HAL
open science

Le pharmacien, le subutex® et le toxicomane

Nicolas Eudes

To cite this version:

Nicolas Eudes. Le pharmacien, le subutex® et le toxicomane. Sciences pharmaceutiques. 2000. dumas-01391237

HAL Id: dumas-01391237

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01391237v1

Submitted on 3 Nov 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.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

B.U.M. GRENOBLE
D 115 040703 8

2e exemplaire

UNIVERSTE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2000

N° D'ordre : 7011

LE PHARMACIEN, LE SUBUTEX®, ET LE TOXICOMANE.

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE - PHARMACIE

EUDES Nicolas
[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11MAI 2000 A 18 HEURES
DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Monsieur le Professeur **Christophe RIBUOT**, Président du jury,

Monsieur le Docteur **Jean-Luc VIGNOULLE**,

Monsieur le Docteur **Gilbert MARTININGO**.

UNIVERSTE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2000 N° D'ordre :

LE PHARMACIEN, LE SUBUTEX®, ET LE TOXICOMANE.

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

EUDES Nicolas
[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11MAI 2000 A 18 HEURES
DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Monsieur le Professeur **Christophe RIBUOT**, Président du jury,

Monsieur le Docteur **Jean-Luc VIGNOULLE**,

Monsieur le Docteur **Gilbert MARTININGO**.

MERCI…

A **mes Parents,**

Pour leur soutien tout au long de ma vie, et leur aide durant mes années d'études.

A **Pascale, Eric, Vincent,** ainsi qu'à toute ma famille,

Pour leur soutien affectif.

A **François,**

Pour sa présence et ses conseils.

A Monsieur le Professeur **Christophe RIBUOT,**
Pour l'enseignement qu'il m'a apporté durant mes années d'études,
Et pour l'honneur qu'il me témoigne en étant Président de mon jury.

A Monsieur le Docteur **Jean-Luc VIGNOULLE,**
Pour l'enthousiasme qu'il m'a transmis tout au long de ma thèse,
Et son activité au sein de l'association Santé Toxicomanies Savoie.

A Monsieur le Docteur **Gilbert MARTININGO,**
Pour sa collaboration dans ma vie professionnelle,
Et sa présence dans le jury.

A mes **amis.**

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté	M. le Professeur P. DEMENGE
Vice Doyen	M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	*Josette*	*Chimie Analytique*
BAKRI	*Abdelaziz*	*Pharmacie Galénique*
BENOIT-GUYOD	*Jean-Louis*	*Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie*
CALOP	*Jean*	*Pharmacie clinique et Bio-technique*
CUSSAC	*Max*	*Chimie Thérapeutique*
DECOUT	*Jean-Luc*	*Chimie Générale*
DEMENGE	*Pierre*	*Physiologie/Pharmacologie*
DROUET	*Emmanuel*	*Microbiologie-Immunologie*
FAVIER	*Alain*	*Biochimie*
GOULON	*Chantal*	*Physique-Chimie*
GRILLOT	*Renée*	*Parasitologie*
LECLERC	*Gérard*	*Chimie Organique*
MARIOTTE	*Anne-Marie*	*Pharmacognosie*
RIBUOT	*Christophe*	*Physiologie-Pharmacologie*
ROUSSEL	*Anne-Marie*	*Biochimie*
SEIGLE-MURANDI	*Françoise*	*Botanique et Cryptogamie*
STEIMAN	*Régine*	*Biologie Cellulaire*
WOUESSIDJEWE	*Denis*	*Pharmacie Galénique*

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION GENERALE 12

II. RAPPELS SUR LES OPIACES 14

1 BASES PHARMACOLOGIQUES DES OPIACÉS : 15

1.1. Les peptides endogènes : 16

1.2. Localisation des peptides opioïdes : 18

1.3. Les récepteurs opioïdes : 20

1.4. Effets physiologiques des peptides opioïdes : 23

1.5. Effets comportementaux des peptides opioïdes : 27

2 EXPLICATIONS PHARMACOLOGIQUES DES PHÉNOMÈNES DE DÉPENDANCES ET DE TOLÉRANCE : 32

2.1. Définitions : 32

2.2. Renforcement du comportement : 33

2.3. Conséquences neurophysiologiques de l'administration chronique d'opiacés : 35

3 CLASSIFICATION DES MOLÉCULES : 42

III. DE L'UTILISATION DE LA BUPRENORPHINE DANS LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES 45

1 INTERET D'UN TRAITEMENT DES DEPENDANCES AUX OPIACES : 46

1.1. Hypothèses biologique et comportementale : 47

1.2. Sur le plan pratique : 49

2 DOSSIER PHARMACIEN DU SUBUTEX® 53

2.1. Données pharmaceutiques : 53

2.2. Données pharmacologiques: 54

2.3. Données pharmacocinétiques: 61

2.4. Données cliniques: 67

2.5. Subutex® en pratique clinique: 68

IV. ENQUÊTE AUPRÈS DE 52 PHARMACIES 72

1 MATERIEL ET METHODES : 74

1.1. Elaboration du questionnaire : 74

1.2. Mise en place de l'enquête : 76

2 RESULTATS : 78

2.1. Raisons de non délivrance du Subutex® : 79

2.2. Paysage des officines délivrant du Subutex® : 80

2.3. Première délivrance à un patient : 81

2.4. Réponses au QCM : 85

2.5. Délivrance de Subutex® en suite de traitement : 86

2.6. Le Subutex® en général 88

3 INTERPRETATION ET DISCUSSION DES RESULTATS: 95

3.1. Caractère légal du refus de délivrance: 96

3.2. La première délivrance : 99

3.3. Le Subutex® et l'injection: 100

3.4. Mauvaises utilisations du Subutex® : 103

3.5. Le pharmacien et le Subutex® 106

4 CONCLUSION : 108

V. CONCLUSION GENERALE 109

VI. ANNEXES 112

ANNEXE 1: Subutex®: réglementation en ville 113

ANNEXE 2 : Questionnaire de l'enquête 116

ANNEXE 3 : Classement des figures et tableaux 125

ANNEXE 4: Exemple d'ordonnance Sécurisée 126

VII. BIBLIOGRAPHIE 130

I. INTRODUCTION GENERALE[27]

Le concept de toxicomanie fut introduit au début des années 1920. Sa signification varie selon l'idéologie, les techniques et le savoir propres aux différents professionnels amenés à intervenir dans ce domaine (médecins, pharmaciens, sociologues, magistrats,....)

Dans le champ médical, les concepts de drogue et de toxicomanie reposent sur la notion de pharmacodépendance. La signification de la substance prise par le sujet ; la tolérance à l'égard d'une ou des drogues ; la dépendance psychique ou physique à l'égard de la drogue ; les conséquences nuisibles pour l'individu, son entourage et plus globalement la société qui sont liées à la motivation du sujet, au désir invincible ou à la nécessité de poursuivre l'usage de drogue, l'amenant à se la procurer par tous les moyens : tous ces facteurs définissent la toxicomanie.

En marge du circuit illicite, le pharmacien peut être considéré comme le premier pourvoyeur de substances entraînant la toxicomanie : opiacés, hypnotiques, benzodiazépines, neuroleptiques et psychostimulants, ... de nombreux principes actifs peuvent être utilisés de façon détournée ou abusive. Mais il est surtout le premier contact du toxicomane avec le monde de la santé.

Les nouveaux abords thérapeutiques que représentent les traitements pharmacologiques des dépendances à l'héroïne se développent en France : la dépendance aux opiacés est considérée comme une pathologie à part entière et son traitement de substitution sera dispensé par le pharmacien. Depuis février 1996, le Subutex® a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché dans cette indication et sa facilité de prescription a conduit à un large volume de distribution. Le pharmacien a donc dû s'adapter rapidement à l'officialisation d'une clientèle dite « toxicomane », à la prise en charge de ces personnes réputées marginales et dangereuses.

