux opiacés,

b) Résultats recherche 2 (glossaire équivalent index) : données analytiques descriptives

Les termes *Mésusage, usage problématique, détournement, usage détourné et mauvaise utilisation, polyconsommation, automédication et toxicomanie médicamenteuse* ne sont pas retrouvés dans le glossaire disponible sur le site de l'agence.

Abus :

L'abus est l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique (article R.5219-1). Donnée trop générale non exploitable pour notre étude.

c) Résultats recherche 1 et 2 : tableau de synthèse source 4

SOURCES	Site internet ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament)
Objet d'étude : opiacés (addictologie/ Hors addictologie)	2/ : <i>opioïdes forts (douleurs chroniques non cancéreuses) / hors addictologie</i>
Objet d'étude : Non opiacés	3/ <i>vaccination BCG</i> », (AFFSSAPS décembre 2007.) : vaccin BCG
Définition mésusage / Formes du mésusage	<p><u>1/ mésusage TSO :</u></p> <p>Mésusage BHD (utilisation hors cadre AMM) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- usage abusif avec recherche d'effets psychotropes</li> <li>- recours à une voie d'administration autre que la voie sublinguale : voie nasale (« sniff »), fumée, injection par voie intraveineuse... ;</li> <li>- la primodépendance</li> <li>- l'auto-substitution, en dehors d'un protocole médical, avec de forts risques d'entretien voire d'aggravation du problème.</li> </ul> <p>Mésusage méthadone (utilisation hors cadre AMM) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- injection de la forme gélule.</li> <li>- absorption accidentelle par un enfant pouvant conduire à son décès</li> <li>- diffusion de la forme gélule sur le marché parallèle (trafic), pouvant avoir comme conséquence un accroissement du risque de surdose, notamment chez les sujets naïfs aux opiacés,</li> </ul> <p><u>2/ mésusage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses :</u> non-respect du contrat d'objectifs et de moyens entre le prescripteur et le patient (non-respect de la prescription, mésusage, abus répétés...).</p> <p><u>3/ vaccination BCG</u> », (AFFSSAPS décembre 2007.)</p> <p>Le mésusage = erreur dans la technique d'injection, un lieu d'administration non recommandé (plan national de gestion des risques dès avril 2006)</p> <p><u>4/Mésusage des hypnotiques (Noctran® et de la Mépronizine®) :</u> non-respect de la durée de traitement et de la posologie recommandée (persiste au sein de la population âgée ++)</p> <p><u>5/ Mésusage du méthylphénidate :</u></p> <p>Utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit en rapport avec la dose autorisée ou prescrite, la voie d'administration, les indications, ou non conforme aux termes de l'AMM ou de l'enregistrement</p>

ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques (Article R5121-152 modifié par Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5).

- L'usage détourné d'un médicament est l'utilisation d'un médicament à des fins récréatives, frauduleuses ou lucratives (revente), délictuelles ou criminelles (soumission chimique) (glossaire ANSM 2011).

L'abus est un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R. 5121-150 (couverts par la pharmacovigilance), accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives (Article R5121-152 modifié par Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5).

#### 6/ Mésusage des anticoagulants en France (en 2012).

Risque potentiel de mésusage des anticoagulants en raisons de leur nouveauté, des dosages différents en fonction des indications en traitement prophylactique ou curatif...

#### 7/ Usage détourné de produits de santé à des fins d'amaigrissement (17/07/2012) :

Détournement de médicaments n'ayant pas d'indication dans le traitement du surpoids ou de l'obésité en raison de leurs effets indirects sur le poids (activité diurétique, métabolique, laxative, action sur la satiété...)

#### 8/ Mésusage Lévothyroxine : état des lieux de l'utilisation en France. Rapport (19/11/2013)

Mésusage marginal de la lévothyroxine dans le cadre de régimes amaigrissants. Et la base nationale de pharmacovigilance n'a pas mis en évidence d'effets indésirables dans le cadre d'une utilisation hors AMM. Par ailleurs, pas de cas de thyrotoxicose déclaré par les experts interrogés.

#### 9/ Mésusage des benzodiazépines (état des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France. Rapport)

Le flunitrazépam et le clonazépam : 2 molécules qui impliquent le plus de souffrance à l'arrêt et qui sont consommées à des doses plus de deux fois supérieures à l'AMM. Les benzodiazépines sont également les molécules les plus fréquemment impliquées dans les cas de soumission chimique (utilisation criminelle) : en particulier le clonazépam, le zolpidem et le bromazépam.

- mésusage : « Utilisation non conforme aux conditions d'utilisation

		recommandées du produit de santé. »  - usage détourné : « utilisation d'un médicament à des fins récréatives, frauduleuses ou lucratives (revente), délictuelles ou criminelles (soumission chimique) ».  - abus : « utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives ou non, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique »
Norme / Seuil acceptable		
Système de monitoring (repérage, collecte de données)	de  de	<p><u>2/ opioïdes forts</u> dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses : Les cas graves d'abus et de pharmacodépendance sont transmises aux CEIP (Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance), et les observations d'effets indésirables graves ou inattendus aux CRPV (Centres régionaux de Pharmacovigilance). »</p> <p><u>7/ Usage détourné de produits de santé à des fins d'amaigrissement :</u>  Signalement à l'ANSM par des médecins, des inspecteurs, des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP), des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ou des centres antipoison (CAP), ou mésusages identifiés lors d'enquêtes spéciales (ANSM en 2006-2007) sur les pratiques de préparations magistrales.</p> <p><u>9/ Mésusage des benzodiazépines (état des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France. Rapport)</u> Le risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné est spécifiquement surveillé par le réseau français d'addictovigilance, notamment par le biais d'enquêtes spécifiques réalisées dans les centres de soins aux toxicomanes.</p> <p>- L'abus de médicament ne contenant pas de substance psychoactive doit faire l'objet d'une déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance. - L'abus de substances psychoactives doit faire l'objet d'une déclaration auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance.</p>
Données épidémiologiques		<p><u>7/ Usage détourné de produits de santé à des fins d'amaigrissement :</u> La mise à disposition d'une spécialité non soumise à prescription médicale a favorisé un mésusage dans des populations pour lesquelles il n'est pas indiqué (non-respect de l'IMC <math>\geq 28</math> kg/m<sup>2</sup> ou des contre-indications) qui a augmenté de 17 % au cours du printemps 2009 à environ 36 % au cours du printemps 2010, ce malgré la mise en place de mesures de minimisation du risque.</p>

	<p><u>8/ Mésusage Lévothyroxine : état des lieux de l'utilisation en France. Rapport (19/11/2013)</u></p> <p>La base nationale de pharmacovigilance n'a pas mis en évidence d'effets indésirables dans le cadre d'une utilisation hors AMM. Par ailleurs, pas de cas de thyrotoxicose déclaré par les experts interrogés.</p> <p><u>9/ Mésusage des benzodiazépines (état des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France. Rapport)</u></p> <p>Les benzodiazépines accroissent également le risque d'accidents de la route et ce, d'une façon hautement significative. Environ 1,03 % des accidents de la route survenant en France leurs seraient imputable.</p>
Impact mésusage	<p>5/ Le mésusage du méthylphénidate : favorise la survenue d'effets indésirables cardiovasculaires, d'une accoutumance et d'une dépendance psychique, associées à des troubles comportementaux. La restriction des conditions de prescription et de délivrance du méthylphénidate mise en place en France a permis de limiter les pratiques de mésusage et d'usage détourné.</p> <p><u>9/ Mésusage des benzodiazépines (état des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France. Rapport)</u></p> <p>La consommation des benzodiazépines peut être particulièrement problématique chez le sujet âgé : risques de chute (plus important chez les femmes), perturbation de la mémoire, surdosage et effets indésirables (par accumulation).</p>
Intentionnalité sujet	
Intentionnalité prescripteur	
Facteurs déterminant le mésusage	

### c. Synthèse de l'ensemble des résultats

Les résultats décrits pour chaque « ouvrage », nous permettent d'extraire les principales caractéristiques du mésusage.

L'exploitation de ces résultats nous permettent d'apporter des éléments de réponses aux objectifs de l'étude .

#### **1. Définition :**

Il est possible d'identifier et synthétiser les caractéristiques fréquemment employées pour définir le mésusage : l'utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, dont l'usage est alors non conforme aux termes de l'AMM(21), (22). La non-conformité aux règles de bon usage définies par l'AMM concerne toute utilisation hors cadre AMM, ou encore le non-respect du contrat d'objectifs et moyens entre le prescripteur et le patient.

La traduction pragmatique de ce comportement peut concerner :

##### *\* les voies d'administration :*

La voie veineuse est la voie d'administration la plus largement décrite, et rapportée de façon constante lorsque le mésusage de BHD est abordé. D'autres voies sont décrites : nasale, inhalée (fumée), ou encore cutanée dans le cadre de la vaccination BCG (erreurs dans la technique ou site d'injection) (16).

##### *\* le dosage :*

Par non-respect de la dose autorisée, augmentation des doses prescrites, variation importante de dosage , chevauchements répétés (avec surdose possible), prise fractionnée dans la journée, non-respect de la durée du traitement (13)

##### *\* l'association à d'autres substances :*

Principe de l'usage concomitant (11) (association de plusieurs substances afin d'en tirer le maximum de bénéfices). Les produits médicamenteux majoritairement concernés sont les psychotropes. La co-association traitement de substitution aux opiacés et benzodiazépines est retrouvée de manière constante dans les « ouvrages » (6), (7), (8)

##### *\* la destination même du produit détourné :*

- Usage à des fins récréatives, consommation festive à visée de stimulation, « défonce », modification de sensations
- Apaisement des souffrances :
  - a) Cas de l'automédication où le recours à la substance est une tentative pour équilibrer le patient en diminuant les troubles psychiques qui ont précédés l'addiction (12).
  - b) Autosubstitution : lutte contre les symptômes de sevrage, réponse à un dosage insuffisant (23)
- Usage à des fins frauduleuses lucratives : marché parallèle
- Usage de rue, toxicomanie de trafic. Parmi cette dernière catégorie, deux entités sont identifiées :
  - a) Cas de la primodépendance de TSO identifiée comme une forme à part entière de mésusage
  - b) L'autosubstitution, en dehors d'un protocole médical (fort risque d'entretien ou d'aggravation de la dépendance)
- Usage délictuel ou criminel (soumission chimique)(24)
- Usage accidentel par une tierce personne (absorption accidentelle d'un opiacé par un enfant)

## **2. Système de monitoring ?**

Les CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance), compétences interrégionales de L'AFSSAPS, constituent la pierre angulaire de la collecte des éléments d'informations et de la surveillance du mésusage. En effet, les cas graves d'abus et de pharmacodépendance sont transmis dans les 10 centres interrégionaux intégrés aux centres hospitaliers universitaires et proches des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Ces cas doivent être liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif, ainsi que tout médicament ou autre produit contenant un ou plusieurs effets psychoactifs ( à l'exclusion de l'alcool et du tabac)(25)

Les outils utilisés pour le recueil sont : les notifications spontanées (Nots), les ordonnances suspectes (OSIAP), l'observation de produits psychotropes illicites.

