Université de BREST-Bretagne OCCIDENTALE

FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTE
*****

Année 2015

DOCTORAT en MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

Par LEROUX Hélène
Née le 10 août 1986 à Saint-Nazaire (44)

Présentée et soutenue publiquement le 10 septembre 2015

Quelles sont les différentes perceptions constatées par les usagers entre le générique et le princeps de la Buprénorphine ?

Président du Jury Professeur LE RESTE Jean-Yves
Membres du Jury Professeur Le FLOC'H Bernard
Docteur NABBE Patrice
Docteur LE GRAND Pierre

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE
FACULTE DE MÉDECINE ET
DES SCIENCES DE LA SANTÉ DE BREST

DOYENS HONORAIRES:	**Professeur H. H. FLOCH**
	Professeur G. LE MENN (†)
	Professeur B. SENECAIL
	Professeur J. M. BOLES
	Professeur Y. BIZAIS (†)
	Professeur M. DE BRAEKELEER
DOYEN :	**Professeur C. BERTHOU**

PROFESSEURS EMÉRITES

Professeur BARRA Jean-Aubert Chirurgie Thoracique & Cardiovasculaire

Professeur LAZARTIGUES Alain Pédopsychiatrie

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS EN SURNOMBRE

Professeur BLANC Jean-Jacques Cardiologie

Professeur CENAC Arnaud Médecine Interne

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

BOLES Jean-Michel	**Réanimation Médicale**
FEREC Claude	**Génétique**
GARRE Michel	**Maladies Infectieuses - Maladies tropicales**
MOTTIER Dominique	**Thérapeutique**

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1ère CLASSE

ABGRALL Jean-François	**Hématologie - Transfusion**
BOSCHAT Jacques	**Cardiologie & Maladies Vasculaires**
BRESSOLLETTE Luc	**Médecine Vasculaire**
COCHENER - LAMARD Béatrice	**Ophtalmologie**
COLLET Michel	**Gynécologie - Obstétrique**
DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc	**Pédiatrie**
DE BRAEKELEER Marc	**Génétique**
DEWITTE Jean-Dominique	**Médecine & Santé au Travail**
FENOLL Bertrand	**Chirurgie Infantile**
GOUNY Pierre	**Chirurgie Vasculaire**
JOUQUAN Jean	**Médecine Interne**
KERLAN Véronique	**Endocrinologie, Diabète & maladies métaboliques**
LEFEVRE Christian	**Anatomie**
LEHN Pierre	**Biologie Cellulaire**
LEROYER Christophe	**Pneumologie**
LE MEUR Yannick	**Néphrologie**
LE NEN Dominique	**Chirurgie Orthopédique et Traumatologique**
LOZAC'H Patrick	**Chirurgie Digestive**
MANSOURATI Jacques	**Cardiologie**
OZIER Yves	**Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale**
REMY-NERIS Olivier	**Médecine Physique et Réadaptation**
ROBASZKIEWICZ Michel	**Gastroentérologie - Hépatologie**
SENECAIL Bernard	**Anatomie**
SIZUN Jacques	**Pédiatrie**
TILLY - GENTRIC Armelle	**Gériatrie & biologie du vieillissement**

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2ème CLASSE

BAIL Jean-Pierre	**Chirurgie Digestive**
BERTHOU Christian	**Hématologie – Transfusion**
BEZON Eric	**Chirurgie thoracique et cardiovasculaire**

BLONDEL Marc	**Biologie cellulaire**
BOTBOL Michel	**Psychiatrie Infantile**
CARRE Jean-Luc	**Biochimie et Biologie moléculaire**
COUTURAUD Francis	**Pneumologie**
DAM HIEU Phong	**Neurochirurgie**
DEHNI Nidal	**Chirurgie Générale**
DELARUE Jacques	**Nutrition**
DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	**Rhumatologie**
DUBRANA Frédéric	**Chirurgie Orthopédique et Traumatologique**
FOURNIER Georges	**Urologie**
GILARD Martine	**Cardiologie**
GIROUX-METGES Marie-Agnès	**Physiologie**
HU Weigo	**Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ;**
LACUT Karine	**Thérapeutique**
LE GAL Grégoire	**Médecine interne**
LE MARECHAL Cédric	**Génétique**
L'HER Erwan	**Réanimation Médicale**
MARIANOWSKI Rémi	**Oto. Rhino. Laryngologie**
MISERY Laurent	**Dermatologie - Vénérologie**
NEVEZ Gilles	**Parasitologie et Mycologie**
NONENT Michel	**Radiologie & Imagerie médicale**
NOUSBAUM Jean-Baptiste	**Gastroentérologie - Hépatologie**
PAYAN Christopher	**Bactériologie – Virologie; Hygiène**
PRADIER Olivier	**Cancérologie - Radiothérapie**
RENAUDINEAU Yves	**Immunologie**
RICHE Christian	**Pharmacologie fondamentale**
SALAUN Pierre-Yves	**Biophysique et Médecine Nucléaire**
SARAUX Alain	**Rhumatologie**
STINDEL Eric	**Bio-statistiques, Informatique Médicale et technologies de communication**
TIMSIT Serge	**Neurologie**
VALERI Antoine	**Urologie**

WALTER Michel	**Psychiatrie d'Adultes**

PROFESSEURS des Universités – praticien Libéral

LE RESTE Jean Yves	**Médecine Générale**

PROFESSEURS ASSOCIÉS

LE FLOC'H Bernard	**Médecine Générale**
BARRAINE Pierre	**Médecine Générale**

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS HORS CLASSE

ABALAIN-COLLOC Marie Louise	**Bactériologie – Virologie ; Hygiène**
AMET Yolande	**Biochimie et Biologie moléculaire**
LE MEVEL Jean Claude	**Physiologie**
LUCAS Danièle	**Biochimie et Biologie moléculaire**
RATANASAVANH Damrong	**Pharmacologie fondamentale**
SEBERT Philippe	**Physiologie**

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1ère CLASSE

ABALAIN Jean-Hervé	**Biochimie et Biologie moléculaire**
AMICE Jean	**Cytologie et Histologie**
CHEZE-LE REST Catherine	**Biophysique et Médecine nucléaire**
DOUET-GUILBERT Nathalie	**Génétique**
JAMIN Christophe	**Immunologie**
MIALON Philippe	**Physiologie**
MOREL Frédéric	**Médecine & biologie du développement et de la reproduction**
PERSON Hervé	**Anatomie**
PLEE-GAUTIER Emmanuelle	**Biochimie et Biologie Moléculaire**
UGO Valérie	**Hématologie, transfusion**
VALLET Sophie	**Bactériologie – Virologie ; Hygiène**
VOLANT Alain	**Anatomie et Cytologie Pathologiques**

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2ère CLASSE

DELLUC Aurélien	**Médecine interne**
DE VRIES Philine	**Chirurgie infantile**
HILLION Sophie	**Immunologie**
LE BERRE Rozenn	**Maladies infectieuses-Maladies tropicales**
LE GAC Gérald	**Génétique**
LODDE Brice	**Médecine et santé au travail**
QUERELLOU Solène	**Biophysique et Médecine nucléaire**
SEIZEUR Romuald	**Anatomie-Neurochirurgie**

MAITRES DE CONFERENCES - CHAIRE INSERM

MIGNEN Olivier	**Physiologie**

MAITRES DE CONFERENCES

AMOUROUX Rémy	**Psychologie**
HAXAIRE Claudie	**Sociologie - Démographie**
LANCIEN Frédéric	**Physiologie**
LE CORRE Rozenn	**Biologie cellulaire**
MONTIER Tristan	**Biochimie et biologie moléculaire**
MORIN Vincent	**Electronique et Informatique**

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES MI-TEMPS

NABBE Patrice	**Médecine Générale**
CHIRON Benoît	**Médecine Générale**
BARAIS Marie	**Médecine Générale**

AGRÉGÉS DU SECOND DEGRÉ

MONOT Alain	**Français**
RIOU Morgan	**Anglais**

Remerciements

A Monsieur le Professeur Le Floch d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir orienté vers ce sujet passionnant.

A Monsieur le Professeur Le Reste d'avoir accepté de présider ma thèse et d'avoir pris le temps d'apporter toutes ces corrections pertinentes.

A Monsieur le Docteur Nabbe d'avoir accepté d'être membre du jury

A Monsieur le Docteur Le Grand d'avoir accepté d'être membre du jury et pour ton humour à toute épreuve !

Au Réseau Addiction Régional Poitou-Charentes (RAP) et le Pôle Recherche du Département de Médecine Générale de Poitiers (Philippe Binder, Pierre Muscat, Stéphanie Gagey et Yann Brabant) qui ont élaboré la méthode de l'enquête dans un cadre multicentrique associant 11 sites.

Merci à la Maison médicale de Rosporden pour son soutien durant cette année.

A Thomas, pour ta patience, ton écoute et ton soutien tout le long de cette année. Je t'aime**.**

A ma famille, sans qui toutes ces études n'auraient été possibles, merci à vous tous.

A mes amis, Camcam, Greg, Alex, Arnaud, Fanny, Vincent, Laurence, Sophie, Adeline, Marine, Lulu, Nono, Nath, Pierre, Stan, Alix, les Bretons Educ ou non, les Nantais Educ ou non aussi et à tous ceux que j'oublie **!**

Sommaire

1. Introduction 14

2. Matériel et Méthode 17

2.1 Lancement de l'étude nationale 17

2.2 Matériel et Méthode de l'étude multicentrique 17

2.2.1 Recrutement des Pharmaciens dans le Finistère 17
2.2.2 Rôle du Pharmacien 17
2.2.3 Rôle du Patient 18
2.2.4 Fin de l'enquête 18
2.2.5 Analyse des questionnaires 18

2.3 Matériel et méthode des revues narratives avec analyse thématique 19

2.3.1 Revues narratives de littérature 19
2.3.2 Revue narrative de forums d'usagers de BHD et de la presse grand public. 20

3. Résultats 22

3.1 Résultats des questionnaires 22

3.1.1 Participation des Pharmaciens et des Patients 22
3.1.2 Type de population 22
3.1.3 Substitution 22
3.1.4 Trafic et Coaddictions 23

3.2 Comparaison du groupe Subutex Versus Générique 23

3.2.1 Coaddictions 23
3.2.2 Mésusages 23
3.2.3 Pharmacodynamie 24
3.2.4 Effets Indésirables 24
3.2.5 Galénique 24
3.2.6 Perception de la substitution par le patient 25

3.3 Comparaison de groupe S.B.S Versus B.S.B 25

3.3.1 Type de population 25
3.3.2 Dosage 25
3.3.3 Trafic et Coaddictions 26
3.3.4 Mésusages 26
3.3.5 Pharmacodynamie 26
3.3.6 Effets Indésirables 27
3.3.7 Galénique 27
3.3.8 Perception de la substitution par le patient 27

3.4 Résultats des revues narrative de littérature 28

3.4.1 Thèses 28
3.4.2 Articles Scientifiques 29

3.5 Résultats des revues narratives de forums patients et de la presse grand public 31
3.5.1 Les Forums tenus par les patients 31
3.5.2 Revue narrative des articles de la presse grand public 33

3.6 Tableau de synthèse des résultats des revues narratives 35

4. Discussion 36
4.1 Forces de l'étude 36
4.2 Limites de l'étude 36
4.3 Discussion des Résultats 38
4.3.1 Les critères principaux de la défiance du patient face aux génériques 38
4.3.1.1 La galénique 38
4.3.1.2 Galénique et Mésusage 38
4.3.1.3 Ritualisation 38
4.3.1.4 Les Effets Indésirables et le Pharmacodynamie 39
4.3.1.5 Trafic illégal 39
4.3.2 Les personnalités des patients sous substitution orale 40
4.3.2.1 Le profil « conformiste » 40
4.3.2.2 Le profil « adapté » 40
4.3.2.3 Les personnalités décrites dans cette étude 40
4.3.3 Les critères extérieurs aux patients influant sur leur perception de la substitution 41
4.3.3.1 La prise en charge globale 41
4.3.3.2 Le cadre légal 42
4.3.3.3 Trafic illégal 42
4.3.3.4 Impact publicitaire et financier 42
5. Conclusion 43
6. Bibliographie 44

Liste des Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

TSO : Traitement de Substitution Oral

SIDA : Syndrome d'immunodéficience Acquise

BHD : Buprénorphine Haut Dosage

CSAPA : Centre de Soin d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

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

U.S : Unité Sanitaire

RAP : Réseau d'Addictologie de Poitiers

CMU : Couverture Maladie Universelle

I.V : Intraveineux

LEROUX Hélène : Quelles sont les différentes perceptions constatées par les usagers entre le générique et le princeps de la Buprénorphine? Th : Méd. : Brest 2015

RESUME :

Contexte : Dans le cadre d'une politique de réduction des dépenses de santé, l'arrivée des génériques sur le marché prend une place importante. En ce qui concerne les génériques de la Buprénorphine Haut Dosage, ils ne représentent que 31,7% de la part du marché contre 82% pour les génériques de tous médicaments confondus délivrés.