Quatre ans après sa mise sur le marché, quel a été l'apport du Subutex® dans ce programme de prise en charge ? Quel est le sentiment du pharmacien, quels sont les problèmes et les satisfactions rencontrées lors de leurs expériences professionnelles, et enfin quelles sont les interrogations que soulève le traitement de substitution par Subutex® ? Cette thèse a pour objet de faciliter l'accès aux connaissances en ce qui concerne les opiacés, et de permettre une meilleure délivrance aux patients. De même, l'enquête, réalisée auprès de 52 pharmacies du bassin chambérien et de la ville d'Aix-les-bains (Savoie), cherche aussi à répondre à ces questions et à mettre à jour de nouvelles pratiques professionnelles au sein de réseaux, en plus grande collaboration avec les médecins.

II. RAPPELS SUR LES OPIACES

Les effets analgésiques des opiacés, sous forme de l'opium extrait du pavot, sont connus et utilisés depuis l'Antiquité. Au début du XIX° siècle, ce sont leurs effets euphorisants qui sont préférentiellement recherchés, d'autant plus que la découverte du principe actif, la morphine, permet une injection systémique, beaucoup plus efficace que la consommation orale ou l'inhalation. Avec le XX° siècle, l'héroïne fait son apparition et supplante la morphine à cause de l'adjonction de deux groupements acétyle (CH3-COOH) qui lui confèrent une meilleure liposolubilité, favorisant sa pénétration dans les tissus neuronaux.

1 BASES PHARMACOLOGIQUES DES OPIACES :[1, 3, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 22]

Les mécanismes d'action des opiacés reposent sur la découverte du système opioïdergique. C'est en 1973 que les récepteurs aux opiacés ont été mis en évidence pour la première fois, peu de temps après ont été découverts les **ligands endogènes** de ces récepteurs.

Le système opioïdergique est constitué par des peptides opioïdes endogènes (dérivés de la *pro-opiomélanocortine*, de la *proenképhaline A* et de la *prodynorphine)*, des voies métaboliques spécifiques pour ces ligands endogènes (synthèse de type protéique et dégradation enzymatique en particulier par des *enképhalinases*), des récepteurs membranaires spécifiques (μ, κ, δ, ε) et par un site de fixation non spécifique (σ).

1.1. LES PEPTIDES ENDOGENES :

Les endomorphines, d'abord au nombre de deux, la Met-enképhaline et la Leu-enképhaline, sont vite devenues toute une famille, dont les deux principaux groupes sont actuellement dénommés endorphines et enképhalines. Tous les peptides appartenant à ces deux familles ont une séquence d'acides aminés N-terminale commune (Tyr-Gly-Gly-Phe). Tous les neuropeptides actifs apparaissent par protéolyse, qui intervient au niveau d'une séquence de deux acides aminés basiques (dans la majorité des cas Lys-Arg). Un même précurseur peut donner naissance à des peptides messagers différents suivant le tissu dans lequel s'effectue sa maturation. (voir figures n°1 et 2)

1.1.1. La pro-opiomélanocortine

La pro-opiomélanocortine contient un peptide opioïde, la β-endorphine, qui par hydrolyse fournit l'α, la γ, la δ-endorphine. La maturation de la pro-opiomélanocortine dans l'antéhypophyse conduit à la production d'ACTH, hormone corticotrope, et de β-lipotropine tandis qu'au niveau du lobe intermédiaire de la glande, le clivage se poursuit jusqu'à la production de peptides plus courts, les MSH, hormone mélanotrope, et la β-endorphine. Cette dernière résiste à l'hydrolyse par des peptidases mais pourrait être inactivée par N-acétylation.

1.1.2. La proenképhaline

La *proenképhaline* contient des copies de Met-enképhaline, de Leu-enképhaline. La dégradation physiologique des enképhalines fait intervenir deux enzymes. Une dipeptidyl-carboxypeptidase, l'*enképhalinase*, qui coupe la liaison peptidique Gly-Phe et l'*aminopeptidase M* qui hydrolyse la liaison Tyr-Gly.

1.1.3. La prodynorphine

La *prodynorphine* renferme une copie d'α-néoendorphine, une copie de dynorphine A et une copie de dynorphine B. La Leu-enképhaline forme la partie N-terminale des néoendorphines et dynorphines. Ces dernières semblent essentiellement dégradées par des aminopeptidases membranaires.

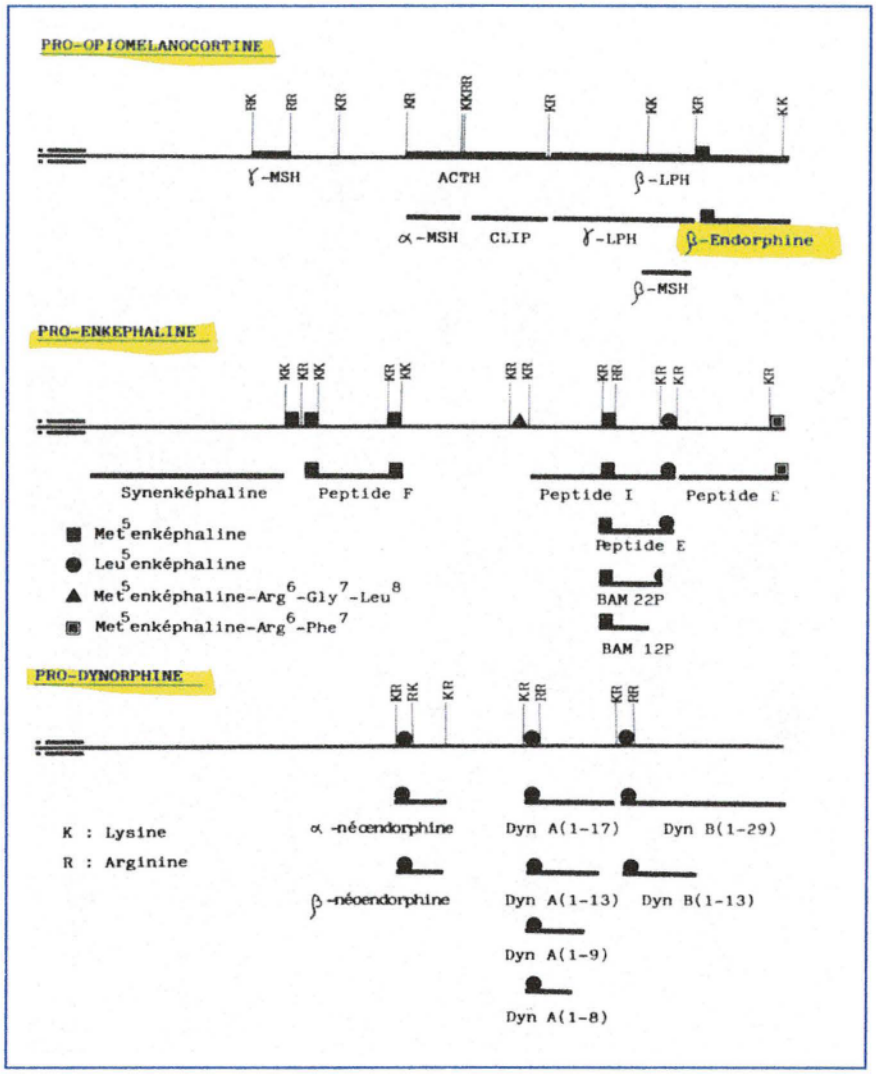
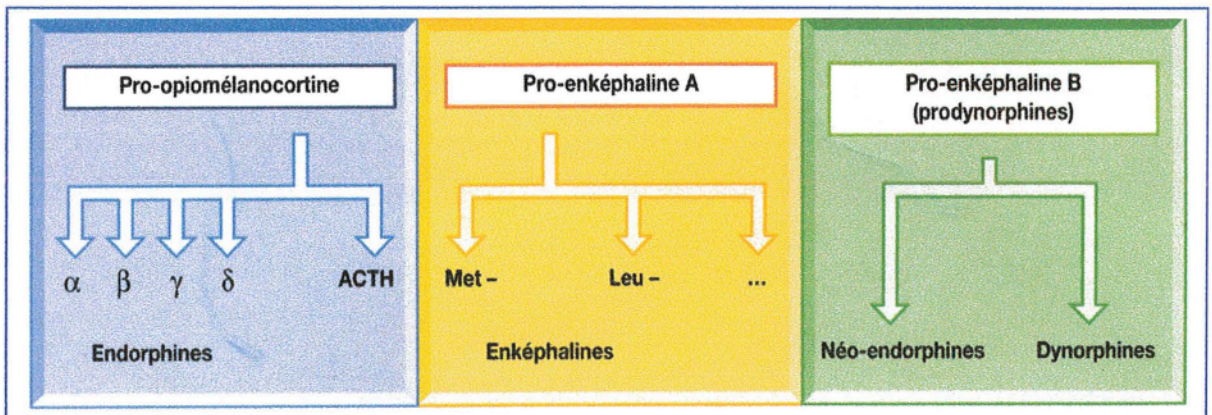