Ce réseau fait intervenir de nombreux protagonistes (médecins, inspecteurs des Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), centres anti-poisons (CAP), des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).... Un défaut de signalement est décrit, induisant un recueil de données insuffisant.

Le repérage des polyconsommations problématiques se réalise à l'aide d'un entretien standardisé (Addiction Severity Index)

### **3. Quels médicaments concernés ?**

Le mésusage concerne très majoritairement les traitements de substitution aux opiacés (6, 8) (7), et plus particulièrement la buprénorphine (l'étude du mésusage de la méthadone est minoritaire).

Cependant, une source, L'ANSM, se distingue en proposant une vision plus globale du phénomène, identifiant « de nombreuses classes médicamenteuses » détournées(9). Pour mémoire, le domaine de compétence de l'agence est la surveillance de tous les produits de santé.

Parmi ces médicaments détournés, on retrouve les opiacés non utilisés en addictologie : codéine, sulfate de morphine, opioïdes forts à visée analgésiques, néocodion ; ainsi que les médicaments non opioïdes. Parmi ces derniers, les psychotropes : anxiolytiques (flunitrazépam, clonazépam, zolpidem, bromazépam) et hypnotiques (noctran, mépronizine) occupent une place prépondérante. En effet, de nombreuses formes de détournement y sont associées : optimisation des effets d'une substance, automédication pour diminuer une souffrance, surconsommation culturelle et prescrite (toxicomanie sociale), soumission chimique ...

27% des cas de polyconsommation objectivés en centres de soins spécialisés (11), mettent en jeu les benzodiazépines (cas particulier du flunitrazépam et clonazépam en raison d'une consommation à des doses 2 fois supérieure à l'AMM) (20).

La toxicomanie sociale licite, axée majoritairement sur la consommation de benzodiazépines, touche principalement les femmes (ratio 2/1), dont l'âge moyen est 51 ans. Les facteurs associés sont l'existence d'un niveau éducationnel élevé, des antécédents de dépression, ou encore des troubles du sommeil ((26)

Parmi les autres médicaments non opiacés détournés, sont décrits : le méthylphénidate (18), les antidépresseurs, les neuroleptiques, les anticoagulants (AMM récente) (19), le vaccin BCG, les produits de santé à effets indirects sur le poids provoquant un amaigrissement( diurétiques, laxatifs, lévothyroxine...), les antalgiques (50%), antipyrétiques, médicaments des maux de gorge et états grippaux, antitussifs, pansements gastriques antiasthéniques (vitamines, psychostimulants).Il s'agit des médicaments pouvant être vendus sans ordonnance ou provenant de la pharmacie personnelle (reliquats de prescriptions médicales)(14).

A noter, après analyse de l'échantillon 1, l'absence de données en rapport avec les médicaments appartenant à la famille des antibiotiques.

### **4. Données épidémiologiques disponibles sur le mésusage ?**

Seules des données épidémiologiques sur le mésusage des TSO et des benzodiazépines sont rapportées.



Selon nos sources, le taux de détournement de la buprénorphine est de 10 à 20% : 10% (détournement systématique) (27), 11% (patients traités en ambulatoire) (23), 1/5 (1 usager sur 5 de buprénorphine l'injecte par voie veineuse)(13). Parallèlement, 60% (27) auraient injecté au moins une fois leur traitement. Le détournement de méthadone est rare, mais la prévalence d'injection IV chez ces patients est comparable sous méthadone (l'héroïne ou la cocaïne se substituent ici à la buprénorphine)(28). Le trafic de TSO (Subutex®) n'est lié qu'à un faible pourcentage de patients : moins de 5% des consommateurs utilisent 25% des quantités remboursées (13).

Les benzodiazépines sont mises en jeu dans 27% des cas de polyconsommations(11) (études menées dans les centres de soins spécialisés). Le flunitrazépam et le clonazépam sont les 2 molécules qui impliquent le plus de souffrance à l'arrêt. Elles sont consommées à des doses 2 fois supérieures à l'AMM et augmentent le risque d'accident de la route (imputable dans 1,03% des accidents de la voie publique).

Les cas de soumission chimique décrits rapportent l'utilisation délictueuse de clonazépam, zolpidem, ou encore bromazépam.

### **5. Mésusage, un seuil tolérable ?**

La notion d'un taux de mésusage accepté et acceptable n'est pas explicitement défendue. En effet, le détournement est décrit comme un phénomène négatif et une complication de la dépendance aux opiacés(15)

La « lutte » contre ce comportement est encouragée, et la norme implicite est qu'il ne devrait y avoir aucun mésusage.

Une stabilisation non obtenue avec 16 mg ou *un mauvais usage* peuvent justifier une réévaluation de la prise en charge du patient (traitement des comorbidités, changement de molécule, etc.) et nécessite l'avis d'un addictologue (17). Ainsi, le mésusage est ici prévu comme un signal d'alerte d'une prise en charge qui s'engage vers l'échec.

Cependant, la notion d'un « taux de détournement raisonnablement attendu » (28) (marché noir des médicaments en France, utilisation IV habituelle pour une partie importante de la population), ainsi que d'une surestimation du mésusage (liée au recrutement patient) sont brièvement abordées. A ce titre, le mésusage comme plage étape dans le parcours de guérison du patient sous TSO (29) se distingue du trafic (23).

### **6. Facteurs étiologiques du mésusage ?**

Les trois facteurs étiologiques du mésusage identifiés sont :

#### **-Le produit :**

Cadre souple de prescription de la buprénorphine, forte disponibilité, propriétés pharmacologiques (solubilité et vitesse de dissolution de la buprénorphine)

#### **-Les praticiens (21)**

a) *Médecins prescripteurs* : choix du cadre de soins ( CSST, médecine de ville..), choix du TSO, respect des modalités de prescription, mauvaise information délivrée au patient, défaut de clarification des objectifs thérapeutiques qui va amener le sujet à recourir aux injections par déception de l'effet ressenti dès la première prise (30), qualité de l'alliance thérapeutique, formation initiale et continue dans le domaine des addictions. Un traitement non suffisamment explicité au patient peut s'avérer inefficace (représentations agissantes qui s'inscrit dans la prescription).

b) Pharmaciens : Modalités de dispensations des TSO (21)

- Le patient : motivation, observance, polyconsommation, facteurs sociaux, comorbidités psychiatriques, et ou somatiques, confiance que le patient accorde en la médecine (toxicomanie licite sociale), familiarité du patient avec son traitement (empêchant la reconnaissance des signes de dépendance)(21)

## **6. Conséquences du mésusage ?**

Les principales données sur le mésusage en terme d'impact concernent le risque potentiellement létal du couple benzodiazépines/ injections intraveineuses de BHD, retrouvé dans la moitié des cas de décès (29). Les polyconsommations sont un facteur d'aggravation du risque d'intoxication pour toutes les substances psychoactives (31)

Le cas de décès par méthadone est également décrit. Les benzodiazépines sont impliquées dans 1,03% des accidents de la voie publique.

L'augmentation du risque de chutes chez les personnes âgées et les complications cardiovasculaires en rapport avec la consommation de méthylphénidate sont succinctement décrits.

Il est décrit peu d'impact (souffrance) dans la toxicomanie sociale licite.

## **8. Intentionnalité du médecin prescripteur ?**

L'analyse de l'échantillon 1 ne donne pas d'éléments de réponse quant à l'intentionnalité du médecin qui prescrit un traitement détourné.

La responsabilité du médecin prescripteur dans la toxicomanie sociale licite est toutefois évoquée à travers la légitimation d'une prescription de psychotropes à long terme, « aiguillée » par les représentations du traitement par le patient (26). La banalisation de la consommation se trouve ainsi renforcée par le représentant de la communauté médicale.

L'intentionnalité du prescripteur à proprement parlé n'est donc pas directement analysée.

## **7. Intentionnalité du patient qui a recours au mésusage ?**

Les motivations des patients ayant recours au mésusage peuvent, elles, être regroupées en deux entités nosographiques principales distinctes :

- *D'une part, la recherche de plaisir, dite hédonique* représentant le motif le plus fréquemment décrit dans la littérature.

*Elle revêt un caractère polymorphe(11) : potentialisation d'effets renforçants, recherche de sensations, « défonce », recherche d'effets psychotropes, ou encore gestion des effets des substances : maximalisation des effets (couple benzodiazépines et opiacés), maîtrise des effets négatifs afin de ne conserver que les effets positifs d'une substance psychoactives (couple benzodiazépines/ psychostimulant)*

- *Et d'autre part, la recherche de l'apaisement d'une souffrance vécue par le sujet.*

Ainsi, sont décrits l'autosubstitution comme réponse à un dosage insuffisant de BHD, (lutte contre les symptômes de manque, exemple du néocodion avant 1996), l'automédication comme tentative d'équilibre des troubles psychiques (dont la survenue ont précédé l'addiction) ,ou encore la toxicomanie sociale (adaptation à la norme sociale par surconsommation culturelle et prescrite ) illustrant le principe de la dépendance normative(26). Les effets recherchés du médicament détourné sont ici en lien direct avec les représentations du produit par le sujet, et différent de ses indications thérapeutiques. Il y a peu de souffrance liée à cette toxicomanie sociale licite.

On retrouve également la gestion des effets des substances lorsque celle-ci consiste à apaiser les effets stimulants anxiogènes d'une substance (27). , maximalisation des effets (couple benzodiazépines et opiacés), maîtrise des effets négatifs afin de ne conserver que les effets positifs d'une substance psychoactives ( couple benzodiazépines/ psychostimulant)

- Deux autres cas de figures sont cités : le cas particulier de la soumission chimique (à des fins criminelles), ainsi que le trafic (but lucratif recherché par le patient, marché parallèle)

### d. Problématiques issues des résultats

***La synthèse des résultats soulève des paradoxes, et pose de nouvelles questions.***

**A/** Si l'on considère les sources spécialisées en addictologie(7, 9), la buprénorphine est le traitement majoritairement détourné. Le rôle majeur de la BHD dans le mésusage est cependant prévisible en raison de la forte exposition des sujets dépendants aux opiacés, à ce médicament.

**Quelles sont les données disponibles sur le mésusage intraveineux de la buprénorphine dans le monde ?**

**B/** Si l'on considère les 2 sources transdisciplinaires (9) (8), un paradoxe apparaît. En effet, l'ANSM qui a une fonction de veille sanitaire au sens large, objective le mésusage de nombreux médicaments. A l'opposé, l'ouvrage pédagogique « Book des ECN », décrit les TSO (et plus spécifiquement la buprénorphine) comme les médicaments les plus majoritairement détournés malgré son caractère pluridisciplinaire.

Ainsi, d'après l'ANSM, le mésusage n'est pas lié uniquement aux propriétés pharmacologiques intrinsèques du médicament. Ce comportement semble envisageable dès lors qu'une prescription médicamenteuse est réalisée.

On aborde ici la question de la relativité de la participation de la buprénorphine elle-même dans le détournement médicamenteux. Le travail consiste à vérifier que les médicaments ne sont pas tous détournés dans une certaine mesure.