Objectif : Comprendre les raisons objectives et subjectives à l'origine de la défiance des usagers face aux génériques de la Buprénorphine Haut Dosage.

Méthodes : Analyse quantitative et descriptive de 48 auto-questionnaires créés par le Réseau Addictologie de Poitiers (RAP) complétée par des revues narratives de littérature, de forums tenus par des patients et de la presse grand public

Résultats : Les 48 auto-questionnaires récoltés n'ont pas permis d'obtenir des résultats significatifs. Les résultats dégagés comparés à ceux des revues narratives complémentaires ont permis de relever certains critères objectifs pouvant expliquer la défiance des patients face aux générique de la BHD : la galénique, les effets indésirables et l'efficacité. Des critères subjectifs ont été également relevés dont le plus récurrent est le rôle de la ritualisation du patient augmentant sa défiance face aux génériques.

Conclusion : Cette étude a permis de suggérer des critères objectifs et subjectifs pouvant être envisagés comme des indicateurs de la défiance des usagers pour les génériques de la BHD. Associer à ces indicateurs, la formation des tous professionnels de santé encadrant les patients en cours de sevrage reste essentielle pour aider le patient dans sa démarche de soin.

MOTS CLES : SUBUTEX, BUPRENORPHINE, TOXICOMANE, DEFIANCE, GENERIQUE, SEVRAGE.

JURY :

Président : Professeur Jean Yves LE RESTE
Membres : Professeur Le FLOCH Bernard
Docteur NABBE Patrice
Docteur LE GRAND Pierre

DATE DE SOUTENANCE : 10 septembre 2015

ADRESSE DE L'AUTEUR : 20 Rue des Fleurs, 29 900 Concarneau, heleneleroux29@gmail.com.

LEROUX Hélène: What are the different perceptions found by users between the generic and originator of Buprenorphine ?
Th : Méd.: Brest 2015

SUMMARY:

Background: As part of a policy of reducing health costs , the arrival of generics on the market takes an important place . Regarding generic High Dosage Buprenorphine , they represent only 31.7% of market share against 82 % for all generic drugs issued confused .

Objective: To understand the subjective and objective reasons for the distrust of the users face generic Buprenorphine High Dosage.

Methods: Descriptive analysis of 48 questionnaires created by the « RAP » (Poitier's Addictology Network) supplemented by narrative reviews of literature, patients' forums and the common press

Results: The 48 self- collected questionnaires have not yielded significant results. The results compared with those generated additional narrative reviews helped meet certain objective criteria that could explain the distrust of patients face generic BHD : dosage , side effects and effectiveness . Subjective criteria were also identified , the most recurrent is the role of the patient's face ritualisation increasing its confidence generic .

Conclusion: This study suggest objective and subjective criteria that can be considered as indicators of distrust of users for generic BHD . Associated with these indicators , the training of all health professionals framing weaning current patients remains essential to help the patient in his care approach.

KEYWORDS: SUBUTEX, BUPRENORPHINE, TOXICOMANE, DEFIANCE, GENERIQUE, SEVRAGE.

JURY:
Président : Professeur Jean Yves LE RESTE
Membres : Professeur Le FLOCH Bernard
Docteur NABBE Patrice
Docteur LE GRAND Pierre

DATE OF DEFENSE: 10 septembre 2015

ADDRESS OF AUTHOR: 20 Rue des Fleurs, 29 900 Concarneau, heleneleroux29@gmail.com.

1. Introduction

En France, la toxicomanie est devenue un réel problème de santé publique dans les années soixante-dix [1] avec une augmentation de la consommation de substances illicites telle que l'héroïne. Une politique de répression peu médicalisée a d'abord été mise en place par l'Etat français. La croissance de l'épidémie de SIDA et des hépatites dans les années quatre-vingt a nécessité un changement de méthode de santé publique.

Les premières « substitutions » non légales ont été les médicaments morphiniques dont la Buprénorphine nommée TEMGESIC®, produite par le laboratoire Schering-Plough dès 1987 [2]. Ce traitement composé de Buprénorphine détient une AMM pour la prise en charge de la douleur mais est prescrite par les médecins généralistes dans un but d'aide au sevrage des toxicomanes. Le Conseil de l'Ordre a mis en place un contrôle renforcé devant une recrudescence du marché noir en parallèle de cette substitution prescrite illégalement.

La substitution officielle aux opiacés est apparue dans ce contexte en 1995[3], avec la mise en place de traitements de substitution oraux (TSO). Les TSO ont permis une prise en charge officielle des patients toxicomanes par les médecins, et plus particulièrement par les médecins généralistes. Cette prise en charge est très spécifique, du fait d'un passé souvent compliqué du patient toxicomane, qui a souvent subit des violences[4]. Les TSO concernent actuellement environ 170 000 personnes [5] et a permis une réduction de la mortalité et une diminution des risques infectieux.

Les TSO usités sont la Méthadone et la Buprénorphine Haut Dosage (BHD). La Méthadone a été la première substitution orale ayant eu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 1995 mais elle est à l'heure actuelle moins prescrite que la BHD [6]. Cette différence est largement due au fait que le cadre légal de prescription de la Méthadone est plus réglementé que celui de la Buprénorphine.

En effet la Méthadone, agoniste des récepteurs Mu pur à un effet euphorisant [7] et est classé dans le tableau des stupéfiants. Les conditions de prescriptions sont légiférées[8]:

- Seuls les centres de soins spécialisés (Centre de Soin d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) et Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD)), l'hôpital (Service des Urgences exclu) et un médecin exerçant dans une Unité Sanitaire (US) rattaché à un centre pénitentiaire, peuvent initier le traitement.
- La prescription est effectuée sur une ordonnance sécurisée.
- La prescription est limitée de 7 à 14 jours pour le sirop et à 28 jours pour les gélules.
- La délivrance est limitée à 14 jours.
- Le nom de la pharmacie délivrant doit être noté sur l'ordonnance.
- Lorsque le patient est stabilisé, le relais peut être assuré par un Médecin Généraliste.

La Méthadone détient l'AMM pour la substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

La BHD, elle, est un agoniste partiel des récepteurs Mu [7] et un antagoniste des récepteurs Kappa et Delta. Elle provoque à la fois des effets euphorisants modérés et une aversion. Elle est classée sur la Liste I des médicaments mais est soumise aux mêmes règles de prescription et de délivrance que les stupéfiants[8]. Ce traitement de substitution peut être initié par un médecin spécialiste comme par un médecin généraliste, ce qui explique en partie sa plus grande utilisation dans les TSO.
Elle détient la même AMM que la Méthadone.
Elle est commercialisée sous le nom Subutex® depuis 1996 et son générique est apparu sur le marché depuis 2006.

Le Subutex est le produit le plus prescrit dans la prise en charge des toxicomanes en sevrage. Les formes génériques sont moins utilisées. Les BHD génériques ne représentent actuellement que 31, 7% de la part de marché de la BHD. En France, la part des génériques délivrés, tous médicaments confondus, atteint les 82%[9].

La BHD est exclue de la politique « Tiers payant contre générique » mise en place par l'Assurance Maladie depuis juin 2012, visant à réduire le déficit budgétaire de celle-ci. Il faut noter que la BHD générique est vendue en moyenne 20% moins chère que le Subutex (13,98 euros pour une boîte de 7 comprimés de 8mg de BHD générique contre 16, 82 euros pour le Subutex).
Elle n'est pas soumise aux mêmes conditions de remboursement que tout autre médicament.

Le Subutex® peut être délivré avec remboursement sans passer par les réglementations actuelles concernant les princeps versus générique [10] :

- La mention « Non Substituable » apposée avant la prescription du princeps par le médecin prescripteur n'est pas obligatoire.
- Ou la mention « Avis Pharmacien Non Substituable » apposée par le pharmacien délivrant la molécule n'est pas non plus obligatoire.

Malgré ces conditions de prescription, et en se référant également aux travaux précurseurs de cette étude [11], on observe que la prescription majoritaire du princeps ne dépend pas que du prescripteur ou du délivreur mais bien aussi du patient qui influe sur la demande.

Cette spécificité de la sous prescription de générique a été soulevée par le Centre d'Addictologie de Poitiers, et plus précisément par le Pr Binder, ce qui a permis le lancement d'une étude multicentrique dans 11 régions Françaises à travers un auto questionnaire remis aux patients traités par BHD générique ou Subutex. L'hypothèse de recherche était que l'acceptation de la substitution par le générique était un indicatif d'une amélioration du comportement du patient envers les addictions délétères.

Cette étude avait pour objectif de rechercher les raisons de cette différence de prescription en se basant sur le point de vue des usagers par auto questionnaire.
La question de recherche était :
« Quelles sont les différentes perceptions constatées par les usagers entre le générique et le princeps de la BHD ?

2. Matériel et Méthodes

2.1 Lancement de l'étude nationale

Une étude de faisabilité publiée en 2014 [12] a été réalisée en amont par le Dr Muscat et le Pr Binder du RAP (Réseau Addictologie de Poitiers) afin de pouvoir créer un auto questionnaire (Annexe1). Celui-ci avait été testé auprès de sa population cible lors de cette étude de faisabilité.
Ces questionnaires ont été distribués dans 11 sites d'analyse ayant accepté de participer à l'étude (Poitiers, Lille, Limoges, Bordeaux, Paris, Reims, Nice, Dijon, Besançon, Tours et Brest).

2.2 Matériel et Méthode de l'étude multicentrique

2.2.1 Recrutement des Pharmacies dans le Finistère

Le but était de sélectionner au moins 15 pharmacies qui devaient proposer le questionnaire à au moins 4 patients utilisateurs de BHD afin de pouvoir récolter une centaine de questionnaires au total. Pour cela, un courrier informant sur l'étude a été envoyé à 30 pharmacies du territoire finistérien (Annexe 2). Un contact téléphonique a ensuite été effectué dans la semaine suivant l'envoie du courrier et/ou une rencontre directe des titulaires des pharmacies afin de leur exposer la méthode et le but de l'étude.