Figure n°1 :Les trois familles de peptides opioïdes.
Extrait de « Les peptides opioïdes et leurs récepteurs », Giros, 1987



ARBRE GÉNÉALOGIQUE DES ENDOMORPHINES
Au total, on compte une vingtaine d'endomorphines issues de trois précurseurs distincts : la pro-opiomélanocortine, à l'origine de la β-endorphine et de peptides apparentés (α-, γ- et δ-endorphines), ainsi que de l'hormone corticotrope (ACTH) ; la proenképhaline A, à l'origine des enképhalines (Met- et Leu-enképhalines) et de peptides voisins ; et la proenképhaline B ou prodynorphine, à l'origine des néo-endorphines et des dynorphines.

Figure n°2 :Arbre généalogique des endomorphines (tirée de « La dépendance aux opiacés » J. Le Houezec 1996)

1.2. LOCALISATION DES PEPTIDES OPIOÏDES :

Les cellules endocriniennes ou nerveuses synthétisant et libérant les trois familles de peptides opioïdes sont distinctes.

1.2.1. La β-endorphine:

La **β-endorphine** est synthétisée d'une part dans les lobes antérieur et neuro-intermédiaire de l'hypophyse, d'autre part dans le noyau arqué de **l'hypothalamus**. Ce dernier est à l'origine de la majorité des fibres et terminaisons cérébrales contenant de la β-endorphine.

1.2.2. Les enképhalines :

Les **enképhalines** sont distribuées **de manière très hétérogènes dans le cerveau**. Les régions les plus riches sont les ganglions de la base, l'amygdale, l'hypothalamus, la substance grise périacqueducale, le noyau interpédonculaire, le noyau parabrachial, le noyau du faisceau solitaire, le noyau ambigu, l'area postrema et la substance noire. On trouve aussi les enképhalines dans la moelle épinière, principalement au niveau de la substancia gelatinosa.

1.2.3. Les dynorphines :

Les dynorphines sont synthétisées dans des neurones du striatum, de l'amygdale, l'hippocampe, l'hypothalamus.

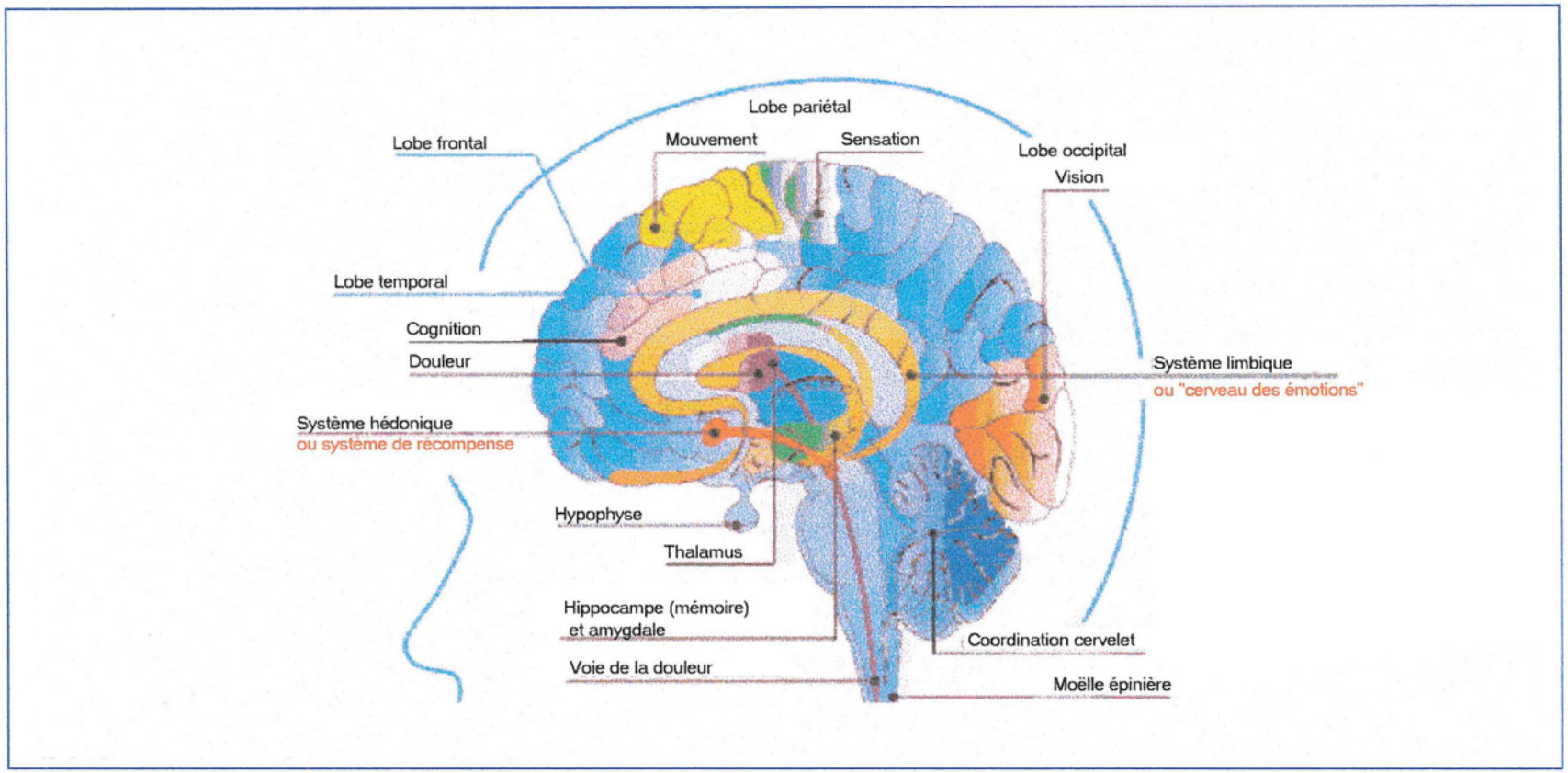


Figure n°3 :Représentation schématique du cerveau (Extrait d'internet)

1.3. LES RECEPTEURS OPIOÏDES :

Il existe plusieurs classes de récepteurs des opioïdes. Cette pluralité est mise en évidence par trois types d'études :

- des **études comportementales** faites chez le chien spinal mettent en évidence trois sortes de comportements qui sont provoqués par la stimulation de trois classes de récepteurs μ, κ et σ dont les agonistes types sont respectivement la morphine, la kétocyclazocine et la N-allylnormétazocine. Seuls les effets μ et κ sont «réversés » par la naloxone, ce qui semble maintenant écarter le récepteur σ comme un réel récepteur des opioïdes ;

- par des **études de liaisons sur des fractions membranaires**, on retrouve les affinités respectives pour les différents ligands μ et κ, mais il apparaît en plus un site δ qui présente une forte affinité pour la plupart des peptides endogènes ;

- enfin, des **études sur organes isolés** (canal déférent et iléon), en s'intéressant à l'effet produit sur les contractions provoquées électriquement, complètent les études de liaisons en permettant d'assigner un rôle agoniste (inhibition des contractions) ou antagoniste (réversion de l'effet des agonistes) aux différents ligands utilisés. De plus, ces organes isolés représentent des modèles enrichis en différents récepteurs et ont permis de définir sur le canal déférent de rat, un nouveau récepteur appelé ε.