**Quelles sont les données disponibles sur le mésusage des autres médicaments (hors traitement de substitution) ? Comment peut-on expliquer la « focalisation » de la communauté médicale sur le rôle joué par les TSO dans le mésusage ?**

**C/** Une notion, bien que brièvement développée, apparaît comme un élément clé de la genèse du mésusage : « le mésusage comme réponse à une souffrance vécue ou anticipée par le patient (7). La traduction commune étant le recours à l'injection intraveineuse de buprénorphine pour diminuer ou prévenir les symptômes du sevrage ou faire face au craving. Dans ce contexte, bien qu'il s'effectue en dehors du cadre réglementaire, le mésusage, paradoxalement, peut correspondre à une utilisation médicalement adéquate, conforme au soin de l'addiction.

**Quelles sont les données disponibles sur la motivation du mésusage, et la possibilité qu'il soit réalisé dans une perspective thérapeutique « conforme » ?**

**D/** Enfin, considérons l'intentionnalité du médecin prescripteur. L'objectif que se donne le prescripteur détermine en de nombreux aspects la nature de la relation médecin patient, et peut influencer sur le comportement de mésusage.

En effet, si le traitement est institué dans le but de lutter efficacement contre le craving, le prescripteur va utiliser des doses de buprénorphine supérieures à un traitement dont l'objectif est uniquement de supprimer le syndrome de sevrage.

Dans le premier cas (cible thérapeutique : craving), l'ajustement des doses guidé par l'anamnèse, est basée sur le recueil par le médecin de l'évaluation que fait le patient de son propre état (craving). Pour cela, il faudra l'avoir préalablement expliqué au patient. Dans l'autre cas (cible thérapeutique : symptômes du syndrome de sevrage), la prescription est guidée par l'examen clinique, par les dires du patient qui rapporte la survenue d'un ou plusieurs symptômes de sevrage (il s'agit là d'une analyse rétroactive), ou encore par l'interprétation que fait le médecin de ces derniers. Il est donc raisonnable d'envisager un risque de mésusage plus élevé dans la deuxième situation : le patient étant toujours exposé au craving, soit il rechute, soit s'il a remarqué que la buprénorphine atténuait le craving, mais partiellement uniquement, il est alors susceptible de chercher à en avoir plus (nomadisme médical), ou à en potentialiser l'action (utilisation par IV, association aux benzodiazépines, à l'alcool).

Notons que ces « modélisations » sont deux exemples parmi de nombreuses situations de soins possibles. Rappelons le cas du médecin « dealer » (32) assimilant la prescription de buprénorphine à celle de l'héroïne. La délivrance de buprénorphine devient, par conséquent, « craintive », « précautionneuse », « à minima », favorisant le sous dosage, et augmentant le risque de mésusage.

L'intentionnalité du médecin prescripteur peut donc jouer un rôle important et peut induire un comportement de mésusage de la part du patient.

**Dans quelles mesures, le médecin prescripteur de buprénorphine, qui appréhende et décrit le mésusage, peut-il en être la cause ?**

## V. Limites

Nous avons mené une analyse systématisée qui permet de dégager les principaux aspects du savoir partagé par la communauté médicale française.

Cependant, des biais doivent être pris en compte dans l'interprétation des résultats.

### a. Biais de sélection

La qualité de l'échantillonnage peut être discutée. La sélection de quatre sources, bien que de natures diverses (ouvrages spécialisés, pédagogique ou pluridisciplinaire), s'avère restrictive, et conduit à un manque de données. Prenons l'exemple du « Book des ECN » qui traite, dans un seul volume, l'ensemble des items de l'examen classant national. Cette source, reflet du « savoir validé et enseigné » revêt un caractère synthétique, limite à l'exhaustivité des informations trouvées. La question de la représentativité des données (biais de sélection) et des résultats qui en découlent est ici abordée. De plus, il est probable que les informations contenues dans cet ouvrage soient plus le reflet d'opinions d'experts que d'une véritable synthèse méthodique de la littérature des données scientifiques locales.

### b. Biais de recueil des données

L'analyse manuelle des données induit un risque d'erreur inévitable (biais de recueil des données), malgré l'application d'une méthodologie stricte et reproductible.

Ces biais ne peuvent cependant remettre en cause, de façon significative, les résultats de l'analyse.

## VI. Discussion

Notre travail permet de dégager les caractéristiques du mésusage « communément » acceptées par la communauté médicale française, qu'elle soit spécialisée ou non en addictologie.

Au-delà des résultats obtenus, des questionnements restent sans réponse, et des problématiques émergent.

A ce titre, la mise en perspective des informations obtenues avec les données récentes de la littérature internationale spécialisée, apporte des éléments de réponses et de perspectives.

A. Quelles sont les données disponibles sur le mésusage de la buprénorphine dans le monde ?

### 1. Taux de mésusage :

-D'après les données de la littérature internationale, le taux de mésusage de buprénorphine varie entre **5 et 71 %**. Cependant, deux cas de figures s'individualisent :

*\*Les populations de patients dépendants pris en charge dans des structures de soins et bénéficiant d'un traitement ambulatoire par buprénorphine ou méthadone pour lesquelles de faible taux de mésusage sont décrits : 5 à 33% :*

Nordmann et al 2012 (33) rapporte un taux de prévalence d'injection intraveineux de buprénorphine générique de **5%**, (n=537) vs **10%** (n=1159) pour la buprénorphine princeps parmi les patients suivis en centre soins et sous TSO (hors médecine de ville). La pénétration sur le marché, la familiarité du patient pour la buprénorphine princeps, la constitution des excipients, ou encore la biodisponibilité différente des deux produits sont des hypothèses avancées pour expliquer cette différence.

Une étude Australienne (34) rapporte en 2009 un taux de 13% d'injections intraveineuses de buprénorphine.

En Allemagne(35), 23% des sujets injectent leur traitement par buprénorphine en 2011, contre 28% en Australie(36) la même année.

Une publication américaine rapporte un taux de mésusage intraveineux de la buprénorphine de 18% (37) en 2013.

(18 à 28% des sujets ont vendu, donné, enlevé de la bouche le TSO pendant une délivrance supervisée, ou partagé d'autres médicaments prescrits)

De janvier 2008 à septembre 2013, une enquête réalisée aux Etats Unis (38) décrit un taux de mésusage de la buprénorphine IV de **33%**.

Dans cette dernière publication, Cicero et al rapporte que plus d'un tiers des patients de l'échantillon SKIP (N= 10 568) ont injecté le traitement dans le mois précédent. Ces patients sont entrés dans un processus de soins via 150 centres américains (structures privées ou publiques) regroupant 48 états des USA. Est *ici* considéré comme mésusage les injections IV hebdomadaires de méthadone, buprénorphine/ naloxone (*suboxone*®)

Une étude (39) réalisée dans le sud-est de la France, chez 111 patients stables, sous TSO, rapporte que 36 patients (32% des sujets inclus) ont débuté les injections de buprénorphine après l'initiation du traitement.

*\* Si l'on considère les populations précaires ou non traitées*, des taux de mésusage plus élevés, entre **45,5 et 74,3%**, sont décrits.

-Le système de surveillance américain RADARS (Research Abuse Diversion Addiction Related Surveillance) évalue le taux de mésusage IV de buprénorphine à **45,5%** dans cette population aux EU (40).

Dans l'échantillon SKIP, les sujets qui détournent à visée hédonique, à la fois l'héroïne et les opioïdes antalgiques prescrits, dans le mois passé, réalisent un mésusage de buprénorphine deux fois plus élevé que ceux qui détournent exclusivement les opioïdes antalgiques prescrits. En effet, une prévalence très forte est observée chez les usagers mixtes héroïne et opioïdes prescrits : 71,1% d'entre eux qui ont injecté buprénorphine, ont aussi consommé de l'héroïne dans les 30 jours précédents (38).

Simojoki and Alho (41) décrivent un taux d'injections intra veineuses quotidiennes de buprénorphine de **74,3%** en 2010 chez les sujets non traités participant à un programme d'échange de seringues (n=276) (vs 81,7% en 2005)

## 2. Facteurs étiologiques mésusage buprénorphine :

### ***\* Facteurs liés à la buprénorphine :***

Le prix, les propriétés pharmacologiques et la disponibilité de la buprénorphine sont des arguments largement repris dans la littérature.

La rapide augmentation et pénétration de la buprénorphine sur le marché des traitements de l'addiction sur une très courte période, a potentialisé son mésusage :

Aux Etats Unis, en 2010, plus de 190 millions doses unitaires de buprénorphine ont été délivrées en pharmacie, soit 4 fois plus que les 40 millions délivrés en 2006 (4 ans avant). Seul, 1,1 million ont été délivré en centre de soins spécialisés en 2010 (42).



En 2012, plus de 800 000 individus se sont vus prescrire un traitement par buprénorphine par des médecins licenciés (Drug Enforcement Agency), soit 5 fois plus qu'en 2006 (150 000 sujets) (42).

**\* Facteurs liés au sujet dépendant :**

*-Antécédents psychiatriques :*

Les patients ayant des antécédents de tentatives de suicide ou d'idées suicidaires, ont 3 fois plus de risque d'injecter la buprénorphine(39).

Fontaa et al (43) repèrent, quant à eux, deux facteurs psychiatriques corrélés à la poursuite des pratiques d'injections chez les patients sous buprénorphine : l'impulsivité du patient et l'existence d'un état dépressif.

Une récente étude menée en 2014 à Atlanta chez 69 patients sous association buprénorphine/ naloxone (44) affirme que les patients co-atteints d'une maladie psychiatrique sont plus enclins à avoir une mauvaise observance au traitement. Cette dernière est évaluée sur le comptage des comprimés prescrits, associé à un test urinaire de dépistage de buprénorphine/ naloxone.

*- L'histoire et spécificité de la toxicomanie :*

Les antécédents de recours à l'injection représentent un facteur de risque de mésusage IV de la buprénorphine pour le sujet traité (43). Fontaa et al, rapportent que les patients non injecteurs dans le passé ne le devenaient pas lors de la mise sous buprénorphine. Pour mémoire, dans cette étude, les patients sous méthadone injectent presque exclusivement de l'héroïne, de la cocaïne et des substances psychoactives illicites, tandis que les patients sous buprénorphine injectent majoritairement la buprénorphine prescrite. Le taux d'injecteur est similaire pour la buprénorphine et la méthadone.

Dans cette étude, le lien entre la persistance de l'injection et son antériorité n'a, lui, pas été objectivé.

Vidal-Treca et al (45) confirment que les antécédents d'injection par voie veineuse (OR=13,2) favorisent le mésusage intraveineux de la buprénorphine, et précisent le rôle d'une co-consommation cannabique (OR=3,4). Dans cette étude randomisée (404 entretiens confidentiels ont été réalisés en 2003), les facteurs protecteurs d'usage de buprénorphine IV chez les sujets sous buprénorphine ont également été identifiés. A ce titre, le rôle protecteur de la co-consommation d'héroïne (OR=0,2) (l'injection de buprénorphine précipite le syndrome de sevrage chez les usagers réguliers d'héroïne), ainsi que la possibilité d'échanger ou vendre le traitement buprénorphine pour l'opiacé de choix (l'héroïne) sont démontrés.

Fareed et al, dans une étude récente (44) démontre une corrélation entre l'usage de benzodiazépine, de marijuana et de tabac et la non observance au traitement (définie ci-dessus).

**\* Facteurs sociaux :**

Vidal-Trecau et al (45) mènent une étude randomisée (404 entretiens) démontrant que l'absence de salaire ( OR=1,6) favorise l'usage intraveineux de buprénorphine.