2.2.2 Rôle du Pharmacien

Le Pharmacien devait signer une « Convention de Travail » (Annexe 3) l'engageant à respecter la méthode de l'étude, l'anonymat du patient et à récolter un nombre minimum de questionnaires remplis.
Il devait remplir également un « Registre Pharmacien » (Annexe 4) permettant de vérifier l'exactitude des réponses des usagers au questionnaire.

Il proposait le questionnaire à tout patient se présentant à l'officine pour se faire délivrer sa substitution. Il devait lui expliquer le but de l'étude : pourquoi le générique de la Buprénorphine est il moins usité que le princeps ?. Si le patient refusait, le pharmacien devait le noter tout de même dans le registre. Si le patient acceptait, il lui remettait un « Avis d'Information » (Annexe 5), une enveloppe vierge et le questionnaire.

2.2.3 Rôle du patient

Tout patient acceptant de participer à l'étude devait remplir le questionnaire à l'officine puis le remettre au Pharmacien dans l'enveloppe vierge scellée. L'anonymat était ainsi préservé, d'autant plus que chaque usager était référencé par un numéro. Aucun critère d'inclusion n'était requis. Aucun consentement écrit n'était demandé.

2.2.4 Fin de l'enquête

La durée d'inclusion des patients était d'un mois. Au milieu de l'enquête, un contact téléphonique était effectué pour s'assurer du bon déroulement de l'étude dans chaque pharmacie. Une fois l'échéance atteinte, les questionnaires étaient récupérés en mains propres.

2.2.5 Analyse des questionnaires

Après avoir récolté les questionnaires, 21 items ont été répertoriés dans un Tableau Excel (Annexe sur CD Rom). Les questions 4 (autres ressources), 6 (date de début de la substitution) et 7 (nombre de prise par jour) ont été exclues ainsi que les questions 14 à 27 (rapport de l'usager à l'addiction). Ce choix s'est effectué pour se recentrer sur les items permettant de répondre à la question de recherche posée : le contexte social du patient (Q1, Q2, Q3), son type de traitement (Q5 et Q8), ses consommations associées (Q9 à Q13) et son rapport à la substitution (Q25 à Q36) (Annexe1).

A chaque item, des réponse binaires y ont été répertoriées (oui ou non) sous forme de symboles ‘O’ ou ‘N’. L’absence de réponse à l’item a été répertoriée sous le symbole ‘X’.
L’analyse des résultats a pu être effectuée grâce aux formules existantes dans le logiciel Excel notamment les fonctions NB.SI.ENS (comparaison des réponses binaires) et MOYENNE.SI.ENS (comparaison des moyennes d‘âge et des dosages moyens) dans l’objectif de repérer les différences entre les groupes des patients sous Subutex et les patients sous BHD générique.
Des sous groupes d’analyse ont ensuite été créés pour répondre à la question de recherche. Le premier sous groupe défini est le S.B.S correspondant aux patients sous Subutex, qui ont essayé le générique, mais qui sont revenus au princeps. Le deuxième sous groupe est le B.S.B, qui correspond aux patients sous BHD générique ayant essayé le princeps et qui sont revenus au générique.

2.3 Matériel et Méthode des revues narratives avec analyse thématique.

Le nombre de questionnaires récoltés étant insuffisant l’analyse quantitative n’a pas pu répondre à la question de recherche. Une approche mixte de revue narrative de littérature et d’analyse qualitative de données d’utilisateurs de BHD [13] a en conséquence été choisie pour compléter cette étude. Cette approche qualitative a été réalisée de Novembre 2014 à Mai 2015 par un seul enquêteur.

2.3.1 Revue narrative de littérature

Une revue non systématique de littérature a été entreprise.
Une sélection de Thèses répondant à question de recherche a été réalisée en utilisant les bases de données « SUDOC » (Catalogue Collectif des Bibliothèques de l’Enseignement Supérieur Français), « Thèse.fr ».
Les mots clés suivants ont été utilisés: SUBUTEX, GENERIQUE, BUPRENORPHINE , TOXICOMANE, DEFIANCE et SEVRAGE. Ces mots clés ont été appariés avec ces deux opérateurs dans les bases de données afin de réaliser des équations de recherche aussi similaires que possible.

Les résumés de chaque Thèse ont été lus lors de la phase de sélection des textes pertinents. Les Thèses sélectionnées ont été lues intégralement pour s'assurer de leur éligibilité.
L'analyse des Thèses était qualitative suivant une approche phénoménologique avec une méthode d'extraction des données inspirée de la théorisation ancrée[14][15]. Après lecture des Thèses les informations jugées pertinentes ont été extraites (Verbatim ad Integrum) et répertoriées dans des Tableaux Excel (Annexes 6 et Annexe sur Cd Rom). Pour chaque verbatim, un codage ouvert, puis axial et enfin sélectif a été réalisé permettant de dégager des thèmes récurrents répondant à la question de recherche[16].

Pour compléter la revue narrative de littérature, une sélection d'articles scientifiques a été conduite dans les interfaces de données « PubMed » et « EM. Consulte ».
Lors de la sélection, les résumés de chaque articles ont été lus afin d 'évaluer leur apport à la question de recherche. Les articles sélectionnés ont été lus dans leur intégralité pour s'assurer de leur pertinence.
L'analyse des articles scientifiques était également qualitative suivant la même méthode que l'analyse des Thèses [14][15]. Les informations jugées pertinentes ont été répertoriées dans un tableau Excel sous forme de verbatim (Annexe 7 et Annexe sur CD Rom). Pour chaque verbatim, un codage ouvert, puis axial et enfin sélectif a été réalisé permettant de dégager des thèmes récurrents répondant à la question de recherche[16].

Pour cette revue narrative de littérature, aucune limite de date n'a été appliquée. La grande diversité des bases n'a pas permis de s'assurer du caractère systématique de la revue.

2.3.2 Revue narrative de forums d'usagers de BHD et de la presse grand public

Une sélection de forums tenus par des usagers de drogues accessibles par le moteur de recherche « Google » a été réalisée. Pour cibler les discussions des usagers répondant à la question de recherche, des mots clés ont été utilisés : SUBUTEX, GENERIQUE, BUPRENORPHINE , TOXICOMANE, DEFIANCE,

SEVRAGE et FORUM. Aucune intervention n'a été effectuée par le chercheur, sur ces forums. Les réponses ont été extraites telles quelles. L'analyse des réponses était qualitative suivant une méthode inspirée de la théorisation ancrée[14][15]. Après lecture des textes les informations jugées pertinentes ont été extraites (Verbatim ad Integrum) et répertoriées dans des Tableaux Excel (Annexes sur CD Rom). Pour chaque verbatim, un codage ouvert, puis axial et enfin sélectif a été réalisé permettant de dégager des thèmes récurrents répondant à la question de recherche[16].

Finalement une sélection d'articles de la Presse grand public a été également réalisée par le bais du moteur de recherche « Google » et sur « Europresse.com ».
Les mots clés utilisés pour affiner la recherche ont été : SUBUTEX, GENERIQUE, BUPRENORPHINE, TOXICOMANE et SEVRAGE. L'analyse des réponses était qualitative suivant une méthode inspirée de la théorisation ancrée[14][15]. Après lecture des textes les informations jugées pertinentes ont été extraites (Verbatim ad Integrum) et répertoriées dans des Tableaux Excel (Annexe sur CD Rom). Pour chaque verbatim, un codage ouvert, puis axial et enfin sélectif a été réalisé permettant de dégager des thèmes récurrents répondant à la question de recherche[16].

3. Résultats

3.1 Résultats des questionnaires

3.1.1 Participation des pharmacies et des patients

Sur 30 pharmacies contactées seule 12 pharmacies ont acceptées de participer à l'étude. Le dépôt de 10 questionnaires par pharmacie a été effectué.
Sur ces 120 questionnaires distribués, seulement 47 ont été récupérés.

Le refus de participation de certaines pharmacies était souvent justifié par l'appréhension de mettre en péril la relation patient/pharmacien construite. Il était également justifié part l'aspect chronophage que cela risquait d'avoir.

3.1.2 Type de population

Sur les 48 patients ayant participé, 36 étaient des hommes et 11 étaient des femmes. L'âge moyen des patients était de 38,6 ans. L'âge moyen des femmes était de 38,5 ans, et celui des hommes de 38,6 ans.

33 des patients ne bénéficient pas de la CMU soit 70% des patients.

3.1.3 Substitution

26 patients, soit 55%, sont sous Subutex et 21, soit 44%, sous BHD. Le dosage moyen des patients sous Subutex est de 7,01 mg et celui des patients sous BHD de 7,05 mg.

3.1.4 Trafic et Coaddictions

43 patients ont déclaré ne pas participer à du trafic illégal soit 91%. Sur les 4 patients ayant déclaré avoir participé à du trafic illégal, 3 étaient sous Subutex et 1 sous BHD.

Concernant les consommations associées, 4 items étaient abordés : le cannabis, les autres drogues (héroïne, cocaïne ou amphétamines), l'alcool et les psychotropes.

La consommation associée déclarée la plus fréquemment utilisée est la cannabis (28 patients soit 59%). En deuxième position, on retrouve l'alcool (27 patients soit 57%), puis les psychotropes (24 patients soit 51%) et enfin les autres drogues (12 patients soit 25%).

3.2 Comparaison du groupe Subutex Versus Générique

3.2.1 Coaddictions

Dans ce groupe, on constate que la consommation de cannabis est équivalente chez les patients sous Subutex et sous BHD (14 patients). La consommation d'alcool est plus fréquente chez les patients sous Subutex (16 pour 11 sous BHD) ainsi que la consommation de psychotropes (14 pour 10 sous BHD) et d'autres drogues (8 pour 4 sous BHD).

Si l'on compare les patients cumulant toutes les consommations associées sus citées, on ne retrouve aucun patient correspondant à ces critères sous BHD et 4 patients sous Subutex.

3.2.2 Mésusages

Le mésusage par sniff est réalisé par 10 patients sur 26 sous Subutex contre 8 sur 21 sous BHD.

Concernant l'injection IV, 5 patients sous Subutex déclarent l'avoir déjà fait alors qu'aucun patient sous BHD ne l'a effectué.

Sur les patients qui confirme s'être injectés ou sniffés le Subutex, 3 trouvent que la BHD est moins facile à injecter ou à sniffer que la BHD. Un seul patient sous BHD a constate cette moindre facilité.

3.2.3 Pharmacodynamie

Sur 26 patients sous Subutex, 18 considèrent que la BHD est moins efficace que le princeps. 3 patients sous BHD la considèrent moins efficace que le princeps.

A noter qu'à cette question, 15 patients, qu'ils soient sous BHD ou princeps, n'ont pas répondu à cette question.

3.2.4 Effets indésirables

La question 31 du questionnaire explorait les troubles potentiellement ressentis par le patient lors de la prise de BHD (sueurs, anxiété, insomnie, crampes, nausées, etc…).

15 patients sous Subutex ont ressenti un ou plusieurs de ces troubles lors de la prise de BHD contre 5 patients sous BHD.

3.2.5 Galénique

La question 32 évaluait la galénique du générique à travers le « côté moins pratique » (Moins facile à couper, fond moins bien sous la langue…).
17 patients sous Subutex constataient une moins bonne galénique du générique contre 3 patients sous BHD.