Les techniques d'autoradiographie sur coupes de cerveau ont permis de visualiser la localisation de ces récepteurs. Une concentration importante est retrouvée dans différentes structures du système limbique. En particulier, comme écrit précédemment, **de nombreuses terminaisons enképhalinergiques ont été retrouvées dans le système mésolimbique** (aire tegmentale ventrale, noyau accumbens, septum et amygdale) **et dans le système nigro-strié** (substance noire, striatum), **régions particulièrement riches en neurones dopaminergiques**. Ces découvertes confirment les notions évoquées par l'étude des endomorphines : le système enképhalinergique pourrait être impliqué non seulement dans les mécanismes de dépendance aux opiacés, mais aussi dans ceux à d'autres substances d'abus.

Actuellement, on distingue donc, **quatre catégories de récepteurs aux opiacés**, appelées μ, δ, κ, ε. Cette hétérogénéité avait d'ailleurs été suggérée dès leur découverte, et les progrès récents en pharmacologie laissent penser que des **sous-types** existent au sein de chaque catégorie, et même qu'il pourrait exister des **complexes récepteurs** constitués de sous-unités de catégories différentes.

- Le récepteur le mieux connu est le **récepteur** μ. Il se caractérise par sa **très haute affinité avec la morphine**. Il existerait deux sous-types, les récepteurs **μ1** et **μ2**, dont le premier aurait une affinité équivalente pour les enképhalines et la morphine, alors que le second correspondrait à la définition classique de cette catégorie et présenterait une affinité préférentielle pour la morphine.

- Le récepteur δ a une plus grande affinité avec les enképhalines endogènes qu'avec la morphine.

- Le **récepteur** κ est plus spécifiquement le **site de liaison des dynorphines**. A l'inverse des deux premières catégories, ce récepteur présente **peu ou pas d'affinité avec la β-endorphine**. Il existerait aussi des sous-types : **κ1a**, **κ1b**, **κ2**, **κ3**.

- Le **récepteur** ε est encore **hypothétique**. Certains auteurs estiment qu'il s'agit en fait de récepteurs κ2, ou de complexes récepteurs composés de sous-unités distinctes de types différents.

Tableau n°1 :CARACTERISATION PHARMACOLOGIQUE DES PRINCIPAUX RECEPTEURS AUX OPIACES			
	μ	δ	κ
Ligand endogène	enképhaline	(Leu)-enképhaline (Met)-enképhaline	dynorphine
Agoniste	Morphine Méthadone Sufentanyl	DPDE DADL DPLPE	U50,488H R-84760 CI-977
Antagoniste	Naloxone Naloxonazine	Naltrindole ICI174,816	Norbinaltrophinine WIN44,441
Sous-classes	μ1, μ2	δ1, δ2 δcx, δncx	κ1a, κ1b κ2a, κ2b κ3

Depuis 1998, l'International Union of Pharmacology (IUPHAR) a mis en place une nouvelle classification des récepteurs opioïdes. La nouvelle nomenclature utilise une abréviation générique pour cette famille de récepteurs (OP, pour opioïde) à laquelle est ajouté un numéro.

Elle évite ainsi l'utilisation de lettres grecques et suit les caractéristiques fonctionnelles et structurales des récepteurs. Ainsi, aura-t-on trois familles de récepteurs OP_1 (δ), OP_2(κ), OP_3 (μ).

Selon cette même nomenclature l'existence de sous-types de récepteurs reste à prouver par le développement de ligands sélectifs.

Tableau n°2 : Classification des récepteurs opioïdes		
Nomenclature recommandée par IUPHAR	Nomenclature précédente	Ligands endogènes
OP_1 **OP_2** **OP_3**	δ κ μ	Enképhalines Dynorphines Endomorphines

1.4. EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES PEPTIDES OPIOÏDES :

La liaison d'un agoniste opiacé sur son récepteur provoque une réponse intracellulaire par l'intermédiaire d'un second messager selon des mécanismes de transduction encore mal élucidés. L'action antalgique des opioïdes s'exercerait essentiellement sur les récepteurs μ. La stimulation du récepteur induit une hyperpolarisation, souvent liée à des modifications de conductance ionique. Le couplage avec les canaux ioniques est assuré par une protéine G de transduction, qui agit en inhibant l'activité de l'adenylate cyclase, réduisant donc la synthèse d'AMPcyclique. L'entrée de calcium est diminuée, et l'entrée de potassium est augmentée. L'hyperpolarisation des neurones qui en résulte tend à les mettre au repos, donc à diminuer la libération de neurotransmetteur.

Plus généralement, le système opioïdergique est un système diffus de neuromodulation. Son intrication avec les autres systèmes de neurotransmission est importante. Il est fréquent d'observer une co-libération avec des neurotransmetteurs (dopamine, noradrénaline…) et une co-localisation avec d'autres récepteurs.

Les trois principaux récepteurs (μ, κ, δ) sont couplés à une protéine G. L'activation de ces récepteurs conduit, après transduction, à des réactions cellulaires, tissulaires puis aux effets. On distingue les effets activateurs des effets inhibiteurs.

1.4.1. Effets activateurs :

Certaines propriétés pharmacologiques et quelques effets centraux relèvent d'une stimulation de la décharge neuronale par les opiacés.

Cette stimulation se concrétise par une augmentation de la fréquence de la décharge et par une prolongation des effets des neurones postsynaptiques. Elle résulte, soit d'une action indirecte par inhibition des neurones inhibiteurs, soit d'une activation directe.

Des mécanismes moléculaires spécifiques et souvent transitoires sous-tendent les effets stimulants directs :

- activation de l'adenyl cyclase (μ, κ, δ) avec modification du niveau de phosphorylation de certaines protéines via la protéine kinase A.
- activation protéine G dépendante des canaux calciques de type L (μ, κ, δ).
- libération de calcium intracellulaire par activation de la phospholipase D, puis activation de la protéine kinase C, activation de la phospholipase C et libération d'inositol triphosphate (IP3).

Ces mécanismes moléculaires entraînent une activation transitoire de la neurotransmission, au niveau des neurones dopaminergiques mésolimbiques, des neurones cholinergiques de la rétine et des neurones ganglionnaires de la voie postérieure ascendante de la moelle épinière.

1.4.2. Effets inhibiteurs :

L'inhibition de la neurotransmission résulte de changements coordonnés au niveau cellulaire.

Après fixation des ligands agonistes aux récepteurs, on observe :

- une inhibition de l'adenyl cyclase (μ, κ, δ)avec altération de l'état de phosphorylation de certaines protéines, via la protéine kinase A, puis diminution de la transcription de certains gènes et notamment ceux des peptides opioïdes endogènes,
- une activation protéine G dépendante des canaux potassiques (μ, δ) avec hyperphosphorylation,
- et une inhibition protéine G dépendante des canaux calciques de type N –voltage dépendant (μ, κ, δ), entraînant une réduction de la neurotransmission.

Ces mécanismes moléculaires conduisent à des réactions cellulaires, tissulaires puis aux effets:

- inhibition du relargage des neurotransmetteurs des voies nociceptives afférentes et antalgie,
- inhibition des neurones inhibiteurs comme ceux du système dopaminergique hypothalamo-hypophysaire avec pour conséquence une hyperprolactinémie,
- et, dernier exemple, inhibition des interneurones gabaergiques de l'aire tégumentale ventrale avec pour incidence une hyperdopaminergie et un renforcement positif.