**\* La prise en charge médicale :**

Une étude française, incluant un échantillon de 345 médecins de villes situés dans le sud-est de la France (taux de réponse 63%)(46) identifie deux facteurs étiologiques au mésusage : l'insatisfaction du patient liée à un dosage thérapeutique inadapté et l'existence d'une relation thérapeutique non satisfaisante.

Fontaa et al (43) identifient le sous dosage relatif ( de la première prise quotidienne ou globalement) comme facteur causal de la poursuite de l'usage IV de la buprénorphine.

*NB: Le sous dosage en buprénorphine comme facteur étiologique du mésusage Intra veineux est traité ultérieurement (cf. C)*

3. L'injection IV de buprénorphine est un phénomène attendu

L'injection est un comportement hautement conditionné. Il est logique que celui-ci soit répété après l'initiation d'un traitement de substitution, si des mesures spécifiques d'aide à la non injection ne sont pas associées.

Une étude prospective française (39) menée par évaluations téléphoniques chez des sujets sous TSO (n=111, taux de réponses :70%) identifie 3 facteurs de risque d'injection IV de buprénorphine. Parmi eux est objectivé, l'ancienneté de l'usage de la voie injectable (OR=1,05). Cette étude qui souligne l'intérêt d'un dosage adapté pour diminuer le mésusage, met en exergue le lien « mésusage » du traitement prescrit et ancienneté du recours à la voie veineuse.

Fontaa et Bronner (43), basée sur une série de 600 cas, met en exergue la difficulté à rompre avec les phénomènes de conditionnement induit par les conduites addictives.

L'arrêt des injections intraveineuses est décrit comme une étape de la prise en charge qui prend du temps. Encourager le patient à cacher ses pratiques, aboutit à une culpabilité du sujet, dont l'impact délétère sur la qualité de la relation thérapeutique doit être pris en compte.

4. Un taux moindre de mésusage IV buprénorphine/naloxone vs buprénorphine dans le monde

Les données de la littérature convergent vers un même constat: Les injections intraveineuses de buprénorphine/ naloxone sont moins fréquentes que les injections de buprénorphine.

Simojoki and Alho (47) incluant les sujets d'un programme d'échanges de seringues non traités (2005, n= 176), retrouvent, en 2013, un taux d'injections IV quotidiennes de buprénorphine/ naloxone 5 fois moins élevé que celui de buprénorphine : 81,7% (2005) d'injections de buprénorphine vs 14,7% de buprénorphine/ naloxone en (2007).

Aux Etats Unis, le taux de mésusage IV de buprénorphine rapporté par le système de surveillance des drogues est de 45,5% versus 16,3% pour buprénorphine/ naloxone (40).

Vicknasingam et al (48) rapportent, en 2010, l'exemple de la Malaisie qui a vu naître très rapidement , dès son introduction en 2002, un taux élevé d'injections IV de buprénorphine . En 2006, 63% injectent quotidiennement la buprénorphine. La molécule est ainsi supprimée, laissant place à l'association buprénorphine/ naloxone qui devient le traitement de référence en 2007. Une nouvelle enquête menée cette année démontre une forte diminution du phénomène avec 34% des sujets s'injectant quotidiennement le buprénorphine/ naloxone.

Il faut considérer ici le rôle probable des deux mesures gouvernementales fortes menées en parallèle : instauration d'une licence de 8h de formation, et d'un registre national d'enregistrement des patients sous suboxone.

*Les motivations sont : le traitement de l'addiction (81%), soulager les symptômes du sevrage (70%), le coût moins onéreux que l'héroïne (57%), à visée hédonique (36%).*

Dans une moindre mesure, une publication récente publiée en 2014, décrit une fréquence des injections de buprénorphine plus élevée (11%) que pour le suboxone (6%)(49). Les deux galéniques (film et comprimé sublingual) sont ici prises en compte.

Toutefois, des taux surprenant d'injection IV de suboxone sont retrouvés dans la littérature : J.Cicero et al (38) estiment à 43,6 % ce taux.

La recherche de « buprénorphine pure » est alors visée par le sujet, via l'application de méthodes simples (non décrites pour des raisons éthiques).

*\* Tableau de synthèse des données scientifiques récentes disponibles sur le mésusage intraveineux de la buprénorphine dans le monde.*

<b>Prévalence</b>	5 à 33%	Patients traités et suivis sous traitement
	45 à 74,3%	Patients précaires et non traités
<b>Facteurs étiologiques</b>		
-Liés à la buprénorphine	Disponibilité, propriétés pharmacologiques	
-Liés au patient dépendant	Antécédents psychiatriques	
	Histoire et spécificité de la toxicomanie	-Antécédents recours injections IV -Coconsommation cannabique
-Facteurs sociaux	Absence de salaire	
-Prise en charge médicale	Insatisfaction du patient lié à dosage inadapté ( sous dosage)/ relation thérapeutique insatisfaisante	
<b>Injection IV buprénorphine : logique et attendu</b>	Comportement conditionné, persistance si pas de mesures associées adaptées/ ancienneté de la gestuelle	
<b>Prévalence mésusage IV buprénorphine/ naloxone &lt; buprénorphine</b>	Constant à travers le monde	

B. Quelles sont les données disponibles sur le mésusage des autres médicaments (hors traitement de substitution) ?

Le détournement médicamenteux (y compris le partage et la vente de médicaments prescrits) est un comportement relativement fréquent et non exclusif au problème de dépendance aux drogues.

Le mésusage est un phénomène constant, qui concerne toutes les classes médicamenteuses. Il est estimé entre 21 et 27% selon les études.

D'après les données de US National Household Survey on Drug Use and Health publiées en 2013, près de 17 millions de personnes ont consommé, l'année passée, des médicaments psychotropes qui ne leur ont pas été prescrits.(50)

En 2008, 23% des personnes interrogées admettent qu'ils partagent leur traitement prescrit avec des tierces personnes, tandis que 27% de l'échantillon reportent qu'ils ont emprunté le traitement d'une autre personne.(51)

-Les médicaments les plus fréquemment partagés sont (41) :

- les antihistaminiques : 25%
- les antalgiques : 22%
- les antibiotiques : 21%

C. Quelles sont les données disponibles sur le mésusage réalisé hors cadre médical mais dans une intention thérapeutique « conforme » ?

1. Le mésusage de la buprénorphine pratiqué avec une intention et des objectifs thérapeutiques conformes est-il du mésusage ?

La majorité des sujets mésusent dans une intention thérapeutique conforme aux objectifs et effets attendus du traitement.

De nombreuses publications décrivent en effet, les motivations qui amènent le sujet au mésusage IV de buprénorphine, comme similaires aux raisons médicales pour lequel le traitement est prescrit.

Alho et al 2007 (52), Moratti et al 2010 (53), Vicknasingam et al 2010 (48), Bazazi et al 2011(54), affirment que dans plus de 75 % des cas, le mésusage IV de buprénorphine a pour but l'auto-traitement des signes de sevrage ou de l'addiction. La recherche d'effets euphoriques et de plaisir est une motivation moins fréquente.

Vicknasingam et al (48), décrit les *motivations du sujet qui injecte la buprénorphine par voie veineuse. Parmi elles, deux prédominent : le traitement de l'addiction dans 81% des cas, suivi du soulagement des symptômes du sevrage dans 70% des cas.*

*Dans 57% des cas, le sujet évoque le coût bas de la buprénorphine (vs héroïne). La démarche hédonique, elle, n'est rapportée que dans 36% des cas.*

Concernant la recherche de plaisir, des taux plus faibles encore sont décrits aux Etats unis. Entre 2005 et 2007, une étude (55) menée sur 1000 sujets traités pour une dépendance aux opiacés, rapporte que **seuls** 6% des sujets pratiquent les injections IV de buprénorphine dans un but de « défonce ».

L'étude de l'échantillon de sujets « RAPID » (n= , taux de réponse 70% ), menée par Cicero et al (55), indique que 40% des sujets ont déjà eu recours à la méthadone et à la buprénorphine dans le but de traiter les symptômes de sevrage, soit sous contrôle médical, ou de leur propre initiative.

50% des usagers de buprénorphine indiquent que le traitement de la douleur est une des raisons pour la consommer. Un tiers des sujets de l'échantillon indique que la buprénorphine les aide à lutter contre des symptômes psychiatriques.

Ainsi deux entités motivationnelles se dégagent :

- le traitement ou la prévention rapide des signes de sevrage (automédication du sevrage opiacés)
- la substitution d'un moyen de « défonce » en palliant au manque d'autres drogues préférées mais indisponibles.

(Pour mémoire, les résultats obtenus dans le bras d'étude « RAPID » sont cohérents avec les données du deuxième échantillon SKIP. Les principales limites de cette étude concernent la représentativité des patients et le caractère ambigu des données liées au mode de recueil (impossibilité de demander des clarifications de la part du sujet).

Ces données de la littérature mettent ainsi en exergue le rôle du sous-dosage thérapeutique dans la prévalence du mésusage, confirmé par d'autres travaux de recherche.

A ce titre, une étude prospective française (39) est menée en 2008 via l'évaluation téléphonique par le sujet de son traitement buprénorphine (n=111). Les 3 facteurs de risque d'injections IV de buprénorphine cités sont : les antécédents psychiatriques (tentative de suicide ou idées suicidaires) (OR=2,6), l'ancienneté de l'usage de la voie injectable (OR=1,05), et enfin la perception d'une dose inadéquate de buprénorphine (OR=2,7, dose moyenne : 6 mg).

## 2. Dans quel contexte « hors supervision médical » se déroule le mésusage ?

Les conditions dans lesquelles s'effectuent le mésusage ne diffère pas du contexte dans lequel a lieu le mésusage des autres médicaments. En effet, il met en jeu l'environnement proche, amis ou encore connaissances du sujet. La gratuité du partage ou échange du médicament détourné est la norme.

Contrairement aux idées reçues, la place du marché noir, de la vente du traitement détourné reste un phénomène mineur.

Pour illustrer nos propos, considérons le travail de recherche portant sur une cohorte d'usagers de drogues IV non traités en Australie(36). Parmi elle, 81% des sujets ont eu accès à la buprénorphine par des amis (vs 63% pour le buprénorphine/ naloxone

), 19% via de simples connaissances des sujets (vs 25% pour le buprénorphine/ naloxone ), et 19% via des dealers.

Dans le cas du buprénorphine/ naloxone, moins de la moitié ont payé, et 48% affirment qu'ils l'ont obtenu gratuitement.

Larance et al rapporte en 2011 que 12% des doses de buprénorphine (9% buprénorphine/ naloxone) dispensées lors d'une délivrance supervisée ont été secrètement enlevée de la bouche par le sujet, pour un usage ultérieur.

Parmi ces sujets, seuls 9% et 13% l'ont fait pour la vendre (36).

### 3. Le mésusage intraveineux de buprénorphine induit une mortalité faible.

La sécurité du traitement par buprénorphine est un sujet subversif. Il est raisonnable de penser que la méfiance vis à vis des risque graves voir mortels chez le sujet injecteur de buprénorphine peut conduire le médecin à prescrire des dosages plus faibles de buprénorphine, favorisant le sous dosage thérapeutique.