3.2.6 Perception de la substitution par le patient

Lors de l'étude pilote menée à Poitiers, trois perceptions principales du patient face à sa substitution ont été retenues :

- « Un piège qui me fait du tort » : 17 patients sous Subutex ont ce ressenti contre 16 sous BHD.
- « Un traitement ordinaire avec lequel je me sens normal » : 19 patients sous Subutex ont ce ressenti contre 12 sous BHD.
- « Comme une drogue qui me fait aussi du bien » : le nombre de patients sous Subutex ou sous BHD est identique pour cette perception, soit 11.

3.3 Comparaison du groupe S.B.S Versus B.S.B

Le groupe S.B.S correspond aux patients sous Subutex qui ont déjà essayé la BHD mais qui sont revenus sous Subutex soit 19 patients

Le groupe B.S.B correspond aux patients sous BHD qui ont essayé le Subutex mais qui sont revenus à la BHD soit 17 patients.

3.3.1 Type de population

Le groupe S.B.S est en moyenne plus âgé (39.9 ans) que le groupe B.S.B (37,9 ans).

Peu de patients bénéficient de la CMU dans les deux groupes : 3 dans le S.B.S et 4 dans le B.S.B.

3.3.2 Dosage

Le groupe S.B.S présente un dosage moyen de 6,83 mg.

Le groupe B.S.B présente un dosage moyen de 7,19 mg.

3.3.3 Trafic et coaddictions

Quelques patients affirment participer à du trafic dont 2 patients appartiennent au groupe S.B.S et un seul au groupe B.S.B.

Dans le groupe S.B.S, la coaddiction la plus fréquente est de peu l'alcool pour 12 patients (soit 63%), puis les psychotropes pour 11 patients (soit 58%), le cannabis pour 10 patients (soit 52%) et enfin 5 patients (soit 26%) consomment d'autres drogues.

Dans le groupe B.S.B, la coaddiction le plus fréquente est le cannabis pour 11 patients (soit 65%), puis l'alcool pour 10 patients (soit 59%), les psychotropes pour 8 patients (soit 47%) et enfin 3 patients (soit 18%) consomment d'autres drogues.

A la comparaison des 2 groupes, on constate que les coaddictions sont plus fréquentes dans le groupe S.B.S pour l'alcool, les psychotropes et la consommation associée d'autres drogues. Le cannabis est plus fréquemment usité dans le groupe B.S.B.

3.3.4 Mésusages

Dans le groupe S.B.S, 7 patients sniffent leur substitution et 4 l'injectent. Un patient constate une diminution de l'efficacité de la substitution générique lors du mésusage.

Dans le groupe B.S.B, 6 patients sniffent et aucun ne l'injecte. Un patient constate une diminution de l'efficacité du produit lors du mésusage.

3.3.5 Pharmacodynamie

Dans le groupe S.B.S, 12 patients considèrent que la BHD est moins efficace.

Dans le groupe B.S.B, 3 patients considèrent que la BHD est moins efficace.

3.3.6 Effets Indésirables

Dans le groupe S.B.S, 8 patients ont constatés des effets indésirables lors de la prise de BHD.

Dans le groupe B.S.B, 4 patients ont ressentis des effets indésirables.

3.3.7 Galénique

Dans le groupe S.B.S, 12 patients trouvent moins pratique la forme galénique du générique.

Dans le groupe B.S.B, 3 patients considèrent la galénique du générique comme moins pratique.

3.3.8 Perception de la substitution par le patient

La comparaison entre S.B.S et B.S.B retrouve:

- Pour « un piège qui me fait du tort » : 13 patients du groupe S.B.S contre 14 dans le groupe B.S.B.
- Pour « un traitement ordinaire avec lequel je me sens normal » : 14 patients S.B.S contre 9 patients B.S.B.
- Pour « Comme une drogue qui me fait aussi du bien » : 8 patients S.B.S contre 10 patients B.S.B.

Au total aucun résultat ne montre de différence significative entre les groupes.

3.4 Résultats des revues narratives de littérature

3.4.1 Thèses

153 Thèses ont été répertoriées grâce à la recherche par mots clés.
Après lecture des résumés de chaque thèse, 20 thèses ont été retenues. Les 133 thèses exclues n'abordaient pas le sujet de la défiance face aux génériques de la BHD.
La lecture de ces thèses a permis d'en retenir 12 répondant à la question de recherche. Dans les 8 Thèses exclues, 3 Thèses ne tenait compte que du point de vue du Pharmacien ou du Médecin prescripteur, 2 Thèses étudiaient les femmes enceintes exclusivement, 1 thèse étudiait la population militaire, 2 thèses étudiait le Subutex et ses mésusages avant la sortie du générique.
12 thèmes principaux ont été dégagés de ces écrits[14][15][16] (Annexe 6 et Annexe sur CD Rom) :

1) **Aide Thérapeutique** : cette perception de la substitution orale par le patient est relevée dans plusieurs études.
2) **Cadre légal** : le cadre légal de prescription de la substitution influe sur la perception du traitement par le patient, notamment le fait que la BHD générique ou non soit accessible en libéral.
3) **Coaddictions** : les coaddictions sont fréquentes sous substitution orale, notamment sous princeps de la BHD. La coaddiction par benzodiazépine est fréquemment retrouvée et augmente de manière significative la mortalité des patients sous TSO.
4) **Drogue légale** : l'analyse de la perception des TSO par les patients retrouve fréquemment ce terme de « drogue légale » définissant la BHD générique ou princeps.
5) **Effets Indésirables** : des effets indésirables ont été notés lors d'étude lorsque le patient bénéficiait d'un traitement de Buprénorphine générique ou lors du passage du princeps de la BHD vers le générique.

6) **Galénique** : les études démontrent que les patients préférant le princeps de la BHD invoquent souvent une galénique moins « agréable » du générique (taille, goût, fonte rapide)
7) **Galénique et mésusage** : les patients mésusant de leur substitution par IV auraient un attrait plus important pour le princeps compte tenu de leurs différences galéniques.
8) **Personnalités types** : la personnalité des patients toxicomanes influerait sur le choix entre princeps et générique de la BHD.
9) **Pharmacodynamie** : celle ci est scientifiquement prouvée comme étant équivalente entre générique et princeps de la BHD. Malgré tout la perception des patients tant à tendre vers une impression de pharmacodynamie plus rapide pour le générique que pour le princeps.
10) **Prise en charge globale** : cette thématique est récurrente dans les différentes thèses. Elle tend à prouver la place importante de tous les acteurs de la prise en charge du patient sous TSO (médecins, pharmaciens, addictologues, psychologues…). Elle influe donc également sur le choix du traitement par le patient.
11) **Ritualisation :** ce thème aborde la place importante du rituel chez les patients toxicomanes. Chez ces patients, le passage du princeps au générique de la BHD semble compliqué.
12) **Sevrage** : des études tendent à prouver que les patients sous génériques sont plus rapidement sevrés que les patients sous princeps [18].

3.4.2 Articles scientifiques

La sélection des articles scientifiques s'est réalisée avec les mêmes mots clés que lors de la recherche des thèses.
115 articles correspondaient à ces critères.
Après lecture des résumés 25 articles ont été retenus. Les 95 articles exclus ne correspondaient pas au sujet de recherche (étude des overdoses, étude centrée sur les femmes enceintes, étude de la sédation par BHD, syndrome de sevrage néonatal…).
La lecture complète de ces articles a permis d'en retenir 14 qui répondaient à la question de recherche.

11 thèmes ont été définis [14][15][16] (Annexe 7 et Annexe sur CD Rom):

1) **Prise en charge Globale** : l'importance de l'alliance entre pluri professionnels et l'alliance entre médecin et patient prend une place importante dans la prise médicamenteuse et l'adhésion aux soins du patient.
2) **Coaddictions** : La coaddiction notamment aux benzodiazépines est fréquemment observée chez les patients sous BHD génériques et sous princeps.
3) **Drogue légale et cadre légal** : le terme « drogue » est défini dans les articles scientifiques comme une perception du patient de sa substitution qu'elle soit générique ou non. Le cadre légal de prescription de la substitution par BHD influe aussi sur cette perception (cadre moins restrictif que celui de la méthadone).
4) **Galénique** : la galénique est fréquemment citée dans le refus du patient d'utiliser le générique. Le parallèle entre refus du générique pour sa galénique et le mésusage n'a pas été prouvé actuellement dans les dernières études menées.
5) **Impact publicitaire** : Dans des enquêtes menées auprès des patients sous substitutions, il semblerait que l'impact des laboratoires et leurs démarches publicitaires est réel sur la perception du générique par les patients (idée de « complot »).
6) **Insertion sociale** : L'arrivée de la substitution orale a favorisée l'insertion sociale des patients toxicomanes mais a aussi permis l'apparition de trafic illégal.
7) **Personnalités Types** : Des personnalités aux caractères dépressifs et/ ou impulsifs ont été décrites dans des études chez des patients mésuseurs sous Subutex.
8) **Relation Médecin/Patient** : Au-delà de la prise en charge globale, la relation entre le médecin prescripteur et le patient a été étudiée dans de nombreuses recherches et est primordiale dans la bonne prise médicamenteuse du patient, son choix de traitement et son implication dans la parcours de soin.
9) **Ritualisation :** La ritualisation prend une place importante dans la difficulté du patient à passer du Subutex au générique quand celui-ci a été stabilisé sous princeps**.**

10) **Trafic illégal :** Le trafic est constaté chez les patients sous princeps et générique.

3.5 Résultats des revues narratives de forums patients et de la presse grand public

3.5.1 Les forums tenus par les patients

23 forums ont été consultés.
10 forums ont été sélectionnés. Les 13 autres forums ont été exclus car les patients n'abordaient pas le sujet des génériques de la BHD comparés au princeps.
67 commentaires ont été répertoriés et ont été regroupés en 13 thèmes [14][15][16] (Annexe sur CD Rom):

1) **Coaddictions :** la consommation d'autres drogues associées à la substitution sous Subutex est déclarée par des patients.
2) **Drogue légale** : concernant le Subutex, de nombreux patients décrivent ce traitement comme une drogue dont le sevrage est compliqué mais qui est légale.
3) **Effets indésirables :** des effets indésirables sont cités par les patients ayant consommé le princeps tels que la baisse de libido, des nausées, des céphalées et une asthénie. Aucun effet secondaire du générique n'a été relevé.
4) **Galénique :** La galénique est la thématique la plus présente dans les forums. Deux points de vue s'opposent : certains patients apprécient le générique pour sa galénique plus pratique (fonte rapide, plus petit, meilleur goût)**,** d'autre part les autres patients préfèrent consommer le princeps car « il est plus gros » et qu'ils ont l'impression d'en avoir plus.
5) **Galénique inadaptée :** Cette thématique aborde le fait que les patients mésuseurs préfèrent le princeps au générique pour le côté plus pratique et facile à injecter et sniffer du fait de sa galénique. Ils considèrent donc la BHD générique comme une substitution à galénique inadapté pour leur sevrage.