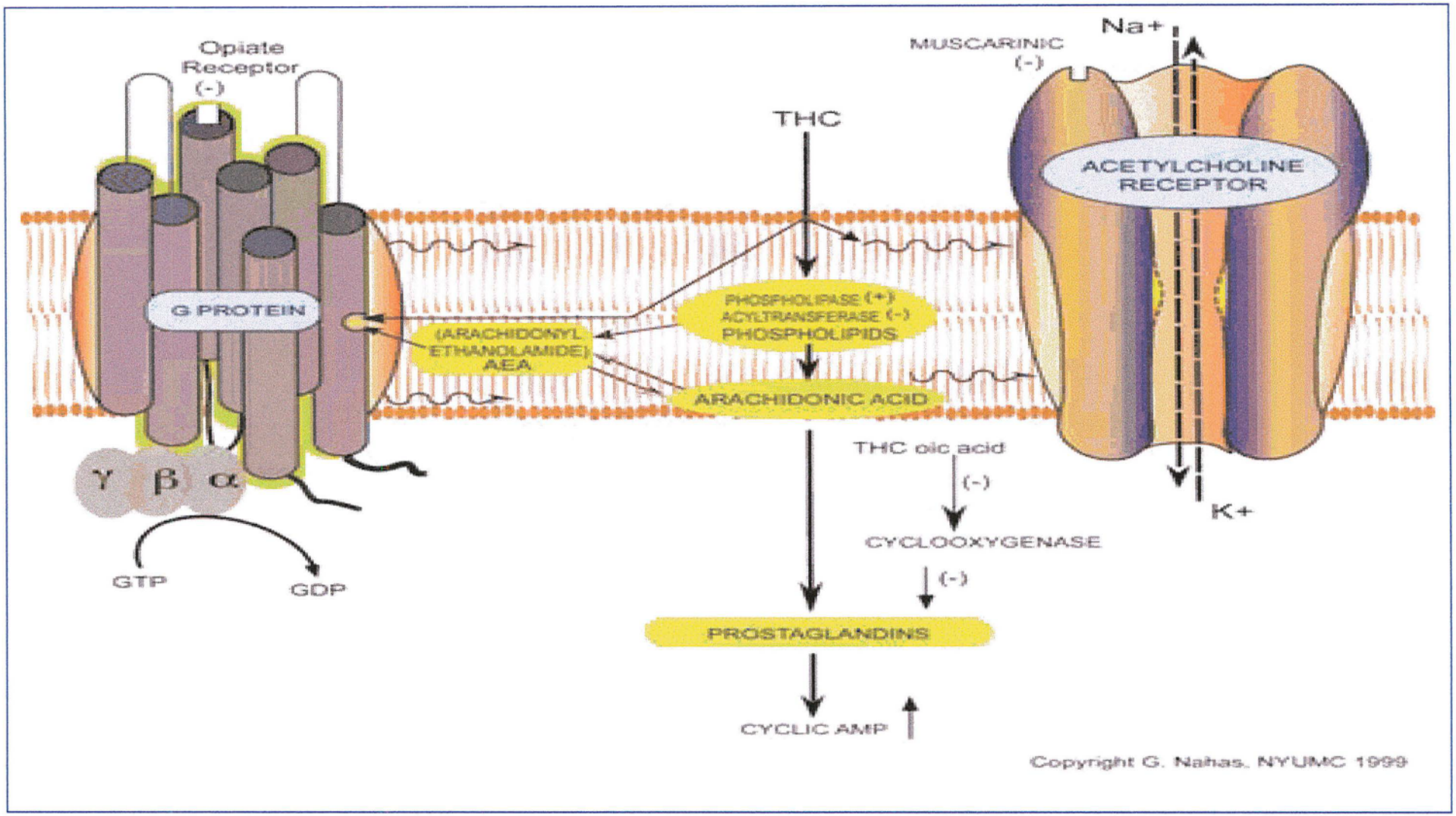


Figure n°4 :Mécanisme d'action des opioïdes (Extrait d'internet)

1.5. EFFETS COMPORTEMENTAUX DES PEPTIDES OPIOÏDES :

1.5.1. Les effets centraux :

➢ Effets dépressifs :

Analgésie : les opiacés augmentent le seuil de perception de la douleur. Ils entraînent également une **indifférence face à la douleur** et une modification des réactions comportementales.

Action sédative : on observe un effet **hypnotique** et **tranquillisant**.

Respiration : les opiacés dépriment la respiration. Cette **dépression respiratoire** est principalement dûe à une diminution de la sensibilité des centres respiratoires à l'élévation du CO2 dans le sang. Cette dépression agit en synergie avec l'action sédative. Cet effet est dose-dépendant et il peut même survenir à de faibles doses.

Toux : à faible dose, on observe une **action antitussive** à cause de l'action inhibitrice sur le centre de la toux au niveau du bulbe rachidien. A doses plus élevées, il y a diminution de l'activité ciliaire bronchique.

➢ Effets sur le changement de l'humeur : les effets psychiques varient selon la personnalité de l'individu, son expérience antérieure avec la drogue et la présence ou l'absence de douleur.

Chez le sujet qui souffre, on observe une **euphorie**, une tendance à l'**introversion**, une **altération de la mémoire** des faits récents, une **indifférence aux stimulations**. Le sujet devient **indifférent aux sensations désagréables**. A des posologies augmentées, on observe une **sédation** et une **somnolence**.

Chez le sujet normal, lors des premières administrations, il y a parfois une sensation d'**euphorie** mais le plus souvent **une sensation désagréable** avec **nausées** et **angoisse**. Par la suite, il y a **exaltation de l'imagination**, stimulation à la **rêverie**, voire même **une agitation psychomotrice avec hallucinations**. A faible dose, la motricité n'est pas diminuée et il n'a pas de risque d'ataxie. A forte dose, il peut y avoir **convulsion**.

➢ Effets stimulants :

Nausées et vomissements : cet effet est dû à une stimulation de la CTZ (chemoreceptor trigger zone) située dans la médula. A posologie élevée, il y a prédominance des **vomissements** du fait de la dépression du centre bulbaire.

Myosis : constriction qui est dûe à une stimulation autonomique sur le noyau du nerf occulomoteur. Pour les analgésiques morphiniques, on utilise cet effet pour diagnostiquer l'intoxication.

Convulsion : augmentation de l'excitabilité neuronale.

1.5.2. Système gastro-intestinal :

➢ Propriétés antidiarrhéiques : les opiacés vont **diminuer la vidange gastrique** en stimulant la constriction du sphincter du pylore et en augmentant le tonus de la partie antrale de l'estomac. Il y aura de plus une **diminution des contractions propulsives** du petit intestin, et **augmentation des contractions non-propulsives**. Le **tonus du côlon et du sphincter anal** sont augmentés. Tous ces effets entraînent une **constipation**.

➢ Coliques biliaires : la pression à l'intérieur du tractus biliaire est augmentée, d'où l'apparition de **douleurs épigastriques** pouvant aller jusqu'à une **colique biliaire** dûe à un spasme du sphincter d'Oddi.

1.5.3. Système cardio-vasculaire :

➢ A dose usuelle (équivalent de 10 mg de morphine), il y a peu de modification, on peut retrouver **une hypotension orthostatique** dûe à une dilatation artério-véneuse et à l'effet inhibiteur des barorécepteurs.

➢ A dose élevée, il y a **bradycardie** et **altération de la circulation cérébrale** surtout lorsque la pression en CO_2 est augmentée suite à une dépression respiratoire.

1.5.4. Autres effets :

- Tractus génito-urinaire : il y a **augmentation du tonus de l'uretère** et de la vessie., d'où une possible rétention urinaire.

- Utérus : au moment de l'accouchement, les opiacés peuvent prolonger le « travail » par une diminution des effets périphériques et centraux.

- Bronches : il y a **bronchoconstriction** suite à une libération d'histamine.

- Neuroendocrine : il y a augmentation de la libération **d'hormones antidiurétique, de prolactine et de somatotropine** ; en revanche, il y a diminution de la libération d'hormone lutéinisante.

- Tissu cutané : il y a vasodilatation ce qui provoque des **rougeurs**, **prurits**, et **sudations**.

- Système immunitaire : Il y a **diminution** de l'activité des lymphocytes de type killer.