En réalité, les travaux menés dans le but d'évaluer les conséquences sanitaires du mésusage IV de la buprénorphine argumentent la thèse d'un traitement sécuritaire et non dangereux.

Franques and al, (56) décrit qu'un très faible nombre de cas de décès liés à la buprénorphine est objectivé par rapport à ce qui pouvait raisonnablement être attendu sur la base de l'expérience de la méthadone.

Paone and al (57) démontre la faible dangerosité de la buprénorphine, en analysant de manière systématique (chromatographie/ spectrométrie) les données transmises par le « New York City Vital Statistics » et « New York City Office of the Chief Medical Examiner. »

Les résultats toxicologiques et prélèvements sanguins post mortem de sujets décédés d'une overdose involontaire en 2013 (juin à octobre), sur la mégapole de New-York ont été ainsi étudiés.

Sur 98 overdoses mortelles, seul 2% des test ont été retrouvées positives pour la buprénorphine. La totalité des 98 overdoses mortelles sont en revanche des cas de polyconsommation.

Les surdosages mortels liés à la buprénorphine sont rares, malgré l'existence du mésusage. La sécurité du traitement de substitution ne peut être remise en cause.

Le problème de la polyconsommation et de son dépistage est ici soulevé.

De Ducla et al (58), décrit en 2000, l'impact de la prescription de hautes doses de buprénorphine sur la consommation de benzodiazépines. Cette étude française, menée

par médecins généralistes, objective que les patients qui bénéficient de hautes doses de buprénorphine, diminuent parallèlement leur consommation de d'héroïne dans 69,9% des cas, et de benzodiazépines dans 57,1%.

D. Dans quelles mesures, le médecin prescripteur de buprénorphine, qui « appréhende » et décrie le mésusage, peut-il l'influencer ?

1. Repérer et traiter les facteurs favorisant la persistance des injections IV de buprénorphine

Le recours à la voie IV et la pérennité de sa gestuelle s'inscrit dans un contexte global. L'histoire de la dépendance, les antécédents médicaux, les co-consommations ou encore l'entourage du patient sont autant de paramètres qui vont définir le degré de difficulté à stopper les injectons.

Fontaa and al (43) décrit l'impulsivité et l'existence d'un état dépressif comme des facteurs corrélés à la poursuite des pratiques d'injections chez les patients sous buprénorphine .

L'impulsivité « résultante » prise en compte s'élabore à partir d'une impulsivité « de base » constitutionnelle évoluant sous la pression de facteurs extérieurs (isolement, stress, psycho actifs...). Elle se caractérise par la vitesse de réponse cognitive, le manque de contrôle, la prise de risque, ou encore la recherche d'aventures et extraversion.

Bien que la dépression puisse influencer l'impulsivité du sujet, elle favorise directement la persistance des injections par la souffrance psychique, anxiété, vulnérabilité, auto-culpabilité qu'elle génère.

L'impulsivité et l'état dépressif constituent un facteur déterminant chez 61% des sujets injecteurs au cours du dernier mois (proportion identique dans le groupe méthadone et subutex).

Ainsi, le repérage diagnostique et la prise en charge d'un trouble anxieux ou de l'humeur et la lutte contre les facteurs aggravant l'impulsivité (co-usage de psychostimulants, dépistage d'états psychopathologiques) doivent être menées par le médecin afin de favoriser l'extinction du mésusage intraveineux chez le patient traité.

De la même façon, dépister et éduquer le patient sur le risque de mauvaise observance en cas de co-consommation de substances (benzodiazépines, marijuana, tabac), qui génère une « perte de chances » dans le cadre de sa guérison.

2. Le sous dosage thérapeutique pratiqué par le médecin prescripteur favorise le mésusage

Le sous dosage thérapeutique de buprénorphine favorise la persistance des injections IV sous traitement.



Fontaa and al (43) rapporte qu' un sous dosage global de buprénorphine (posologie quotidienne inférieure ou égale à 7mg /jr), ou le fractionnement de la dose (première prise quotidienne inférieure ou égale à 4mg) est retrouvé chez 48% des sujets injecteurs sous subutex, contre 39% chez les ex injecteurs du médicament (43).

D'autres études démontrent le rôle du sous dosage thérapeutique dans le mésusage intraveineux destiné à répondre aux signes de sevrage.

En effet, le fait que le patient soit tenté de retrouver, avec l'injection de buprénorphine une sensation de sédation immédiate et intense, montre qu'il n'a pas toujours expérimenté l'efficacité du médicament. En effet, une prise orale bien conduite doit générer la disparition du sentiment de manque(59). C'est à dire, en terme plus exacte la réduction du craving.

Roux P et al (39) observe que, malgré la phase d'ajustement thérapeutique menée par le praticien, les sujets perçoivent toujours leur dosage prescrit comme insuffisant (OR=2,695% CI{1,2-5,7}).

Le sous dosage favorise également le nomadisme médical, autre forme de mésusage. Une étude française analyse le phénomène via une série de cas incluant 345 médecins de ville (taux de réponse de 63% (46)). Le nombre moyen de prescripteur par patient se trouve être significativement plus bas chez les médecins prescrivant au moins 8 mg de buprénorphine à la phase d'initiation.

Le comportement « déviant » est donc moins fréquent si les doses de buprénorphine délivrées à l'initiation sont supérieures ou égales à 8 mg jour (nombre de prescripteurs par patients plus faible). Cette corrélation n'est pas retrouvée dans le suivi ultérieur, où la dose efficace va dépendre des besoins du patient. Une faible dose à l'induction représente ainsi un indicateur des habitudes du médecin et de sa propension à sous doser le patient.

Les règles de bon usage de la buprénorphine destinées aux professionnels de santé par l'AFSSAPS en 2011, puis par l'ANSM en janvier 2014 rappellent que la posologie de stabilisation est destinée à supprimer le syndrome de sevrage mais aussi à réduire l'appétence aux opiacés (craving). Elle est généralement comprise entre 8 et 12 mg par jour et est atteinte en une à deux semaines. La prescription doit être réalisée sur ordonnance "sécurisée" et pour une durée maximale de 7 jours le premier mois. La durée de prescription pouvant progressivement atteindre 28 jours au vu de l'observance et de l'absence de signe de mésusage. Pour mémoire, la posologie maximale recommandée dans l'autorisation de mise sur le marché est de 16 mg/jour.

Le sous-dosage soulève la problématique de l'objectif thérapeutique recherché par le médecin. Viser la suppression des syndromes de sevrage implique des posologies de buprénorphine moins élevées que la suppression du craving ressenti par le patient. Dans le premier cas, le dosage sera évalué sur la présence de signes physiques reportés ou objectivés par le patient, et dans l'autre cas sur l'anamnèse et l'inconfort « psychologique » vécu par le patient qui garde un désir conscient et intense de consommer la substance addictogène. Le « niveau d'intervention médical » sur le craving est donc plus exigeant que celui agissant sur le syndrome de sevrage. Il met en

jeu des doses de buprénorphine plus importantes, limitant le sous dosage et ses conséquences, donc le mésusage intraveineux.

Ainsi, dans la littérature internationale, des études récentes décrivent des doses efficaces de buprénorphine supérieures aux doses recommandées par l'ANSM.

Une première étude américaine menée en 2013(60) rapporte que la lutte contre le craving met en jeu des doses de buprénorphine supérieures ou égales à 8mg/jr, conduisant ainsi à une efficacité thérapeutique.

A ce titre, une méta-analyse (61) menée en 2012, s'intéresse au lien dosage de la buprénorphine prescrite et efficacité du traitement. Trois paramètres sont pris en compte dans l'évaluation de l'efficacité du traitement : la rétention, l'usage d'opiacés illicites (prouvé par test urinaires), ainsi que l'usage illicite de cocaïne. L'analyse des données démontre que la rétention en traitement est significativement meilleure chez les sujets avec des doses comprises entre 16 et 32 mg/jr, comparativement aux sujets ayant des doses inférieures à 16mg jour. De plus, est décrit le lien entre une meilleure rétention et un taux d'usage d'opiacés illicites moins important, lui-même corrélé à l'abandon du traitement (un test urinaire opiacés positifs est prédictif d'abandon de traitement). L'usage illicite de cocaïne chez les sujets traités est également un facteur prédictif d'un taux d'usage d'opiacés illicites plus important.

Cette publication interroge sur la difficulté à définir la dose optimale de buprénorphine chez des sujets dont la réponse au traitement va indigneusement variée. Un patient au long passif d'injecteurs IV, ou souffrant de douleurs chroniques va nécessiter des doses de buprénorphine plus élevées qu'un sujet jeune injecteur sans comorbidités.

A ces variables, s'ajoute la subjectivité du phénomène du craving, qui peut facilement être discuté par le prescripteur réticent à prescrire de hautes doses de buprénorphine par crainte du mésusage.

Fareed et al, rappellent en 2013 (62), l'intérêt de corrélérer la subjectivité du craving avec des mesures objectives (activités cérébrales, paramètres physiologiques) via l'utilisation d'échelles d'évaluation (échelle visuelle analogique cotée de 0 à 10).

### 3. Les modalités de délivrance du traitement influent sur la rétention en traitement du sujet.

Cette étude française (63), concernent 250 sujets désireux d'obtenir un traitement de substitution, dirigés vers un traitement par buprénorphine. Trois groupes de traitements sont constitués. Dans le premier, une délivrance quotidienne de buprénorphine sur place est imposée pendant 6 mois. Dans le deuxième groupe, la période de traitement imposée est réduite à 3 mois, avec la possibilité pour le sujet de modifier légèrement le cadre de la délivrance quotidienne. Dans le dernier groupe, la délivrance sur place, modifiable par le patient, s'étale sur une période de moins d'un mois.

Dans les trois groupes, il n'est pas retrouvé de différences significatives entre les taux d'urines positives (78 à 86% des sujets étaient abstinents d'opiacés) ou la dose de traitement retrouvée à six mois de suivi.

En revanche, les taux de rétention en traitement retrouvés à 6 mois étaient significativement différents. Dans le groupe 1, caractérisé par le cadre de soins, en apparence, le plus contraignant, la rétention à 6 mois s'élevait à 80% vs 65% dans le groupe 2, et 46% dans le groupe 3.

Ainsi, le cadre de soins le plus souple, théoriquement le plus facilement acceptable par le sujet, induit en réalité une observance moins élevée, et une perte de chance.

Les patients n'ayant pas participé au choix du groupe auquel ils ont été assignés (randomisation), l'hypothèse d'une meilleure rétention en lien avec une motivation accrue à suivre le traitement au démarrage (sujets volontaires pour suivre une délivrance contraignante= sujets motivés) ne peut être retenue.

En revanche, le rôle psychothérapeutique positif de contacts répétés et fréquents avec une équipe soignante, est évoqué dans le maintien de la motivation à poursuivre le traitement.

En 2005, Feroni et al (46), précisent que les prescripteurs qui s'appuient sur les recommandations, sont plus enclins à une attitude rigoureuse à l'initiation du traitement (délivrance quotidienne et supervisée limitée à 7 jours) , en comparaison avec les médecins inexpérimentés. Cette rigueur prévient alors le détournement. Une nuance est toutefois émise chez les patients qui ne se projettent pas dans le mésusage.