6) **Insertion sociale :** La thématique de l'aide à l'insertion sociale par les patients sous TSO est abordée aussi bien par les patients sous Subutex que sous BHD générique. Ils reconnaissent une facilitation de leur insertion sociale (travail, vie familiale…) lors de la mise en place de leur substitution orale.
7) **Personnalités du toxicomane :** La personnalité dépressive est régulièrement citée chez les patients sous BHD générique. La personnalité « ritualisée » est, elle, plus souvent signalée chez les patients sous Subutex.
8) **Pharmacodynamie différente :** De nombreux patients signalent une moindre efficacité du générique ainsi qu'une sensation de manque lors du passage du princeps au générique de la BHD, générant une augmentation du dosage sous BHD générique. Certains de ses patients déclarent être également des mésuseurs.
9) **Pharmacodynamie égale :** Certains patients soulignent que le générique et le princeps sont les mêmes molécules, que leur efficacité est égale et que celui qui ressent une différence est sensible à l'effet « placebo ».
10) **Relation Médecin/Patient :** Certains patients conseillent un suivi en centre spécialisé car ils considèrent que les médecins généralistes ne sont pas assez formés. La confiance entre médecin généraliste et patient est donc instable.
11) **Ritualisation :** Le patient stabilisé sous un traitement, que ce soit le princeps ou le générique de la BHD, appréhende une modification de son traitement car la place du rituel est importante dans son sevrage.
12) **Soins globaux :** Les patients précisent l'importance d'une prise en charge globale en plus de leur substitution orale. Il est important pour eux que l'on tienne compte de leur environnement.
13) **Trafic de la substitution :** Peu de patients aborde le sujet du trafic sur les forums, mais il est régulièrement précisé que le marché noir du Subutex est souvent plus onéreux que celui du générique ce qui entretiendrait la vision d'une meilleure « efficacité » du princeps.

3.5.2 Revue narrative des articles de la presse grand public

72 documents répondaient à ces critères.
La lecture des articles a permis d'en sélectionner 14 répondant à la question de recherche. Les 54 autres articles abordaient la substitution dans sa globalité (Méthadone, Subutex et BHD générique) sans aborder la problématique de la sous consommation des génériques de la BHD.

Les Verbatim ont été répertoriés dans le tableau permettant une analyse thématique. (Annexe sur CD Rom).

9 thèmes ont été définis [14][15][16] (Annexe sur CD Rom):

1) **Cadre légal et Trafic** : Le lien entre le trafic illégal et le cadre légal de prescription, de délivrance et de remboursement des TSO alimente les sujets de presse grand public. Le cadre légal est souvent critiqué et tenu en parti pour responsable du trafic.
2) **Coaddictions sous Subutex** : Des coaddictions plus fréquentes ont été observées sous Subutex du fait d'une sensation d'insatisfaction sous cette molécule.
3) **Diminution des comorbidités** : Les overdoses et les transmissions de maladies infectieuses telles que le SIDA ont fortement diminuées depuis l'apparition des TSO.
4) **Galénique** : Cette thématique est abordée de trois manières différentes. Tout d'abord le fait que le générique contient moins d'additifs et donc est moins néfaste en cas de mésusage. Ensuite, le regard des substitués qui estiment que les galéniques proposées sont trop restreintes pour aider les patients au sevrage (galénique injectable inexistante). Enfin, le goût et la taille du générique seraient moins agréables.
5) **Impact financier** : L'entrée des génériques de la BHD est un gain financier à la fois pour les laboratoires pharmaceutiques mais également pour la sécurité sociale.
6) **Insertion sociale** : Ce constat est relayé dans différents articles. L'arrivée des TSO a permis aux patients une meilleure intégration sociale et cela même si

les TSO sont pris à vie. La diminution de la criminalité et de la morbi-mortalité ont été constatées.

7) **Personnalités types** : La vision de la presse grand public relaie souvent une image de personnalité manipulatrice des patients toxicomanes.
8) **Prise en charge globale** : la relation patient-pharmacien et patient-médecin prescripteur est régulièrement constatées comme ayant une place complémentaire et nécessaire dans l'aide au sevrage du patient.
9) **Ritualisation** : Le Subutex est plus fréquemment cité dans les rituels des patients mésuseurs (notamment chez les patients effectuant des IV de Subutex.).

3.6 Tableau de synthèse des résultats des revues narratives

Tableau de synthèse des résultats des revues narratives			
Thèses	**Articles scientifiques**	**Forums**	**Articles de presse grand public**
Prise en charge globale	Prise en charge globale	Soins Globaux	Prise en charge globale
	Relation Médecin/Patient	Relation Médecin/Patient	
Coaddictions	Coaddictions	Coaddictions	Coaddictions sous Subutex
Galénique	Galénique	Galénique	Galénique
Galénique et mésusage		Galénique inadaptée	
Effets Indésirables		Effets Indésirables	
Personnalités Types	Personnalités Types	Personnalités du Toxicomane	Personnalités types
Pharmacodynamie		Pharmacodynamie différente	
		Pharmacodynamie égale	
Ritualisation	Ritualisation	Ritualisation	Ritualisation
	Impact publicitaire		Impact financier
	Insertion sociale	Insertion sociale	Insertion Sociale
Cadre légal	Drogue légale et cadre légal	Drogues légales	Cadre légal et trafic
Drogue légale	Trafic illégal		
Aide Thérapeutique			Diminution des comorbidités
Sevrage			

4. Discussion

4.1 Forces de l'étude

La création du questionnaire par le RAP a permis de pouvoir récolter des informations anonymes et précises données par le patient lui même. L'étude pilote [11] menée en amont a également permis l'élaboration de questions précises aidant à répondre de manière objective à la question de recherche.

L'échantillon de patients ayant répondu aux questionnaires est hétérogène.

Le respect de l'anonymat lors des questionnaires permet une liberté dans les réponses.

L'approche qualitative complémentaire aux questionnaires donne un caractère original à l'étude puisqu'elle permet une compréhension de la perception et du comportement du patient face à sa substitution. Elle permet également d'approfondir l'étude sur les questionnements plus « délicats » pour les patients tels que les mésusages et les trafics.

Le croisement des résultats entre le questionnaire visant à récolter des données objectives et l'analyse par thématiques des données qualitatives permet d'apporter des réponses plus complètes à la question de recherche.

4.2 Limites de l'étude

Etude quantitative :

Un biais de sélection lié à certains pharmaciens qui ont reconnus ne distribuer le questionnaire qu'aux patients avec qui le rapport de confiance était instauré. Un second biais de sélection est du à des patients sélectionnés qui ont refusé de participer.

Un manque de puissance de l'étude lié à un **échantillon plus petit que prévu empêche** d'obtenir des résultats significatifs.

Un bais d'information reste possible avec un questionnaire non validé et simplement testé par une étude de faisabilité.

Un biais de confusion est présent dans **l'étude quantitative** par le questionnaire en lui-même puisque certains items peuvent refléter un préjugé des réponses attendues. De plus, **l'écart entre les réponses des usagers et la réalité des actes** est un biais car l'objectivité complète des réponses n'est pas entière.

Revues narratives :

Un biais de sélection est possible car les bases de données consultées étaient très diverses et les mots clef utilisés, dans la plupart des bases, ne permettaient pas une analyse linguistique. Il est également à noter le nombres d'études scientifiques abordant la thématique de la défiance des usagers face aux génériques du Subutex sont moindres.

Un biais d'information est présent puisqu'un seul enquêteur a sélectionné les « Verbatims ad Integrum » pour l'analyse thématique. **Un biais d'information supplémentaire existe** car elle n'a été réalisée que par **un seul enquêteur.** Un double regard ou une triangulation aurait permis de diminuer ce biais.

Les biais de confusion sont à la fois liés à l'analyse thématique qui implique une subjectivité dans l'interprétation des « Verbatim ad integrum »et **la thématique abordée** car elle aborde un sujet qui peut être conflictuel ou mal vécu par le patient. En effet les questions autour du trafic des TSO ou des mésusages ont apportées des réponses moindres par rapport à la dernière publication de l'OFDT [17].

4.3 Discussion des résultats

4.3.1 Les critères principaux de la défiance du patient face aux génériques

4.3.1.1 La galénique

Cette thématique est la première abordée que ce soit dans les données de la littérature [18] [19] ou les références grand public [20].
En effet les patients préférant le Subutex critique la galénique « moins pratique » du générique ; que ce soit sa taille trop petite, sa fonte trop rapide ou son goût moins agréable.
Ce constat ressort également dans l'analyse des questionnaires et ce malgré l'échantillonnage faible.

4.3.1.2 Galénique et mésusage

Un lien de causalité est également constaté entre la galénique et le mésusage.
Dans l'analyse des questionnaires, on constate que les patients restés sous Subutex (groupe S.B.S) pratiquent plus le mésusage que ce soit par sniff ou par injection intra veineuse.
Dans les forums et les études scientifiques, on retrouve ce lien de causalité expliqué par le fait que la galénique du Subutex est plus « adaptée » pour les I.V et les prises nasales.[21]
La question de la galénique adaptée au sevrage peut aussi être posée au delà du simple fait de la substitution orale : la substitution par voie injectable peut-elle être envisagée pour faciliter le sevrage de patients considérés comme mésuseurs ?[22]

4.3.1.3 La ritualisation

Ce thème est très proche de celui de la galénique car les patients défiants face aux génériques de la Buprénorphine attachent une importance particulière au produit avec lequel ils ont débuté leurs sevrages.

En effet le rituel prend une place centrale pour certains patients et le changement de substitution entrainant un changement de galénique perturbe le rituel instauré. Le patient doit faire face alors une angoisse supplémentaire à gérer : c'est à dire accepter que le changement de la galénique ne puisse pas mettre en danger son sevrage.
Cette importance de la ritualisation est plus présente chez les patients sous princeps de la BHD.
Il est alors possible d'effectuer un lien hypothétique entre la ritualisation et le mésusage. Les patients injecteurs (mésusage et ritualisation) tendraient donc plus à se sevrer par le princeps de la BHD compte tenu d'une galénique plus « facile » à injecter[23].

4.3.1.4 Les effets indésirables et la pharmacodynamie

Les patients ayant débuté leur sevrage sous Subutex perçoivent des effets indésirables à type de crampes abdominales, de sueurs ou de douleurs diffuses lors du passage aux génériques.
Ces effets sont principalement exposés dans les forums tenus par les patients mais aussi retrouvés lors d'études scientifiques ainsi que dans l'analyse des questionnaires.[18][25]
Se pose alors la question de savoir si les additifs différents entre princeps et génériques ont un impact sur les effets organiques ressentis ou si ces ressentis sont l'expression d'un effet placebo.

4.3.1.5 Trafic illégal

L'analyse des questionnaires tend à montrer que les patients sous princeps sont plus impliqués dans du trafic que les patients sous génériques. Ce résultat est à modérer compte tenu des limites de l'étude. Ce résultat semble ressortir également dans les revues narratives.

4.3.2 Les personnalités des patients sous substitution orale

Ces personnalités ont été décrites en se basant sur la classification élaborée par Robert King Merton [24].

4.3.2.1 Le profil « conformiste »

Ce profil de patient a été décrit dans quelques thèses comme correspondant aux patients plus fréquemment sevré par des génériques de la Buprénorphine.
Ils correspondent à des patients plus « rigoureux » dans le suivi, avec une prise non détournée de leur traitement oral et considérant la substitution comme un « traitement ordinaire ».

4.3.2.2 Le profil « adapté »

Ce profil de patient correspond plus fréquemment, selon les études, aux patients sous princeps.
Il considère leur substitution comme « une drogue » et le mésusage est plus fréquemment usité même si leur volonté au sevrage est maintenue. Les coaddictions y seraient également plus nombreuses.

4.3.2.3 Les personnalités décrites dans cette étude

Dans l'analyse des questionnaires, les personnalités « conformistes » correspondent aux patients sous princeps de la BHD et les personnalités « adaptées » correspondent aux patients sous générique de la BHD.
En ce qui concerne les coaddictions, l'analyse des questionnaires met en exergue des coaddictions plus fréquentes sous princeps, notamment aux psychotropes (Benzodiazépines) et à l'alcool.