- Secrétions digestives : l'ensemble des secrétions digestives, sauf la secrétion salivaire, est **diminué**.

Tableau n°3 : IMPUTATION DES EFFETS OPIACES OBSERVES CHEZ L'ANIMAL A DIFFERENTS SOUS-TYPES DE RECEPTEUR			
	Sous- type de récepteur	**Agoniste**	**Antagoniste**
Effets psychiques	μ1,κ3,δ1,δ2	Augmentation	Sans effet
Sédation	μ,κ	Augmentation	Sans effet
Appétence	μ,κ,δ	Augmentation	Diminution
Analgésie Supraspinale Spinale	 μ1,κ3,δ1,δ2 μ2,κ1,δ2	 Analgésie Analgésie	 Sans effet Sans effet
Fonction respiratoire	μ2	Dépression	Sans effet
Tractus gastro-intestinale	μ2,κ	Diminution du transit	Sans effet
Diurèse	κ1	Augmentation	?
Régulation hormonale Prolactine Hormone de croissance	 μ1 μ2 et/ou δ	 Augmentation Augmentation	 Diminution Diminution
Libération des neurotransmetteurs Acétylcholine Dopamine	 μ1 μ2,δ	 Inhibition Inhibition	

Tableau n°4 : Effets des opiacés et association avec leurs récepteurs				
EFFETS DES OPIACES	**ASSOCIATION AVEC LES RECEPTEURS**			
	μ	δ	κ	σ
Effets comportementaux :				
Analgésie supraspinale	++	0	0	0
Analgésie spinale	+	++	++	
Analgésie provoquée par le stress	+	++	+	0
Euphorie	++		+	+
Dysphorie	0		++	+
Sédation	+		++	0
Catalepsie	++	+	+	0
Augmentation de l'activité locomotrice	++	0	0	++
Diminution de l'activité locomotrice	+		++	0
Tolérance	++	++	++	++
Signes de sevrage	++	+	+	+
Augmentation de l'appétit	++		++	
Autres effets :				
Anticonvulsivant	++	++	++	++
Myosis	++	+	++	0
Mydriase	0		0	++
Diminution de la motilité gastro-intestinale	++	+	0	0
Effets endocriniens :				
Libération de prolactine	++	0		
Libération de l'hormone de croissance		++		
Inhibition de libération de LPH et testostérone	++	++		
Effets sur le système nerveux autonome				
Hyperthermie	+	++	0	0
Hypothermie	++	0	0	0
Dépression respiratoire	++	++	0	0
Tachycardie	0	0	0	++
Bradycardie/blocage des barorécepteurs	++	+	+	0
Hypotension	+	++	+	0
Choc endotoxique	0	++		
Choc hémorragique	+	++	+	
Létalité	+	+	+	

++ :Implication directe démontrée
+ :implication possible
0 :pas d'implication
:non démontrée

2 EXPLICATIONS PHARMACOLOGIQUES DES PHENOMENES DE DEPENDANCES ET DE TOLERANCE :[10, 12, 17, 20, 21, 22]

2.1. DEFINITIONS :

Selon l'OMS, la pharmacodépendance correspond à l' « état psychique et quelquefois physique résultant de l'interaction d'un organisme vivant et d'une substance, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions qui comprennent toujours une compulsion à prendre le produit de façon continue ou périodique afin d'en retrouver ces états psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut ou non s'accompagner de tolérance. Un même individu peut être dépendant de plusieurs produits. »

La dépendance aux opiacés est l'archétype même de ce que le sens commun évoque lorsqu'on utilise le mot «drogue » en français. La définition de la dépendance aux opiacés inclut tous les aspects classiques de la dépendance : la tolérance, la dépendance physique et la dépendance psychique, ce qui n'est pas toujours le cas avec d'autres substances d'abus telles que l'alcool, le tabac, la cocaïne ou d'autres encore, pour lesquelles le tableau clinique n'inclut pas toujours tous ces aspects.

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

La **dépendance physique** est l'état dans lequel l'utilisation de la substance est nécessaire au maintien de fonctions physiologiques normales, et qui provoque en cas de sevrage, des perturbations physiopathologiques opposées aux effets habituels de la substance, (**syndrome de sevrage** ou de **manque**) .

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

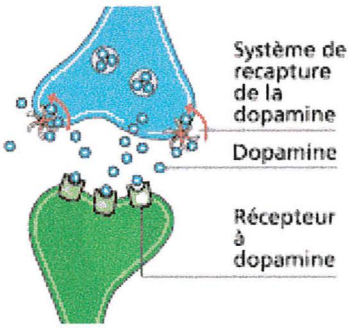
Pour les opiacés, les dépendances physique et psychique sont pratiquement indissociables lorsque l'on considère leurs mécanismes cellulaires et moléculaires. Les mêmes structures sont en effet en cause dans la satisfaction de l'administration et dans le manque en cas de sevrage.

2.2. RENFORCEMENT DU COMPORTEMENT :

Dans les années 1950 Olds et Milner avaient mis en évidence chez l'animal des comportements d'auto-stimulation du système limbique, région du cerveau impliquée dans la mémorisation, les émotions et le renforcement des comportements. Or, les endorphines, et plus encore les enképhalines, sont justement concentrées dans le système limbique et semblent moduler la transmission dopaminergique, jouant probablement un rôle majeur dans la régulation des émotions.

Comme tous les neuromédiateurs, les enképhalines sont libérées dans la fente synaptique par un processus calcium-dépendant et stimulent des récepteurs pré- et post-synaptiques. Leur dégradation enzymatique, par l'enképhalinase (ou endopeptidase) et l'aminopeptidase N, se produit rapidement après la libération. Les dynorphines sont dégradées par une autre enzyme, une carboxypeptidase.

Si les enképhalines jouent, comme la morphine, un rôle privilégié dans les mécanismes d'analgésie, en revanche, elles n'induisent pas de phénomènes de tolérance ou de dépendance. En effet, si l'on bloque leurs enzymes de dégradation, respectivement par le kélatorphan et le thiorphan, on provoque une augmentation cérébrale d'enképhalines, mais sans pour autant provoquer de dépendance.



Cependant, il semble que, quelle que soit la substance toxicomanogène (morphine, héroïne, cocaïne, nicotine, alcool…), les mécanismes de dépendance emprunteraient des voies finales communes de renforcement, qui sont probablement les mêmes que celles qui renforcent nos comportements fondamentaux.

Des études récentes d'imagerie cérébrale ont montré que toutes les substances susceptibles d'induire une dépendance activent les circuits dopaminergiques mésolimbiques, impliqués dans ce qu'on appelle plus largement les systèmes de récompense.

SYSTEME DE RÉCOMPENSE ET DÉPENDANCE.
Le phénomène renforçant d'autostimulation (système de récompense) fut mis en lumière en 1954 par Olds et Milner, qui ont montré qu'un rat, auquel on avait implanté une électrode dans certaines régions cérébrales, était capable d'appuyer sur une pédale pour se stimuler au point d'en négliger sommeil et nourriture. Toutes les structures impliquées dans le système de récompense appartiennent au système dopaminergique méso-cortico-limbique. Sa mise en jeu par des stimulants expliquerait le plaisir éprouvé lors de la prise de drogues.