En effet, chez ces derniers, une stigmatisation négative est décryptée dès le début de la prise en charge, période fondatrice de la relation de confiance avec le praticien.

Ainsi, les modalités optimales de prescription d'un traitement par buprénorphine consistent en une délivrance quotidienne, supervisée, applicable en médecine ambulatoire via l'aide des pharmaciens libéraux. Cela implique la synergie de deux phénomènes : l'acceptation des conditions de traitement par le patient et le degré d'implication adaptée des acteurs de santé.

#### 4. La qualité de la relation thérapeutique : impact dans le traitement de la dépendance aux opiacés.

L'injection de la buprénorphine est le plus souvent vécue avec un sentiment de culpabilité très important.

Le sujet parle de son mésusage avec des personnes qui injectent également dans 67% des cas, contre 34% seulement avec son ou ses prescripteurs

Ces chiffres illustrent l'importance de l'accompagnement médical.

Le rôle du médecin est de porter une attention particulière à la première prescription, ainsi qu'aux périodes critiques en vérifiant les modalités de prises et en évaluant les risques de recours à l'injection.

#### 5. Le manque d'accès au réseau de soins ou le refus de prise en charge thérapeutique favorise le mésusage

Un taux élevé d'usage de médicaments détournés pour automédication représente un signal de santé publique sentinelle démontrant que les traitements nécessaires n'ont pas été trouvés par le sujet, et qu'il faut améliorer l'accès au traitement.

En 2013, Simojoki and Alho (47) s'intéressent aux sujets d'un programme d'échanges de seringues non traités en Finlande (2005, n= 176, n=276 en 2010). Plus de 64% d'entre eux désirent débiter un traitement de maintenance et 50% reportent que l'accès aux soins leur a été refusé. L'étude conclue qu'il est nécessaire de proposer plus d'alternatives thérapeutiques de substitution dans le pays.

En 2012, une autre étude finlandaise (64) démontre que les médicaments, comme les produits illégaux (héroïne) sont accessibles bien qu'ils ne parviennent pas du pays même. L'étude suggère qu'un accès limité et trop restrictif aux TSO encourage le mésusage d'un agent thérapeutique aux propriétés agonistes opioïdes.

L'American society of Addiction Medicine (2013) documente via une enquête nationale les obstacles à l'accès au TSO aux EU (65).

En France, l'analyse d'un échantillon de 303 sujets dépendants aux opiacés(59), démontre que parmi les injecteurs, la fréquence d'injection est moindre chez les sujets pris en charge médicalement.

Cependant l'accès non encadré à la buprénorphine dans un système de soins non adapté peut favoriser le mésusage. En Malaisie (48), les injections de buprénorphine apparaissent rapidement après son introduction en 2002, pour atteindre en 2006 des taux importants : 63% des sujets injectent alors quotidiennement la buprénorphine , alors que 76% y ont eu accès via un médecin généraliste. La buprénorphine est délivrée par des médecins sans expérience ou formation spécifique, et rémunérés sur les prescriptions de buprénorphine.

En 2007, la buprénorphine est remplacée par le buprénorphine/suboxone et des mesures sont rendues obligatoires (instauration d'une licence de formation de 8h pour les prescripteurs et mise en place d'un registre national d'enregistrement des patients sous suboxone). Une diminution du taux de mésusage IV à 34% est alors objectivée. L'accès à la buprénorphine dans le cadre d'une prise en charge médicale globale bien menée du sujet dépendant aux opiacés diminue donc son mésusage intraveineux.

Pour mémoire, le lien entre diminution des décès liés à l'héroïne et implantation de la buprénorphine dans le système de soins a également été démontré dans de nombreux pays.

Au total,

Le mésusage est un phénomène constant, qui concerne la plupart des classes médicamenteuses. Il doit donc être dissocié des spécificités pharmacologiques de la buprénorphine.

La prévalence du mésusage de la buprénorphine n'est pas significativement plus élevée que celui des autres médicaments. En effet, si l'on considère les sujets dépendants aux opiacés ayant intégré un système de soins, le mésusage est pratiqué par 5 à 33% des sujets (33-35, 37-39).

Dans la population « générale » non dépendante, le taux de mésusage varie entre 21 et 27% (41, 51). Les médicaments les plus fréquemment partagés sont les antihistaminiques (25%), les antalgiques (22%) et les antibiotiques (21%).

Cependant, l'analyse des populations de sujets dépendants précaires, non traités, rapporte des taux de mésusage IV de la buprénorphine plus élevés, pouvant atteindre plus de 70% (38, 41)

Le contexte dans lequel s'effectue le mésusage des traitements de substitution et des autres traitements ne diffère pas. En effet, il met en jeu l'environnement proches, amis et connaissances du sujet. La place du marché noir, de la vente du traitement détourné est un phénomène mineur (36).

Les données de la littérature internationale démontrent que le taux de mésusage de la combinaison buprénorphine / naloxone dans le monde est, en général, moins élevé que celui de la buprénorphine (40, 47, 48).

Les données bibliographiques permettent d'identifier de nombreux facteurs étiologiques permettant de comprendre le mésusage intraveineux de la buprénorphine :

- la disponibilité de la buprénorphine (rapide augmentation et pénétration de la buprénorphine sur le marché)(42)
- les antécédents psychiatriques du sujet (tentatives de suicide, d'idées suicidaires, état dépressif, impulsivité du patient, pathologies psychiatriques)(39, 43, 44)
- les antécédents de recours à l'injection (43)
- la co-consommation de cannabis, benzodiazépines, marijuana et tabac (44) (la co-consommation d'héroïne diminue, elle, le mésusage)
- la précarité sociale (absence de salaire)(45)
- l'insatisfaction du patient liée à un dosage thérapeutique inadapté (39, 43) et l'existence d'une relation thérapeutique non satisfaisante (46)

Il est important de préciser que les patients non injecteurs dans le passé ne le deviennent pas lors de la mise en place d'un traitement par buprénorphine (43). Le traitement de substitution ne crée pas de mésusage chez le sujet qui intègre un réseau de soins. Les facteurs étiologiques du mésusage, tel que le sous-dosage révèlent en réalité un problème qui existait déjà.

L'ancienneté de l'usage de la voie injectable est un critère majeur pour la détermination du risque de mésusage de buprénorphine chez un sujet sous traitement de substitution (43). En effet, le recours à l'injection IV de buprénorphine chez les patients traités pour une dépendance aux opiacés est un comportement attendu car fortement conditionné (39). Le maintien du rituel est une étape « logique » dans le processus de guérison.

Il est donc essentiel de remettre en perspective le mésusage intraveineux de buprénorphine dans le cadre des phénomènes de conditionnement qui caractérisent les conduites addictives au sens large.

Cependant loin de légitimer cette pratique, le praticien doit évoquer ces risques, et instaurer une relation de confiance, non culpabilisante. La relation thérapeutique doit permettre d'évaluer avec pertinence la situation, et d'amener le sujet vers l'arrêt de l'usage de la voie veineuse.

Les motivations qui amènent le sujet au mésusage intraveineux sont très majoritairement similaires aux raisons médicales pour lequel le traitement est prescrit. En effet, de nombreuses études décrivent que la majorité des sujets (plus de 75% des cas) mésusent dans un but d'auto-traitement des symptômes de sevrage ou de l'addiction (48, 52-54), c'est à dire le craving.

La recherche d'un effet euphorique dit de « défonce » est une motivation secondaire et minoritaire.

L'insatisfaction du patient liée à un dosage thérapeutique inadapté favorise le mésusage intraveineux de buprénorphine effectué pour lutter contre les signes de sevrage (39) (43) et favorise également le nomadisme médical (46).

A ce titre, précisons que la buprénorphine est un traitement non dangereux avec un risque de surdosage mortel rare, malgré le mésusage (57). L'appréhension d'effets secondaires graves, voir létaux ne peut légitimer un refus d'augmentation des doses d'un patient dont le craving n'est pas suffisamment contrôlé. Définir une dose de buprénorphine optimale adaptée au traitement de la dépendance aux opiacés n'est pas envisageable. L'adaptation au cas par cas peut amener le praticien à prescrire des doses efficaces majoritairement supérieures à 8 mg et allant jusqu'à 32mg /jr (61). Bien que la dose maximale recommandée définie par l'AFSSAPS soit de 16mg/jr (17), l'ANAES propose des 2004 (66) une conduite à tenir pour prescrire au delà de cette limite contraignante. En effet, elle précise, que pour les patients nécessitant des posologies supérieures à 16 mg/j (jusqu'à 32 mg/j), le prescripteur demandera un avis spécialisé (CSST, ES, addictologue, psychiatre, etc.), et organisera une délivrance quotidienne sur place, secondairement adaptée.

. De plus, est observé une meilleure rétention en traitement chez les sujets qui reçoivent une dose de buprénorphine entre 16 et 32mg par jour (61). L'utilisation d'une échelle de mesure fiable et reproductible type EVA (échelle visuelle analogique) est recommandée pour obtenir une mesure objective de l'intensité du craving ressenti par le patient (62).

Pour mémoire, les surdosages mortels sont majoritairement liés à une polyconsommation de substances (benzodiazépines alcool). Le praticien doit donc s'efforcer de la dépister de manière systématique au cours de chaque prise en charge médicale. La prescription de haute dose de buprénorphine diminue le risque de consommation associée de benzodiazépines et héroïne (58)

Le médecin prescripteur de buprénorphine peut, à travers sa pratique, influencer la survenue du mésusage intra veineux :

- En repérant et traitant les facteurs favorisant la persistance des injections IV de buprénorphine : prise en charge médicale d'une pathologie psychiatrique associée (état dépressif, suicidaire, impulsivité pathologique), repérage et lutte contre les consommations de substances (cannabis, benzodiazépines, tabac).

- En fixant un objectif thérapeutique clairement défini : la suppression du phénomène de craving, qui nécessite un niveau d'intervention médicale plus exigeant que la lutte contre le sevrage. Les doses de buprénorphine prescrites, alors plus élevées que celles visant à supprimer les symptômes du sevrage, vont permettre de limiter le risque de sous dosage thérapeutique du sujet, et secondairement le mésusage intraveineux de la buprénorphine en rapport. Soulignons qu'une prise orale bien conduite doit générer la disparition du sentiment de manque, c'est à dire du craving (59). Auriacombe et al, souligne dans une étude publiée en 2005, l'intérêt de la prise en compte du craving dans le diagnostic des addictions et sa capacité à prédire l'évolution clinique (67). L'objectif, quelle que soit l'addiction, doit être la suspension de la perte de contrôle involontaire de l'usage et le maintien de cette suspension dans la durée. Ainsi, l'arrêt total de l'usage ou sa réduction significative vient comme conséquence du traitement et non plus comme un préalable (68).

- En favorisant un cadre de soins rigoureux, en accord avec le patient. Celui-ci consiste en une délivrance quotidienne et supervisée via l'aide des pharmaciens libéraux. Pour mémoire, la rétention et réponse au traitement augmentent avec le nombre d'entretiens avec l'équipe soignante(63).

- En favorisant l'accès au réseau de soins et évitant tout refus de prise en charge thérapeutique. Rappelons ici la part des médecins qui « abandonnent » le suivi de leurs patients lorsqu'ils apprennent que ces derniers injectent la buprénorphine. Ce comportement est pourtant généralement la conséquence du sous dosage thérapeutique engendré par leurs propres pratiques.