Ces résultats, en opposition complète aux références bibliographique [12] [18] ainsi qu'aux références de l'analyse qualitatives, peuvent être en partie expliquées par le faible échantillonnage.

Malgré tout, il apparaît important de réussir à comprendre la personnalité du patient toxicomane en demande de sevrage pour réussir à adapter au mieux son traitement qu'il soit sous princeps ou sous génériques.

Il est également important de souligner les coaddictions plus fréquentes sous princeps que sous génériques, ce qui pourrait permettre une prise en charge plus centrée sur ses comportements « déviants » lors d'une prise en charge d'un patient sous Subutex.

4.3.3 Les critères extérieurs aux patients influant sur leur perception de la substitution

4.3.3.1 La prise en charge globale

Cette thématique est majoritairement présente que ce soit dans les recherches bibliographiques [23] ou les recherches sur les forums.
La relation Médecin/Patient et la relation Pharmacien/Patient prennent une place prépondérante [26] pour le patient ayant débuté un sevrage. La compétence relationnelle et la connaissance des substitutions orales, sont fondamentales dans la prise en charge du patient.
La connaissance des génériques et la vision des génériques par les professionnels de santé sont importantes pour aider le patient dans son choix de substitution.

La notion de prise en charge globale n'a pas été abordée dans les questionnaires puis qu'ils ont été basés sur des études tendant à prouver que le choix du princeps plutôt que les génériques de la Buprénorphine est en grande partie imposé par le patient et ses problématiques intrinsèques.

Il ressort de cette recherche que la prise en compte de l'environnement du patient et le lien créé avec celui-ci en tant qu'acteur de santé reste un point non négligeable dans la perception du patient sur sa substitution orale.

4.3.3.2 Cadre légal

L'analyse qualitative met en exergue le fait que le cadre légal de prescription de la Buprénorphine qui est moins réglementé et d'accès plus simple, alimente la vision de « drogue légale » des patients [27]. L'accessibilité aux soins et aux demandes de sevrage renforcée en libéral a donc eu à la fois un effet bénéfique pour la réduction des risques des patients mais a également insécurisé le patient dans son rapport à la substitution.

4.3.3.3 Trafic illégal

Le marché noir du Subutex et de ses génériques influerait également sur le choix des patients dans leur substitution. Il ressort de l'analyse qualitative que le princeps de la BHD se revend plus cher que ses génériques. Cette différence de tarif entretiendrait la perception d'une meilleure efficacité du princeps dans le sevrage et le maintien de la notion de « plaisir » dans le sevrage.

4.3.3.4 Impact publicitaire et financier

Cette thématique apparaît dans les revues narratives de littérature et de la presse grand public [28].
La publicité effectuée par les laboratoires pharmaceutiques et les différences de prix entre princeps et génériques entretiendraient une « théorie du complot » exprimées par certains patients et influeraient sur la défiance de ces derniers face aux génériques.

5. Conclusion

Cette recherche a mis en évidence toute la complexité des perceptions des usagers face à leur substitution orale par princeps de la BHD ou par générique. Quelques exemples peuvent illustrer cette complexité :

> **La galénique** peut être considéré comme un marqueur de la défiance des usagers face aux génériques de la BHD mais révèle aussi une personnalité plus encline à la ritualisation et au mésusage sous princeps de la BHD.
> **Le cadre légal de prescription** de la BHD influe également sur la perception des patients, du fait de son accès plus simple la BHD est considérée par certains comme « une drogue légale ».

Certaines tendances peuvent être dégagées de ce travail :

En pratique courante la perception des patients dépend également de leurs personnalités. On notera un profil « adapté » pour les patients sous princeps de la BHD et un profil « conformiste » pour les patients sous BHD générique. La connaissance de ses profils peut permettre aux professionnels de santé d'adapter leur prise en charge pour aider le patient à mieux appréhender sa substitution et lutter contre les aprioris contre les génériques de la BHD.

En formation initiale et continue la prise en charge globale et la collaboration de tous les acteurs de santé restent des points centraux sur la prise en charge du patient[29]. Il est important d'insister sur l'importance de la formation de tous les professionnels de santé encadrant les patients inscrits dans une démarche de sevrage afin de travailler sur leurs perceptions des génériques et sur leurs comportements parfois « déviants ».

Ce travail n'a pas permis de vérifier l'hypothèse de départ qui était que le patient sous BHD acceptant les génériques est plus observant. L'étude à un niveau national le permettra peut être.

6. Bibliographie

1. Kopp.P ; Rumeau-Pichon.C ; Le Pen.C. Les enjeux financiers des traitements de substitution dans l'héroïnomanie : le cas du Subutex. Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique. 2000;48:256-270

2. HAS. Evaluation et recommandation sur le Temgesic.[Consulté le 10 juin 2015] Disponible à : www.has-sante.fr/portail/jcms/c_456600/fr/temgesic

3. OFDT. Substitution aux opiacés, Synthèse des informations disponibles de 1996 à 2001 en France ; [Consulté le 12 janvier 2015]. Disponible à: bdoc.ofdt.fr/doc_num.php ?explnum_id=8571

4. Le Floch B, Zacharewicz B, Barba D, Chiron B, Barais M, Calvez A, Le Reste JY. Déterminants de la consommation d'opiacés chez les marins-pêcheurs. Exercer 2012;102 :100-6.

5. OFDT. Drogues, chiffres clés; [consulté le 04 Janvier 2015]. Disponible à: http://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/drogues-chiffres-cles/5eme-edition-2013

6. OFDT. Estimation du nombre de personnes recevant un traitement de substitution aux opiacés (Buprénorphine haut dosage 8 mg, Méthadone 60 mg) entre 1995 et 2011 ; [Consulté le 23 mars 2015]. Disponible à: http://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/estimation-du-nombre-de-personnes-recevant-un-traitement-de-substitution-aux-opiaces/

7. Maldonado R. The endogenous opioid system and drug addiction. Ann Pharm Fr. 2010;68: 3-11

8. ANSM. Conditions de prescription et de délivrance des médicaments «assimilés stupéfiants». [Consulté le 20 janvier 2015]. Disponible à: http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Reglementation/(offset)/6

9. Lancry P-J. Médicament et régulation en France. Revue française des affaires sociales. 2007 ;3, p. 25-51.

10. Service Public. Peut-on refuser un médicament générique ? [Consulté le 4 janvier 2015] Disponible à: http://vosdroits.service-public.fr/particuliers/F18734.xhtml

11. Beneytout.T. Buprénorphine haut dosage le respect des recommandations est-il lié à la fréquence de prescriptions? Thèse de Médecine. Université de Poitiers; 2012

12. Muscat.P. Pourquoi les usagers de la Buprénorphine Haut Dosage préfèrent la forme princeps au générique? Étude transversale quantitative auprès de patients vus en pharmacie Thèse de médecine. Poitiers; 2013

13. Pope.C ; Mays.N. Qualitative Research in Health Care. 2006

14. Starks H, Trinidad SB. Choose your method: a comparison of phenomenology, discourse analysis, and grounded theory. *Qual Health Res* 2007;**17**:1372–80. doi:10.1177/1049732307307031

15 Baker C, Wuest J, Stern P. Method slurring: the grounded theory/phenomenology example. *J Adv Nurs* 1992;**17**:1355–60.http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2648.1992.tb01859.x/full (accessed 14 Aug2014).

16 Ring N, Jepson R, Ritchie K. Methods of synthesizing qualitative research studies for health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 2011;**27**:384–90. doi:10.1017/S0266462311000389

17. OFDT. Drogues et addictions, données essentielles; [Consulté le 18 Mai 2015]. Disponible: http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/da13com.pdf

18. Ferra.N. Défiance vis-à-vis de la Buprénorphine générique. Étude quantitative transversale dans la métropole lilloise. Thèse de médecine. Lille ; 2014

19. El-Haik Y. CEIP. Utilisation des génériques au long cours: cas particulier de la Buprénorphine haut dosage dans le traitement de substitution aux opiacés. Mémoire de Master 2ème année de santé publique. Marseille ; 2010.

20. AFP. Santé, Crime et délits, lois, justice, Questions sociales, 2006. [Consulté le 22 mai 2015]. Disponible à: http://scdproxy.univ-brest.fr:2406/WebPages/Search/Result/Result.aspx#ViewDoc

21. Espitia O, Vigneau-Victorri C, Leloup P, Bernier C, Boquié R, Woaye-Hune P. Syndrome de Nicolau secondaire à un mésusage du générique de la Buprénorphine. Journal des maladies vasculaires. 2014; 39; p.144

22. AFSSAPS. Commission Nationale des stupéfiants et des Psychotropes. 2010. [Consulté le 14 juin 2015]. Disponible à: ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7790ab77daf92a4464912ddf27cd16c7.pdf

23. Roux.P. Observance thérapeutique des patients multitraités : le cas de la toxicomanie. Thèse. Aix-Marseille, 2010

24. Merton.R.K. Eléments de théorie et de méthode sociologique. Paris, Armand Collin, coll. Collin U, 1997.

25. Rousselle.C. Gestion à l'officine de la buprenorphine en tant que médicament de substitution aux opiacés. Thèse, Nancy, 2009

26. Wiley.J.Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification.The Cochrane Collaboration ;2011

27. P.Chappard. La substitution aux opiacés : le point de vue des usagers. Annales Pharmaceutiques Françaises, 67 : 365-368, 2009

28. OFDT. Les traitements de substitution vus par les patients. 2012, [Consulté le 20 juin 2015]
Disponible à: http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxelsb.pdf

29. European Academy of Teachers in General Practice (Network within Wonca Europe). the european definition of general practice/family medicine. WONCA 2002. [consulté le 31 aout 2015].Disponible à: http://www.globalfamilydoctor.com/publications/Euro_Def.pdf .

UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE

Faculté de Médecine

*****

AUTORISATION D'IMPRIMER

****

Présentée par Monsieur le Professeur LE RESTE Jean Yves

Titre de la thèse

Quelles sont les différentes perceptions constatées par les usagers entre le générique et le princeps de la buprénorphine ?.

ACCORD DU PRESIDENT DU JURY DE THESE SUR L'IMPRESSION DE LA THESE :

OUI

En foi de quoi la présente autorisation d'imprimer sa thèse est délivrée à Mme Leroux Helene

Née le 10 aout 1986.