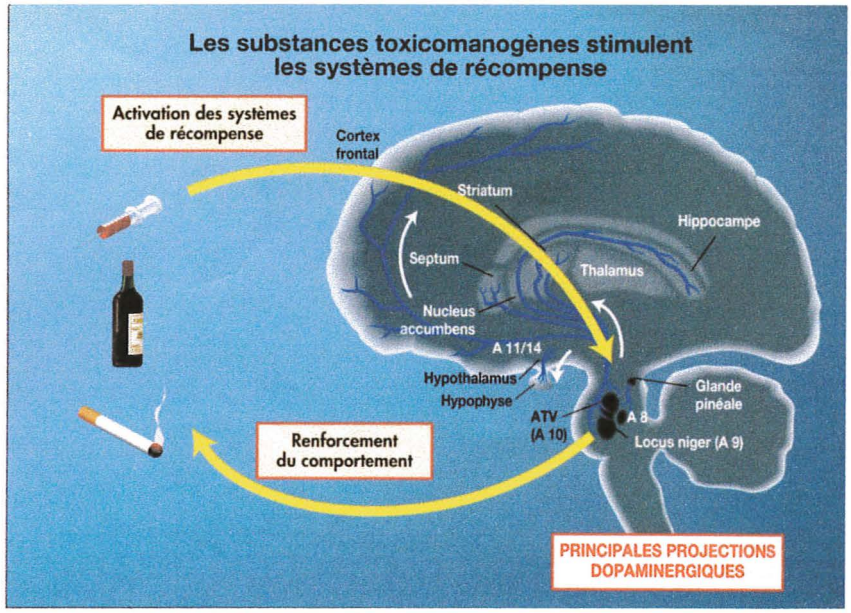


Figure n°5 :Système de récompense et dépendance (Tiré de « La dépendance aux opiacés » J. Le Houezec 1996)

2.3. CONSEQUENCES NEUROPHYSIOLOGIQUES DE L'ADMINISTRATION CHRONIQUE D'OPIACES :

De nombreux processus adaptatifs, en particulier au niveau du système nerveux central, se mettent en place pour permettre à l'individu de faire face aux modifications de l'environnement. La toxicomanie peut-être perçue comme une tentative d'améliorer l'équilibre biologique d'un individu dont les processus adaptatifs se sont révélés inefficaces. L'utilisation chronique d'opiacés provoque de nombreux bouleversements des systèmes de neuromédiation, dont les conséquences dépassent largement l'effet antalgique des morphiniques, relativement bien exploré.

2.3.1. Modifications des récepteurs : la tolérance par down-regulation

Une exposition prolongée à un agoniste opiacé entraîne **une diminution du nombre** (ou de l'affinité) **des récepteurs à cette substance** (**down-regulation**), afin de limiter une stimulation excessive risquant d'épuiser les ressources de la cellule.

C'est par ce phénomène que l'on explique la **tolérance** (besoin d'augmenter les doses d'agoniste pour obtenir toujours le même effet, ou diminution des effets observés à dose constante).

Au moment de l'arrêt de l'administration chronique, on observe un **phénomène rebond**, avec augmentation (retour à la normale, en fait) du nombre des récepteurs, provoquant le manque ou syndrome de sevrage, par diminution de la quantité relative de médiateur disponible.

Les phénomènes de tolérance et de dépendance induits chez l'animal par une administration chronique de morphine n'apparaissent pas si un antagoniste des récepteurs opiacés est administré simultanément. Cette constatation est en parfaite adéquation avec le phénomène de down-regulation : le médiateur n'arrivant pas jusqu'à eux, les récepteurs n'ont pas besoin de réduire leur nombre. Cependant, l'utilisation de ligands radioactifs chez l'animal, afin de mettre en évidence ce phénomène, a donné des résultats contradictoires.

De plus des tests analgésiques in vivo montrent que le phénomène de tolérance apparaît avant que l'on puisse constater une diminution du nombre de récepteurs.

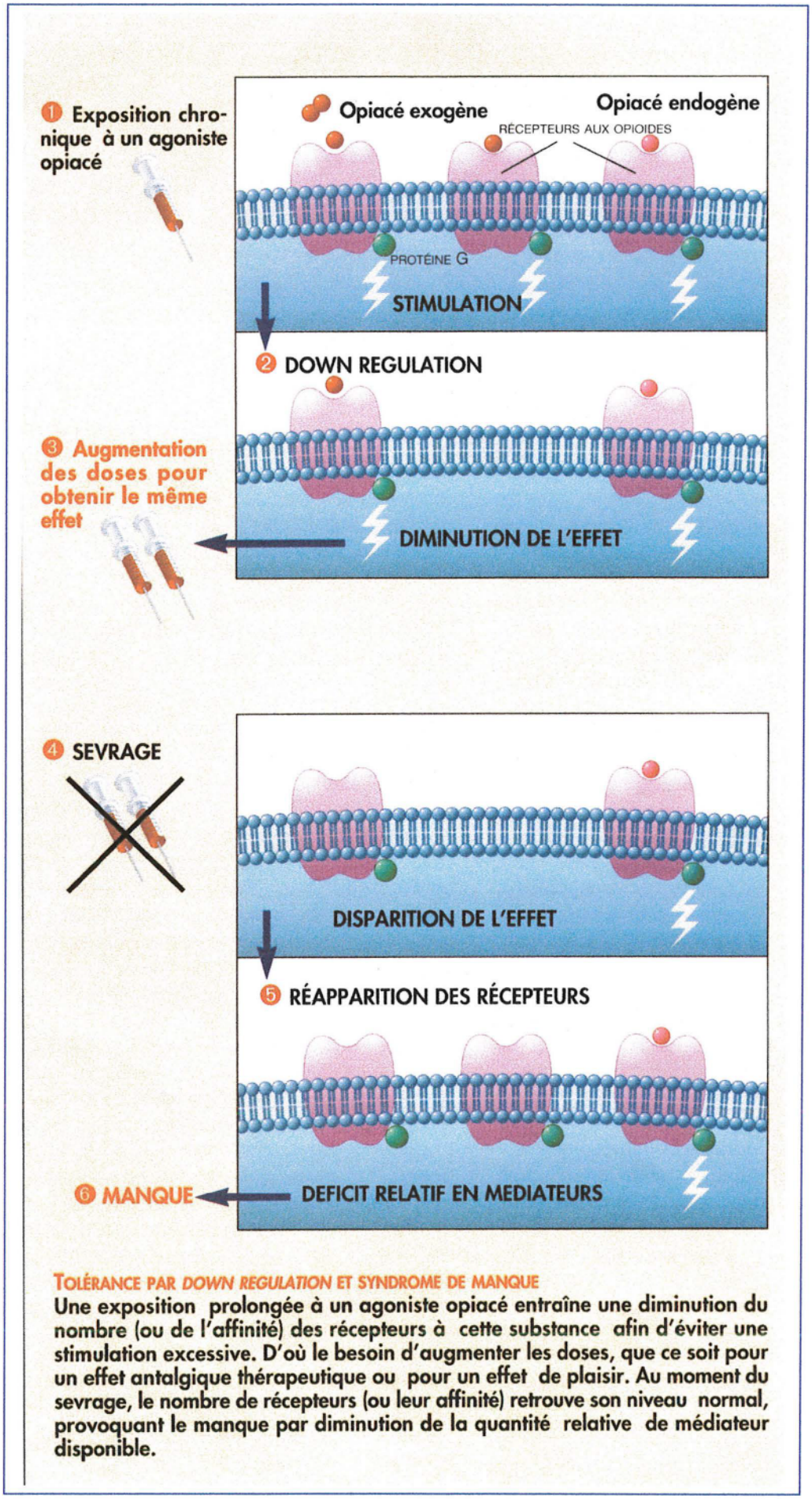


Figure n°6 :Tolérance par Down regulation et syndrome de manque (Tiré de « La dépendance aux opiacés » J. Le Houezec 1996)

2.3.2. Modification des systèmes de transduction : la tolérance par désensibilisation

Un autre mécanisme de tolérance coexiste. Il s'agit du **phénomène de désensibilisation**, observé aussi dans d'autres mécanismes de dépendance(en particulier avec la nicotine).

Au contraire du phénomène de down-regulation, mécanisme de tolérance à long terme, pouvant s'exprimer plusieurs mois après l'arrêt de l'administration d'agoniste et sans doute due à une altération de l'expression de certains gènes, le phénomène de désensibilisation est **éphémère** (quelques heures au plus) et concerne plutôt les mécanismes de transduction.

Il peut s'agir d'une altération de l'affinité du récepteur et de sa configuration spatiale, du découplage du récepteur avec son second messager AMPc, ou encore de la perte de sensibilité du second messager.