- En instaurant une relation thérapeutique de qualité, et de confiance avec le patient. Cette exigence, base structurelle fondamentale de la pratique médicale au sens large, prend tout son sens dans le cadre du suivi d'un patient dépendant aux opiacés. C'est la rencontre avec le médecin ou le système de soins qui conditionne le succès de la démarche.

## VII. CONCLUSION

La revue de la littérature menée dans un premier temps, est basée sur l'étude d'ouvrages français, pédagogiques, ou destinés à des praticiens spécialisés ou non en addictologie. La notion de mésusage y concerne quasi exclusivement les traitements de substitution aux opiacés (6, 8) (7), et plus particulièrement la buprénorphine haut dosage (l'étude du mésusage de la méthadone est minoritaire). Une source, L'ANSM, se distingue en proposant une vision plus globale du phénomène, identifiant « de nombreuses classes médicamenteuses » détournées(9).

Les CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance), compétences interrégionales de l'Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), constituent la pierre angulaire de la collecte des éléments d'informations et de la surveillance du mésusage(25). La mortalité des sujets dépendants aux opiacés est fortement corrélée au risque potentiellement létal du couple benzodiazépines/ injections intraveineuses de buprénorphine, retrouvé dans la moitié des cas de décès (29), ainsi qu'aux polyconsommations (facteur d'aggravation du risque d'intoxication pour toutes les substances psychoactives )(31). Pour mémoire, pas de données disponibles, dans cette première recherche, sur la mortalité liée à la buprénorphine seule.

Le mésusage de buprénorphine, évalué entre 10 et 20% (13, 23, 27), est assimilé à un phénomène négatif et une complication de la dépendance aux opiacés (15). Le trafic de buprénorphine n'est lié qu'à un faible pourcentage de patients : moins de 5% des consommateurs utilisent 25% des quantités remboursée (13).

Alors que les conséquences néfastes du comportement sont clairement décrites, la notion d'un taux de mésusage « logique » et acceptable n'est que brièvement citée. La « lutte » contre ce comportement est encouragée sans que la responsabilité du médecin prescripteur ne soit mentionnée, sauf exception. De plus, le motif de recours du sujet aux injections IV majoritairement décrit, est la recherche de plaisir, (6-8),(11)renforçant l'image du « mauvais » patient, et ainsi la stigmatisation péjorative.

L'analyse des données récentes et spécialisées de la littérature internationale, menée dans un second temps, « offre » une vision différente du mésusage intraveineux de la buprénorphine.

Nous en dégageons ici les éléments de réponses les plus importants.

-Le mésusage de la buprénorphine n'est pas plus fréquent que le mésusage des autres classes médicamenteuses :



Le taux de mésusage n'est pas significativement différent pour les médicaments non opiacés (21 à 27%) (35,45) comparativement à celui de la buprénorphine dans le monde (5 à 33%) (27-29,31-33). Toutefois, ce constat ne concerne que les patients traités et entrés dans une démarche de soins. Des taux nettement supérieurs, jusqu' à 70%, ont été décrits pour les populations précaires non traités (32, 35).

-Le mésusage intraveineux de la buprénorphine est un phénomène logique chez les patients dépendants aux opiacés sous traitement.

Le mésusage est lié à de nombreux facteurs. Parmi eux, l'ancienneté de l'usage de la voie injectable permet d'expliquer le conditionnement du sujet (37) et sa difficulté à stopper les injections dès sa mise sous traitement. La pérennisation de l'usage de la voie veineuse doit donc être identifiée comme une caractéristique commune aux conduites addictives au sens large : la persistance d'un comportement impulsif pourtant identifié par le sujet comme préjudiciable et néfaste.

Ce même phénomène permet d'expliquer, au même titre, la rechute du patient tabagique, alcoolique, dépendant aux jeux ou encore au sexe en cours de sevrage, notamment en phase d'initiation du traitement.

En d'autres termes, le recours à la voie veineuse chez les patients sous buprénorphine est attendu dans une certaine mesure, spécifiquement en phase initiale du traitement (33).

Ainsi, considérant cette approche globale du champ des addictions, le mésusage intraveineux ne peut constituer un élément de gravité, source de méfiance ou d'appréhension de la part du corps médical.

-Le mésusage intraveineux de buprénorphine n'a pas de conséquences graves en terme de santé publique, et sur le plan économique.

La rareté des effets graves et létaux (overdoses mortelles) engendrés par la pratique des injections intra veineuse de buprénorphine permet de relativiser le mésusage (51).

Le taux de mortalité lié à la buprénorphine seule est faible. Il est en revanche très significatif dans les cas de polyconsommation de substances.

La place du marché noir, ou d'une économie parallèle reste anecdotique dans l'usage de la buprénorphine hors cadre médical (30).

Pour mémoire, l'initiation d'un traitement par buprénorphine, ne crée pas de nouveaux injecteurs (seuls les ex-injecteurs poursuivent la gestuelle sous traitement) (37).

-La majorité des sujets mésusent la buprénorphine dans une intention thérapeutique conforme.

Plus de 75% des sujets ont recours à la voie veineuse pour lutter contre les symptômes du sevrage et le craving (42,46-48). La recherche de « plaisirs », « d'effets euphoriques » est peu rapportée par les sujets.

- Le mésusage intraveineux de la buprénorphine est en partie lié au sous dosage thérapeutique pratiqué par les médecins prescripteurs.

Le mésusage n'est pas une entité propre, et s'apparente à un mécanisme de survie du patient, face à des soins inadaptés, pour traiter les signes de sevrage (33, 37). D'autres stratégies compensatoires, comme le nomadisme médical peuvent être mises en place par le sujet (40).

Le sous-dosage thérapeutique représente un problème chronique qui contribue au détournement de la buprénorphine et favorise les rechutes.

La responsabilité du médecin prescripteur dans le comportement qu'il appréhende, et souhaite combattre, semble donc engagée.

-La mise en place de nombreuses mesures peut permettre de diminuer le taux de mésusage intraveineux de buprénorphine en France.

Instaurer une relation de confiance de qualité, limitant le risque de rupture thérapeutique. Etablir un cadre de soins exigeant (entretiens répétés), dont l'intérêt sera clairement expliqué au patient (56).

Traiter les facteurs favorisant la persistance des injections intraveineuses de buprénorphine et viser la suppression du craving afin de diminuer le risque de sous dosage, inducteur de mésusage (52, 56).

**Ainsi**, la mise en perspective des données des documents français, et de la littérature récente internationale, offre deux « visions » divergentes du mésusage.

L'hypothèse initiale qui a orienté notre travail de réflexion, semble être en adéquation avec les résultats du premier échantillon (ouvrages pédagogiques français généralistes ou spécialisés en addictologie).

En effet, le mésusage y est décrit comme un phénomène négatif, étroitement lié à la problématique de la dépendance aux opiacés. Les sujets sont responsables de leurs pratiques délétères, majoritairement considérées comme « récréatives ». Le médecin, non lié au comportement déviant, doit dépister et prévenir le mésusage.

Nous ne pouvons évidemment démontrer que les données locales françaises « stigmatisantes » ont une influence significative sur les pratiques de la communauté médicale.

Cependant, nous objectivons de nombreuses pistes de réflexion qui permettent de « dédramatiser » le mésusage chez les sujets dépendants aux opiacés. Connaissant les causes, la prévalence, ainsi que les conséquences du mésusage, il est plus aisé de poser « un regard objectif » et éthique sur le phénomène. Les prescripteurs ne doivent donc pas craindre ce comportement logique, et doivent décentrer le phénomène de la substance elle-même.

La littérature internationale décrit de nombreuses mesures permettant de diminuer le taux mésusage intraveineux. La qualité de la prescription (délivrance accompagnée d'un dosage adapté individuellement), associée à la qualité de la relation de confiance, sont les clés d'un parcours de soins menant avec succès le patient à la guérison. Pour ce faire,

une prise en charge précoce et de proximité menée par les médecins de ville, soutenue par les pharmaciens libéraux, est encouragée.

## **ABREVIATIONS**

**TSO** : traitement de substitution aux opiacés

**IV** : intraveineux

**DCM IV** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th édition

**CIM 10** : Classification statistique internationale des maladies et problèmes de santé connexes, dixième révision.

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de santé)

**MILDT** : Mission Interministerielle de lutte contre la drogue et les toxicomanies

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

**CRPV** : Centre régionaux de Pharmacovigilance

## VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. ACT UP Paris. L'accès aux soins des usagers de drogues: Disponible sur : <http://www.actupparis.org/spip.php?article1004>. (Page consultée le 1<sup>er</sup> mars 2016)
2. Blanc F, Doubovetzky J. Toxicomanes: la discrimination. Rev. Prescrire., 2010, 30, 322, p.580
3. idS (Institut Droit et Santé) de l'université Paris Descartes. Le refus de soins opposé au malade.; 2016. p 5-15
4. Article R 4127-47 alinéa 2 du Code de la Santé Publique
5. Guison J. 2012: Quel accueil pour une nouvelle modalité de traitement de substitution des opiacés : Le Suboxone. Thèse de doctorat en médecine. Strasbourg : Hopitaux Universitaire de Strasbourg, 2013, 397p.
6. Raynaud M. Traité d'Addictologie. Paris : Flammarion Médecine -Sciences, 2006, 1., 800 p.
7. Lejoyeux M. Abreges Addictologie. 2<sup>ième</sup> éd : Elsevier Masson, 2013, 1., 376p. (Abreges)
8. Karila L. Le Book des ECN. 2<sup>ième</sup> éd: La revue du praticien, 2013, 1., 1799 p.
9. ANSM. Site disponible sur <http://ansm.sante.fr>. (Page consultée le 1<sup>er</sup> mars 2016)
10. Xavier L. Troubles psychiatriques et opiacés. In : Raynaud M. Traité d'addictologie. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 2006, p. 555-560.
11. Phan O. Polyconsommation. In : Raynaud M. Traité d'addictologie. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 2006, p. 612-615.
12. Valleur M. Les modèles psychologiques de compréhension des addictions. In : Raynaud M. Traité d'addictologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2006, p. 59-68.
13. Lejoyeux M. Substitutions opiacés, mauvaises utilisations des MSO. Abreges Addictologie. 2<sup>ième</sup> éd : Masson, 2013, p. 207.
14. Karila L. Module 11, synthèse clinique et thérapeutique. Le Book des ECN. 2<sup>ième</sup> éd : La revue du praticien, 2013.
15. Karila L. Addictions et conduites dopantes: opiacés. Le Book des ECN. 2<sup>ième</sup> ed : La revue du praticien, 2013, p. 32.
16. AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Mise au point - Prise en charge des abcès locaux et des adénopathies consécutifs à la vaccination BCG, 2007, p 1-10.
17. AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). .Mise au point- Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeurs aux opiaces par buprénorphine haut dosage, 2011, p.1.
18. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Methylphénidate : données d'utilisations et de sécurité d'emploi en France, 2013. p 1-25.
19. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance, 2014, p. 1-30
20. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Etat des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France, 2014.
21. Karila L. Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiaces (HAS 2004). Le Book des ECN. 2<sup>ième</sup> ed : La revue du praticien, 2013, p. 30.
22. Article R 5121-152 du code de Santé Publique