Fait à BREST, le 2 septembre 2015

Le Président du Jury de Thèse,





Annexe 1 : Questionnaire patient

Faculté de médecine & pharmacie
Département de médecine généra

2

N° patient

Enquête DBG

Nous vous remercions de participer à une étude scientifique sur les usages des médicaments de substitution organisée par la faculté de médecine de Poitiers

*Ce questionnaire est **strictement anonyme**.*
Merci de le remplir puis de le remettre au pharmacien dans l'enveloppe scellée pour en garder l'anonymat.
ATTENTION : merci de cocher un seul numéro par ligne
Ne pas confondre « SUBUTEX° » et « BUPRENORPHINE générique »

Le Subutex° est un nom de marque d'un produit appelé Buprénorphine. Ce produit est distribué actuellement sous 3 noms différents
SUBUTEX – BUPRENORPHINE - SUBOXONE
Les boites avec le nom « BUPRENORPHINE» sont des génériques

Mettre une croix ou un chiffre dans la case

1- Je suis : homme [_]$_1$, femme [_]$_2$

2- Mon âge est : [____] ans *(en chiffres)*

3- J'ai la CMU : oui[_]$_1$ non[_]$_2$ je ne sais pas[_]$_3$

4- Mes ressources viennent de : secours/amis/famille [_]$_1$ revenu non déclaré [_]$_2$ R.M.I/pension/allocation [_]$_3$ un emploi[_]$_4$

5- Mon médicament de substitution actuel s'appelle: Buprénorphine [_]$_1$ Subutex°[_]$_2$ Suboxone°[_]$_3$

6- J'en prends depuis : moins d'un mois[_]$_1$ entre 1 et 3 mois[_]$_2$ entre 3 et 12 mois [_]$_3$ plus d'un an [_]$_4$

7- en une seule prise par jour [_]$_1$ en plusieurs prises par jour [_]$_2$

8- Actuellement sa dose est de [____] mg par jour *(en chiffres)*

Autres usages :

9- depuis 1 mois il m'est arrivé de participer à du trafic illicite:…… non [_]$_1$ 1ou 2 fois [_]$_2$ plus de 3 fois [_]$_3$

10- depuis 1 mois j'ai pris de l'héroïne ou de la cocaïne ou des amphétamines :……. non [_]$_1$ 1ou 2 fois [_]$_2$ plus de 3 fois [_]$_3$

11- depuis 1 mois j'ai fumé du cannabis :…….. non [_]$_1$ 1ou 2 fois [_]$_2$ plus de 3 fois [_]$_3$

12- depuis 1 mois j'ai bu de l'alcool :…….. jamais [_]$_1$ moins de 5 verres par jour [_]$_2$ 5 verres ou plus/ jour [_]$_3$

13- depuis 1 mois j'ai pris des médicaments pour les nerfs, l'anxiété ou la dépression : non [_]$_1$ parfois [_]$_2$ tous les jours [_]$_3$

Pour moi, actuellement, un ou plusieurs de ces produits : substitution, médicament, drogue, ou même alcool...

… ou un ou plusieurs de ces comportements: fumer, sniffer, injecter, dealer…

14- ...sont plus fréquents, plus prolongés, ou en quantité plus importantes que prévu : …….. oui[_]$_1$ non[_]$_2$

15- …m'empêchent de remplir mes obligations majeures au travail ou à la maison : …… oui[_]$_1$ non[_]$_2$

16- …m'occasionnent des problèmes sociaux ou relationnels : ..... oui[_]$_1$ non[_]$_2$

17- …m'ont fait réduire ou abandonner des activités sociales, occupationnelles ou de loisirs : oui[_]$_1$ non[_]$_2$

18- …m'ont provoqué ou aggravé des troubles physiques ou psychologiques ou une maladie : oui[_]$_1$ non[_]$_2$

19- Les continuer peut être physiquement dangereux :……. oui[_]$_1$ non[_]$_2$

20- J'ai essayé de les diminuer ou de les arrêter sans y parvenir :..... oui[_]$_1$ non[_]$_2$

21- Je passe beaucoup trop de temps à essayer de m'en procurer ou à récupérer des effets après : oui[_]$_1$ non[_]$_2$

22- J'ai des envies très fortes ou obsédantes d'en prendre ou d'avoir ce comportement…… oui[_]$_1$ non[_]$_2$

23- J'ai des troubles à l'arrêt et qui cessent quand j'en reprends:……. oui[_]$_1$ non[_]$_2$

24- Il faut que j'augmente les doses pour avoir les mêmes effets……. oui[_]$_1$ non[_]$_2$

Attention Ces questions concernent aussi l'usage de l'**alcool,** du Subutex° ou de la buprénorphine ...

Substitution :

25- J'ai déjà pris du Subutex° : non [_]$_1$ oui, moins d'un mois [_]$_2$ entre 1 et 3 mois[_]$_3$ plus de 3mois[_]$_4$

26- J'ai déjà pris la Buprénorphine (générique) : non [_]$_1$ oui, moins d'un mois [_]$_2$ entre 1 et 3 mois[_]$_3$ plus de 3mois[_]$_4$

27- si j'ai pris la Buprénorphine (générique) : je l'ai continuée [_]$_1$ je l'ai arrêtée pour revenir au Subutex° [_]$_2$ autre situation [_]$_3$

28- depuis 1 mois il m'est arrivé de sniffer le Subutex° ou la Buprénorphine……. non [_]$_1$ 1ou 2 fois [_]$_2$ plus de 3 fois [_]$_3$

29- depuis 1 mois il m'est arrivé d'injecter le Subutex° ou la Buprénorphine……. non [_]$_1$ 1ou 2 fois [_]$_2$ plus de 3 fois [_]$_3$

30- le générique est moins efficace que le Subutex° pour la substitution : vrai[_]$_1$ faux[_]$_2$ je ne sais pas [_]$_3$

31- le générique provoque des troubles (sueurs, anxiété, insomnie , crampes, nausées etc...): vrai[_]$_1$ faux[_]$_2$ je ne sais pas [_]$_3$

32- le générique est moins pratique (moins facile à couper, fond moins bien sous la langue...): vrai[_]$_1$ faux[_]$_2$ je ne sais pas [_]$_3$

33- le générique est moins facile à sniffer ou à injecter :……. vrai[_]$_1$ faux[_]$_2$ je ne sais pas [_]$_3$

Je pense que mon traitement de substitution actuel est devenu pour moi … :

34- Un piège qui me fait du tort: pas du tout [_]$_1$ pas vraiment [_]$_2$ oui un peu [_]$_3$ oui vraiment[_]$_4$

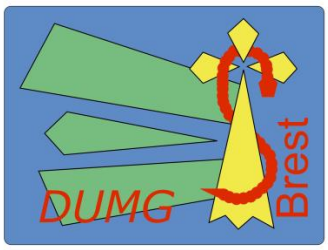
35- Un traitement ordinaire avec lequel je me sens normal: pas du tout [_]$_1$ pas vraiment [_]$_2$ oui un peu [_]$_3$ oui vraiment[_]$_4$

36- Comme une drogue qui me fait aussi du bien: pas du tout [_]$_1$ pas vraiment [_]$_2$ oui un peu [_]$_3$ oui vraiment[_]$_4$

Je vous remercie d'avoir participé à cette étude scientifique

Merci beaucoup de votre participation à cette enquête

Annexe 2 : Courrier envoyé aux Pharmaciens



11/04/2014

Cher collègue,

Le Département de Médecine Générale de la Faculté de Médecine de Brest participe à une recherche auprès des patients ayant une substitution opiacée avec la Buprénorphine Haut Dosage.

Comme vous le constatez, c'est actuellement la molécule la plus faiblement générique de toute la pharmacopée en raison d'un refus très fréquent de la forme générique par le patient. L'étude du dossier d'AMM montre pourtant une stricte similitude de biodisponibilité entre le princeps et le générique. Nous cherchons donc à comprendre ce phénomène. Cette étude vise à établir si les patients refusant le générique ont des caractéristiques particulières.

Vous allez recevoir la visite de notre attaché de recherche LEROUX Hélène qui fait sa thèse sur ce sujet. Il vous sera demandé simplement de faire remplir un questionnaire aux patients substitués venu pour la délivrance de Buprénorphine Haut Dosage quelle que soit sa forme galénique.

Cette étude est multicentrique, réalisée dans 10 régions françaises. Notre région y participe.
N'étant soutenu par aucun laboratoire, nous n'avons pas les moyens de vous indemniser. Aussi, nous vous remercions particulièrement de votre participation. Nous vous tiendrons informés des résultats de cette étude.

Bien cordialement

Pr Bernard Le Floch Coordonateur du DES de Médecine Générale Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé 22, avenue Camille Desmoulins CS93837 29238 BREST Cedex 3 (France) Tél. 02 98 58 11 92 (cabinet médical) 06 62 23 11 92 Courriel: blefloch1@univ-brest.fr	Hélène LEROUX, Interne de Médecine Générale. Département Universitaire de Médecine Générale de Brest. 06 80 03 96 17

Annexe 3 : Convention de travail du Pharmacien

CONVENTION

Entre le pharmacien nommé .....
désigné ci dessous "Le Pharmacien"

et Hélène LEROUX Interne en Médecine Générale de l'Université de Brest qui relaie le Pôle Recherche du Département de Médecine Générale de l'Université de Médecine et de Pharmacie de Poitiers

il est convenu :

A partir de ce jour, le pharmacien signataire participe à l'étude multicentrique appelée "DBG" (Défiance envers la Buprénorphine Générique). Cette étude a pour objectif d'établir les éventuelles caractéristiques particulières des patients refusant le générique de la Buprénorphine. Pour ce faire, il s'engage dans les actions suivantes :

1. Le pharmacien s'adresse à tout patient se présentant pour la délivrance de BHD, quelle que soit sa forme galénique jusqu'à obtenir une quantité de .....questionnaires scellés.

2. Le pharmacien émarge **systématiquement** le "registre pharmacien", qu'il ait pu ou non délivrer un questionnaire au patient ou que le patient ait accepté ou non de le remplir. Même si le questionnaire n'a pas été délivré à un usager, le pharmacien devra quand même compléter la ligne du registre lui correspondant, Attention, un refus ne sera pas comptabilisé dans le nombre de questionnaires récupérés. Le pharmacien devra donc proposer à un patient supplémentaire afin d'obtenir le nombre de questionnaires à remplir qu'il a prévu.

3. Le pharmacien **propose au patient de participer à une étude scientifique** sur les utilisateurs de médicaments de substitution en répondant à un questionnaire confidentiel anonyme. Le pharmacien devra, lors de la proposition du questionnaire au patient, mettre en avant le rôle prépondérant du patient dans cette étude. Le pharmacien veillera à ne pas inclure deux fois le même patient revenu plusieurs fois dans le mois.

4. Le pharmacien remet au patient le questionnaire et une enveloppe à sceller. Il doit procéder ainsi pour chaque patient se présentant pour une délivrance de BHD, jusqu'à épuisement total de son stock de questionnaires.

5. Le patient ayant accepté, il remplit le questionnaire, puis il l'insère dans la pochette autocollante et la remet au pharmacien qui la glisse ostensiblement devant le patient dans la grande enveloppe recevant toutes les fiches.

6. Au terme de la période de distribution prédéfinie, le pharmacien avertit le chargé d'étude qui passera récupérer en main propre tous les documents d'étude

7. Si le nombre total de questionnaires récupérés est insuffisant, ou si le pharmacien a sous estimé le nombre de patients, le chargé d'étude pourra redonner des enveloppes.

8. Hélène LEROUX Le réseau ..... donne au pharmacien tous les documents nécessaires. Son interlocuteur. Elle est joignable au numéro de tél suivant :.

9. Le pharmacien accepte de ne pas être indemnisé pour ce travail.

10. Le pharmacien souhaite recevoir les résultats de cette étude [oui] [non]

Dr Bernard Le Floch	Hélène LEROUX, Interne MG	Pharmacien

Annexe 4 : Registre Pharmacien

REGISTRE PHARMACIEN : remplir chaque ligne pour tout patient venant pour une délivrance de Buprénorphine quelle que soit la spécialité jusqu'au nombre de dossiers prévu . Merci de remplir même si vous n'avez pas pu ou voulu transmettre un dossier.