23. Auriacombe M, Fatséas M. Opiacés: épidémiologie, étiologies, et clinique. Abreges d'addictologie. 2<sup>ième</sup> ed : Elsevier Masson ed, 2013, p. 194.
24. Coquerel A, Lelong-Boulouard V. Bilan de l'enquête nationale sur la soumission chimique. Traité d'addictologie. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 2006, p. 196.
25. Coquerel A. Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP). Traité d'addictologie. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 2006, p. 189.
26. Papet N. Toxicomanie médicamenteuses: clair-obscur des dépendances. Traité d'addictologie. Paris : Flammarion Médecines Sciences, 2006, p. 647.
27. Laqueille X. Troubles psychiatriques et opiacés. Traité d'addictologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2006, p. 555-560.
28. Auriacombe M, Fatseas M. Mauvaise utilisation de la buprenorphine : quelles significations et quelles conséquences? Traite d'addictologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2006, p. 625.
29. Sanchez M. Recherche de l'apaisement type héroïne sur un traitement par méthadone ou par buprénorphine haut dosage. Traité d'addictologie. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 2006, p. 566.
30. Costes JM. Thérapeutiques de substitution aux opiacés: méthadone orale et buprénorphine sublinguale. d'addictologie. Traité d'addictologie. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 2006, p. 122.
31. Karila L. Modalités de consommation à risque. Traité d'addictologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2006, p. 43.
32. Guison, J. 2012 : Quel accueil pour une nouvelle modalité de traitement de substitution des opiacés : le Suboxone. 2012. Thèse de doctorat en médecine. Strasbourg : Hopitaux Universitaire de Strasbourg, 2013, 397p.
33. Nordmann S, Frauger E, Pauly V, et al. Misuse of buprenorphine maintenance treatment since introduction of its generic forms: OPPIDUM survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(2):184-90.
34. Degenhardt L, Larance BK, Bell JR et al. Injection of medications used in opioid substitution treatment in Australia after the introduction of a mixed partial agonist-antagonist formulation. *Med J Aust.* 2009;191(3):161-5.
35. Stöver H. Barriers to opioid substitution treatment access, entry and retention: a survey of opioid users, patients in treatment, and treating and non-treating physicians. *Eur Addict Res.* 2011;17(1):44-54.
36. Larance B, Degenhardt L, Lintzeris N, et al. Post-marketing surveillance of buprenorphine-naloxone in Australia: diversion, injection and adherence with supervised dosing. *Drug Alcohol Depend.* 2011;118(2-3):265-73.
37. Caviness CM, Anderson BJ, de Dios MA, Kurth M, Stein M. Prescription medication exchange patterns among methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend.* 2013;127(1-3):232-8.
38. Cicero TJ, Ellis MS, Surratt HL, Kurtz SP. Factors contributing to the rise of buprenorphine misuse: 2008-2013. *Drug Alcohol Depend.* 2014;142:98-104.
39. Roux P, Villes V, Blanche J, Bry D, Spire B, Feroni I, et al. Buprenorphine in primary care: risk factors for treatment injection and implications for clinical management. *Drug Alcohol Depend.* 2008;97(1-2):105-13.
40. Abuse Deterrent Formulations of precription Drugs. RADARS (Research Abuse, Diversion and Addiction Related Surveillance System) Annual Scientific Meeting (5; 2011; Maryland), p.1-9.

41. Lofwall MR, Walsh SL. A review of buprenorphine diversion and misuse: the current evidence base and experiences from around the world. *J Addict Med.* 2014;8(5):315-26.
42. HHS (Department of Health and Human Services). Opioid Drugs in Maintenance and Detoxification Treatment of Opiate Addiction; Proposed Modification of Dispensing Restrictions for Buprenorphine and Buprenorphine Combination as Used in Approved Opioid Treatment Medications. Disponible sur <http://federalregister.gov/a/2015-14421>. Page consultée le 01 mars 2016).
43. Fontaa V, Bronner C. Persistent injecting practices in subjects on methadone or buprenorphine maintenance therapy. A study of 600 cases. *Ann Med Interne (Paris)*. 2001;152 Suppl 7:59-69.
44. Fared A, Eilender P, Ketchen B, Buchanan-Cummings AM, Scheinberg K, Crampton K, et al. Factors affecting noncompliance with buprenorphine maintenance treatment. *J Addict Med.* 2014;8(5):345-50.
45. Vidal-Trecañ G, Varescon I, Nabet N, Boissonnas A. Intravenous use of prescribed sublingual buprenorphine tablets by drug users receiving maintenance therapy in France. *Drug Alcohol Depend.* 2003;69(2):175-81.
46. Feroni I, Peretti-Watel P, Paraponaris A, Masut A, Ronfle E, Mabriez JC, et al. French general practitioners' attitudes and prescription patterns toward buprenorphine maintenance treatment: does doctor shopping reflect buprenorphine misuse? *J Addict Dis.* 2005;24(3):7-22.
47. K Simojoki HA. A five-year follow-up of buprenorphine abuse potential. *Alcohol Drug Depend.* 2013:1-6.
48. Vicknasingam B, Mazlan M, Schottenfeld RS, Chawarski MC. Injection of buprenorphine and buprenorphine/naloxone tablets in Malaysia. *Drug Alcohol Depend.* 2010;111(1-2):44-9.
49. Larance B, Lintzeris N, Ali R, Dietze P, Mattick R, Jenkinson R, et al. The diversion and injection of a buprenorphine-naloxone soluble film formulation. *Drug Alcohol Depend.* 2014;136:21-7.
50. US Department of Health and Human service. National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits. DAWN, 2011, p.21-22
51. Goldsworthy RC, Schwartz NC, Mayhorn CB. Beyond abuse and exposure: framing the impact of prescription-medication sharing. *Am J Public Health.* 2008;98(6):1115-21.
52. Alho H, Sinclair D, Vuori E, Holopainen A. Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug Alcohol Depend.* 2007;88(1):75-8.
53. Moratti E, Kashanpour H, Lombardelli T, Maisto M. Intravenous misuse of buprenorphine: characteristics and extent among patients undergoing drug maintenance therapy. *Clin Drug Investig.* 2010;30 Suppl 1:3-11.
54. Bazazi AR, Yokell M, Fu JJ, Rich JD, Zaller ND. Illicit use of buprenorphine/naloxone among injecting and noninjecting opioid users. *J Addict Med.* 2011;5(3):175-80.
55. Cicero TJ, Surratt HL, Inciardi J. Use and misuse of buprenorphine in the management of opioid addiction. *J Opioid Manag.* 2007;3(6):302-8.
56. Franques. Facteurs d'évolution du comportement de dépendance sous traitement par buprénorphine haut dosage. In: Lavie, editor.: *Le courrier des addictions* (5); 2003. p. 14-9.
57. Paone D, Tuazon E, Stajic M, Sampson B, Allen B, Mantha S, et al. Buprenorphine infrequently found in fatal overdose in New York City. *Drug Alcohol Depend.* 2015;155:298-301.

58. De Ducla M, Gagnon A, Mucchielli A, Robinet S, Vellay A. Follow-up of opioid addicts treated with high-dose buprenorphine in a health care network. National retrospective study. Experience of French general physicians. *Ann Med Interne (Paris)*. 2000;151 Suppl A:A27-32.
59. Courty P. High dosage buprenorphine and injection practices. A study of 303 patients. *Ann Med Interne (Paris)*. 2003;154 Spec No 1:S35-45.
60. Fareed A, Vayalapalli S, Casarella J, Amar R, Drexler K. Heroin anticraving medications: a systematic review. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010;36(6):332-41.
61. Fareed A, Vayalapalli S, Casarella J, Drexler K. Effect of buprenorphine dose on treatment outcome. *J Addict Dis*. 2012;31(1):8-18.
62. Fareed A, Vayalapalli S, Stout S, Casarella J, Drexler K, Bailey SP. Effect of methadone maintenance treatment on heroin craving, a literature review. *J Addict Dis*. 2011;30(1):27-38.
63. Auriacombe M, Franques P, Daulouède JP. Traitement de substitution: le médicament est... celui qui le donne. *Le Courrier des addictions*, 2002,4, p. 106
64. Lofwall MR, Havens JR. Inability to access buprenorphine treatment as a risk factor for using diverted buprenorphine. *Drug Alcohol Depend*. 2012;126(3):379-83.
65. ASAM (American Society of Addiction Medicine). Advancing access to addiction medications: implications for opioid addiction treatment, 2013, p.1-121
66. ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'évaluation en santé). Réduire les mauvaises utilisations des traitements de substitutions aux opiacés, 2004, p.8
67. Auriacombe M, Serre F, Fatseas M. Le craving, marqueur diagnostic et pronostics des addictions. *Addict*, 2015, p.2
68. Auriacombe M, Dubernet J, Sarram S, et al. Traitements pharmacologiques dans les addictions: pour une approche transversale et simplifiée, *Addict*, 2016, p.3



## **Serment d'Hippocrate**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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

# **Mésusage : Définition, inventaire et analyse des données disponibles. Spécificité de la buprénorphine et mise en perspective avec les autres médicaments**

## **Introduction :**

Les représentations du prescripteur sur le mésusage (comme celles du patient) influencent la relation thérapeutique et peuvent, dans certains cas, diminuer les chances de guérison du patient dépendant aux opiacés.

## **Objectifs :**

Clarifier les caractéristiques du mésusage intraveineux de la buprénorphine afin de rationaliser et améliorer la prise en charge médicale des patients dépendants aux opiacés.

## **Matériel et Méthodes :**

Le travail consiste en une étude systématisée des données de synthèse française, reflet du corpus de connaissances validé pour les médecins spécialisés en addictologie et futurs praticiens. Dans un second temps, mise en perspective des résultats avec les données scientifiques actuellement disponibles.

## **Résultats**

Les données françaises locales stigmatisent le « mauvais » comportement, à visée récréative et étroitement liée à la substance (Buprénorphine) du patient. L'objectif thérapeutique du médecin prescripteur est la suppression des symptômes du syndrome de sevrage. A l'opposé, les données de la littérature scientifique spécialisée récentes décrivent le mésusage comme un comportement « universel », conditionné, n'induisant pas une mortalité élevée, et très majoritairement (75% des cas) réalisé dans une attention thérapeutique conforme à son indication : la suppression des symptômes de sevrage. Le mésusage est donc favorisé par le sous dosage thérapeutique pratiqué par le médecin. L'objectif thérapeutique préconisé est donc la suppression du craving, nécessitant la prescription (supervisée) de haut dosage de buprénorphine (allant jusqu'à 32mg/j, hors AMM).

## **Conclusion :**

La qualité de la prescription (délivrance supervisée, dose buprénorphine adaptée à l'élimination du craving), et la relation de confiance médecin malade, sont les clés pour une prise en charge optimale d'un patient dépendant aux opiacés.

---

**Title :** Misuse: definition, inventory and analysis of available data. Specificity of buprenorphine and putting into perspective with other drugs

---

**Discipline :** Médecine générale

---

**Mots-clés :** Mésusage, buprénorphine, détournement, abus, toxicomanie médicamenteuse, automédication, méthadone