DBG **site 29**	Responsable site : Hélène LEROUX		Attaché de recherche : Hélène LEROUX		N° pharm
Pharmacie :			Mail :		
			tél		
	Téléphone Pharmacie :	Date remise documents :	Nombre de patients prévu :	Nombre de dossiers donnés :	Nombre récupérés :

Est-ce la 1° fois que vous délivrez une substitution à ce patient ?

n° patient de la fiche	**sexe**	**Spécialité Substitution**	**dosage**	**Co prescription psychotrope**	**Prescription de médecin**	**Questionnaire**	**1° délivrance substitution**
n°	H [_]1 F [_]2	Subutex[_]1 Suboxone [_]2 Générique [_]3	mg [____]	Aucune [_]1 Benzodiazépine : [_]2 Autre psychotrope :[_]3	généraliste [_]1 d'institution [_]2	rempli [_]1 refusé [_]2 non remis [_]3 cause :	oui [_]1 non [_]2
n°	H [_]1 F [_]2	Subutex[_]1 Suboxone [_]2 Générique [_]3	mg [____]	Aucune [_]1 Benzodiazépine : [_]2 Autre psychotrope :[_]3	généraliste [_]1 d'institution [_]2	rempli [_]1 refusé [_]2 non remis [_]3 cause :	oui [_]1 non [_]2
n°	H [_]1 F [_]2	Subutex[_]1 Suboxone [_]2 Générique [_]3	mg [____]	Aucune [_]1 Benzodiazépine : [_]2 Autre psychotrope :[_]3	généraliste [_]1 d'institution [_]2	rempli [_]1 refusé [_]2 non remis [_]3 cause :	oui [_]1 non [_]2
n°	H [_]1 F [_]2	Subutex[_]1 Suboxone [_]2 Générique [_]3	mg [____]	Aucune [_]1 Benzodiazépine : [_]2 Autre psychotrope :[_]3	généraliste [_]1 d'institution [_]2	rempli [_]1 refusé [_]2 non remis [_]3 cause :	oui [_]1 non [_]2
n°	H [_]1 F [_]2	Subutex[_]1 Suboxone [_]2 Générique [_]3	mg [____]	Aucune [_]1 Benzodiazépine : [_]2 Autre psychotrope :[_]3	généraliste [_]1 d'institution [_]2	rempli [_]1 refusé [_]2 non remis [_]3 cause :	oui [_]1 non [_]2
n°	H [_]1 F [_]2	Subutex[_]1 Suboxone [_]2 Générique [_]3	mg [____]	Aucune [_]1 Benzodiazépine : [_]2 Autre psychotrope :[_]3	généraliste [_]1 d'institution [_]2	rempli [_]1 refusé [_]2 non remis [_]3 cause :	oui [_]1 non [_]2
n°	H [_]1 F [_]2	Subutex[_]1 Suboxone [_]2 Générique [_]3	mg [____]	Aucune [_]1 Benzodiazépine : [_]2 Autre psychotrope :[_]3	généraliste [_]1 d'institution [_]2	rempli [_]1 refusé [_]2 non remis [_]3 cause :	oui [_]1 non [_]2
n°	H [_]1 F [_]2	Subutex[_]1 Suboxone [_]2 Générique [_]3	mg [____]	Aucune [_]1 Benzodiazépine : [_]2 Autre psychotrope :[_]3	généraliste [_]1 d'institution [_]2	rempli [_]1 refusé [_]2 non remis [_]3 cause :	oui [_]1 non [_]2
n°	H [_]1 F [_]2	Subutex[_]1 Suboxone [_]2 Générique [_]3	mg [____]	Aucune [_]1 Benzodiazépine : [_]2 Autre psychotrope :[_]3	généraliste [_]1 d'institution [_]2	rempli [_]1 refusé [_]2 non remis [_]3 cause :	oui [_]1 non [_]2
n°	H [_]1 F [_]2	Subutex[_]1 Suboxone [_]2 Générique [_]3	mg [____]	Aucune [_]1 Benzodiazépine : [_]2 Autre psychotrope :[_]3	généraliste [_]1 d'institution [_]2	rempli [_]1 refusé [_]2 non remis [_]3 cause :	oui [_]1 non [_]2
n°	H [_]1 F [_]2	Subutex[_]1 Suboxone [_]2 Générique [_]3	mg [____]	Aucune [_]1 Benzodiazépine : [_]2 Autre psychotrope :[_]3	généraliste [_]1 d'institution [_]2	rempli [_]1 refusé [_]2 non remis [_]3 cause :	oui [_]1 non [_]2

Annexe 5 : Informations données au patient

Enquête DBG
Défiance envers la Buprénorphine Générique
Avis d'information au patient

Le 30 mars 2014

Madame, monsieur,

Nous vous remercions de participer à une étude scientifique sur les usages des médicaments de substitution opiacés organisée par la faculté de médecine de Poitiers et le réseau local .....

Ce questionnaire comporte des questions très personnelles mais il est strictement anonyme c'est à dire que vos réponses ne pourront jamais être rapportées à votre identité. Les résultats porteront sur des quantités de personnes et non sur vous seul(e) .
Merci de répondre soigneusement aux questions selon ce que vous faites ou ce que vous ressentez. Vous le pliez ensuite pour le mettre dans l'enveloppe blanche que vous scellerez en la fermant . Puis vous la remettez au pharmacien.

ATTENTION :

- merci de cocher un seul numéro par ligne
- Ne pas confondre « SUBUTEX° » et « BUPRENORPHINE générique »
- Le Subutex° est un nom de marque d'un produit appelé Buprénorphine. Ce produit est distribué actuellement sous 3 noms différents SUBUTEX – BUPRENORPHINE - SUBOXONE

Les boites avec le nom « BUPRENORPHINE» sont des génériques

En cas de réclamation ou de problème, vous pouvez en parler au pharmacien directement ou bien écrire au promoteur de l'étude :

Dr Philippe BINDER
Médecine générale
Maitre de conférence associé
Faculté de médecine de Poitiers
Département de médecine générale
Directeur du Pôle Recherche
Addictologue
Coordinateur du réseau RAP
Réseau Addiction Poitou-Charentes
1 allée des Tilleuls
17430 LUSSANT
tel: 05 46 83 47

ANNEXE 6 : Tableau de synthèse des thèses et écrits académiques. Complément de l'Annexe sur Cd Rom.

Titre	Année	Auteur et Faculté	Méthode
Pourquoi les usagers de la Buprénorphine Haut Dosage préfèrent la forme princeps au générique ? Etude transversale quantitative auprès des patients vus en pharmacie.	2014	Muscat.P. Poitiers	Etude transversale quantitative par questionnaires
Défiance vis-à-vis de la Buprénorphine générique. Etude quantitative transversale dans la métropole lilloise.	2014	Ferrah.N. Lilles	Etude transversale quantitative par questionnaires
La prescription de Buprénorphine Haut Dosage : revue de pertinence des pratiques et effets des opinions des médecins, Au sujet d'une enquête réalisée auprès de 193 médecins.	2010	Rozaire.C. Nantes	Revue de pertinence
Gestion à l'officine de la buprenorphine en tant que médicament de substitution aux opiacés.	2009	Rousselle.C. Nancy	Analyse rétrospective
Usage et mésusage des benzodiazépines chez les patients sous traitements substitutifs aux opiacés.	2012	Bouchefra.A. Aix-Marseilles	Etude transversale anonyme par questionnaires
Utilisation des génériques au long cours : cas particulier de la Buprénorphine haut dosage dans les traitements de substitution aux opiacés.	2013	El-Haïk.Y. Aix-Marseilles	Analyse qualitative sur entretiens semi directifs.
Le choix du générique de la Buprénorphine comme indice de rupture avec l'addiction: Etude quantitative transversale en officine dans la Marne.	2014	Arrault.A. Reims	Etude quantitative transversale par questionnaires.
Profils comparés des toxicomanes substitués par la Méthadone et le Subutex ; état des savoirs et enquête sur la patientèle ambulatoire toulousaine.	2004	Rigal.P. Toulon	Etude prospective et descriptive sur 27 patients.
Traitements de substitution de la dépendance aux opiacés: impact sur la qualité de vie.	2006	Traian.D. Clermont	Etude clinique comparative
Les résistances des médecins généralistes à la substitution aux opiacés : regard sur les pratiques à la marge des réseaux.	2013	Bastiat.F. Poitiers	Etude qualitative par entretiens semi directifs.
Subutex, ses génériques et Suboxone : leurs places dans la thérapie de substitution aux opiacés.	2014	Nguyen.K. Paris-Sud	Etude descriptive.
Observance thérapeutique des patients multitraités : le cas de la toxicomanie.	2010	Roux.P. Aix-Marseilles	Etude épidémiologique rétrospective par questionnaires.

Annexe 7 : Tableau de synthèse des écrits scientifiques. Complément de l'Annexe sur CD Rom.

Titre	Année	Auteur et Revue	Méthode
Complications infectieuses et mésusage de la buprénorphine à haut dosage.	2005	C. Cazorla,D. Grenier de Cardenal, H. Schuhmacher , L. Thomas, A. Wack,T. May, C. Rabaud. La Presse Médicale, Volume 34, N°10.	Etude rétrospective
Profils et pratiques des usagers.	2012	Cadet-Taïrou. OFDT	Enquête rétrospective sur 2095 questionnaires
La substitution aux opiacés : le point de vue des usagers.	2009	P. Chappard. Annales Pharmaceutiques Françaises, Volume 67, numéro 5	Enquête rétrospective par questionnaires
Les traitements de substitution vus par les patients	2012	E.Langlois. M.Milhet. OFDT	Enquête de sociologie qualitative
Persistance de la pratique d'injection chez des patients substitués par méthadone ou Buprénorphine haut dosage	2001	V.Fontaa, C.Bronner. Annales de Médecine interne Vol 152, N°7	Etude descriptive à partir d'un échantillon de 600 patients
Utilisation des génériques de la buprénorphine haut dosage (BHD) : évaluation qualitative	2013	Y.El-Haïk, E.Frauger, N.Tanti-Hardouin, J.Micallef, X.Thirion. Thérapie, Vol 69, N°3	Etude Qualitative par entretiens semi directifs
Livédo nécrotique après injections de buprénorphine (Subutex®) : rôle de l'amidon de maïs contenu dans l'excipient	2007	A. Potier, C. Leclech, A. Croue , D. Chappard , J.-L. Verret, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Vol 34, N°2	Analyse à partir d'un cas clinique
Opiacés et produits de substitution	2010	G.Pepin, M.Cheze. Biologie médicale.	Etude descriptive rétrospective
Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification	2011	The Cochrane Collaboration. Published by J.Wiley & Sons	Etude comparative
Les traitements de substitution aux opiacés en France.	2009	C. Gatignol. Annales Pharmaceutiques Françaises, Volume 67, N°5,	Analyse de la littérature
La buprénorphine pour le traitement de la dépendance aux opiacés : une étude sur la substitution par les génériques menée en pharmacie d'officine	2010	G. Julians-Minou ; S. Bruch ; N. Peyre ; G. Suderie ; M. Lapeyre-Mestre ; A. Roussin, Thérapie Vol.65, n°3,	Analyse rétrospectives de 62 ordonnances de Buprénorphine de 2007 à 2008
Complications infectieuses induites par le mésusage de la buprénorphine haut dosage (Subutex®) : analyse rétrospective de 42 observations.	2009	D. Grau a, N. Vidal , V. Faucherre , Y. Léglise , V. Pinzani , J.-P. Blayac , J. Reynes , H. Peyrière. Revue de Médecine Interne, Volume 31, N°3,	Analyse rétrospective de 42 observations.