Chez des animaux rendus tolérants envers la morphine, des altérations de certaines protéines G sont observées au niveau du locus coerulus, entraînant une désensibilisation croisée d'autres récepteurs, noradrénergiques, notamment. Cet effet sur les récepteurs noradrénergiques entraînerait par réaction une libération accrue de noradrénaline. Celle-ci pourrait expliquer l'état d'hyperexcitabilité observé au cours du sevrage et le fait que la clonidine, agoniste des autorécepteurs $\alpha 2$-noradrénergiques, en limitant la libération de noradrénaline, diminue certains symptômes de sevrage.

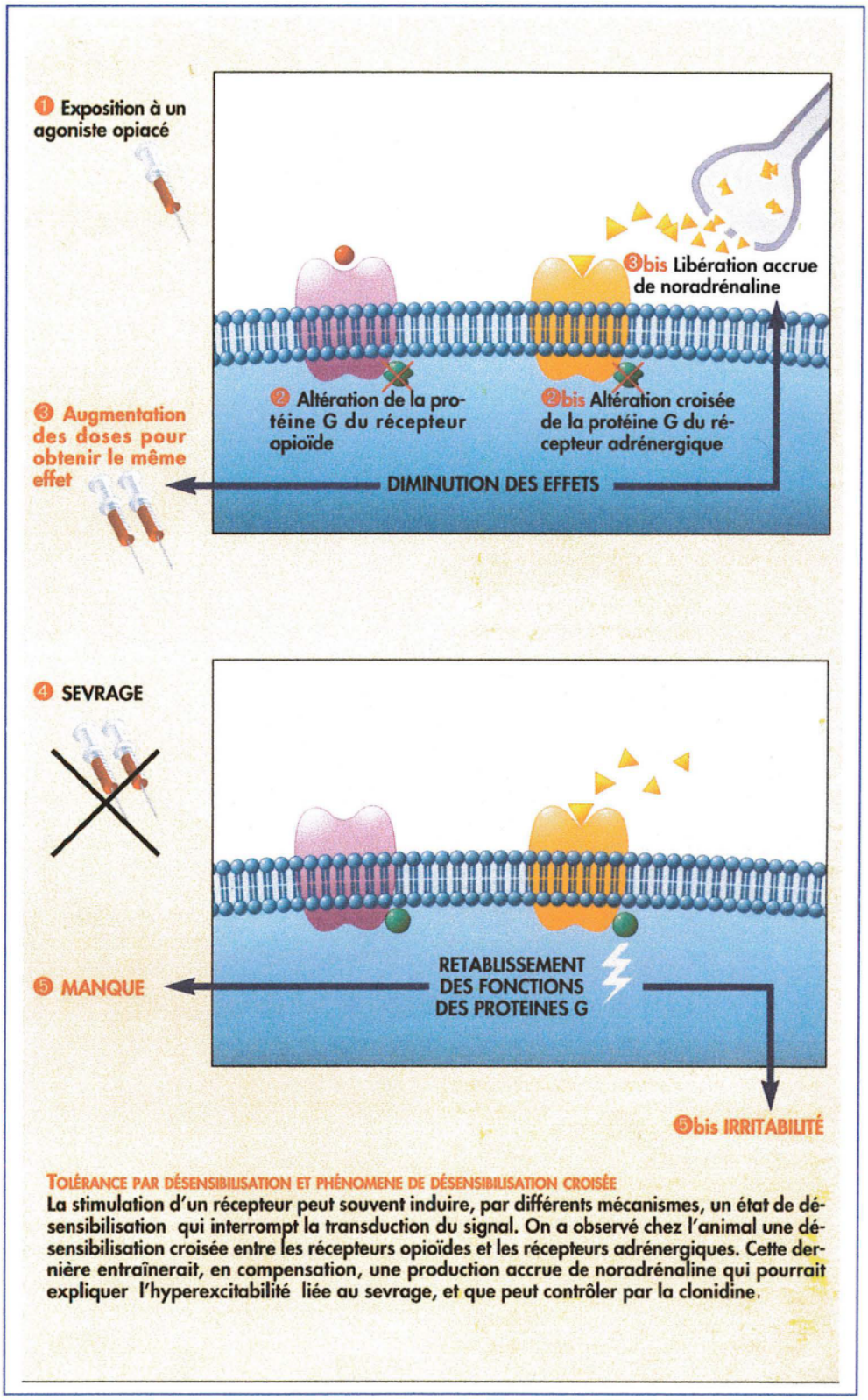


Figure n°7 :Tolérance par désensibilisation et phénomène de désensibilisation croisée
(Tiré de « La dépendance aux opiacés » J. Le Houezec 1996)

2.3.3. Modifications de la production des opioïdes endogènes :des interactions multiples

Dans la plupart des systèmes physiologiques, il existe une **régulation de type homéostatique** de telle sorte que si l'on administre un agoniste ou un antagoniste de façon chronique, on observe une diminution ou une augmentation de la production de peptides endogènes (**rétrocontrôle**).

Une réduction d'une production d'endomorphines au niveau de leurs précurseurs (pro-opiomélanocortine, proenképhaline, prodynorphine) pourrait ainsi découler d'un tel mécanisme homéostatique.

La répercussion de l'administration chronique d'opiacés circulants est cependant assez modeste, suggérant que d'autres mécanismes de régulation existent.

Les interactions entre les opiacés exogènes et les systèmes endogènes sont complexes. Les conséquences dépendent probablement des sous-systèmes considérés.

Selon un récent modèle anatomo-fonctionnel de ce phénomène, **les opiacés** pourraient **moduler la libération de dopamine dans le système mésolimbique** de façons opposées. La stimulation des récepteurs κ (présynaptiques), situés sur les terminaisons dopaminergiques du noyau accumbens, diminuerait la libération de dopamine, alors que la stimulation des récepteurs μ (postsynaptiques), situés sur les corps cellulaires de ces mêmes neurones, dans l'aire tégumentale ventrale, faciliterait cette libération.

- Les dynorphines, neuropeptides dérivés de la proenképhaline B et dont l'action est normalement prépondérante sur les récepteurs κ, pourraient dans certaines conditions être transformées par une enzyme spécifique en enképhalines, à action prépondérante sur les récepteurs μ et δ.

- Les dynorphines pourraient aussi moduler l'activité des opiacés agissant sur les récepteurs μ. Ainsi, **les dynorphines réduisent l'action analgésique de la morphine en administration aiguë, et réduisent le développement de la tolérance à la suite d'une administration chronique de morphine.**

- Enfin, il semble que certains opioïdes endogènes pourraient aussi présenter des propriétés anti-opioïdes. Lors d'une administration chronique de morphine, ces substances pourraient antagoniser les systèmes opioïdes endogènes. Les effets de cette activation seraient particulièrement prononcés lors du sevrage. Les peptides endogènes présentant en cas d'administration chronique d'opiacés une activité anti-opioïde seraient la β-endorphine, la dynorphine et la Met-enképhaline. Mais d'autres peptides non opioïdes pourraient aussi intervenir, tels que l'hormone corticotrope (ACTH), le facteur inhibiteur de l'hormone mélanotrope (MSH-IF) ou la cholécystokinine (CCK).

En conclusion, l'action des opiacés sur les **systèmes dopaminergiques** est vraisemblablement à l'origine de leurs **propriétés addictives**, comme pour bon nombre de substances entraînant une assuétude.

L'existence d'une sensibilisation croisée entre les opiacés et les psychostimulants est aussi une preuve supplémentaire de mécanismes d'action communs. Le blocage de la transmission dopaminergique provoque d'ailleurs une augmentation de la prise de drogue, ce qui pose problème avec les toxicomanes recevant des **neuroleptiques**.

Une origine génétique pourrait également être un des facteurs de risque de dépendance : si la vulnérabilité d'un gène pour l'addiction est peu probable, en revanche la combinaison de plusieurs facteurs génétiques pourrait être impliquée dans 25 à 50% des cas. Elle entraînerait une insuffisance de production d'endorphines et une majorité de récepteurs morphiniques vides.

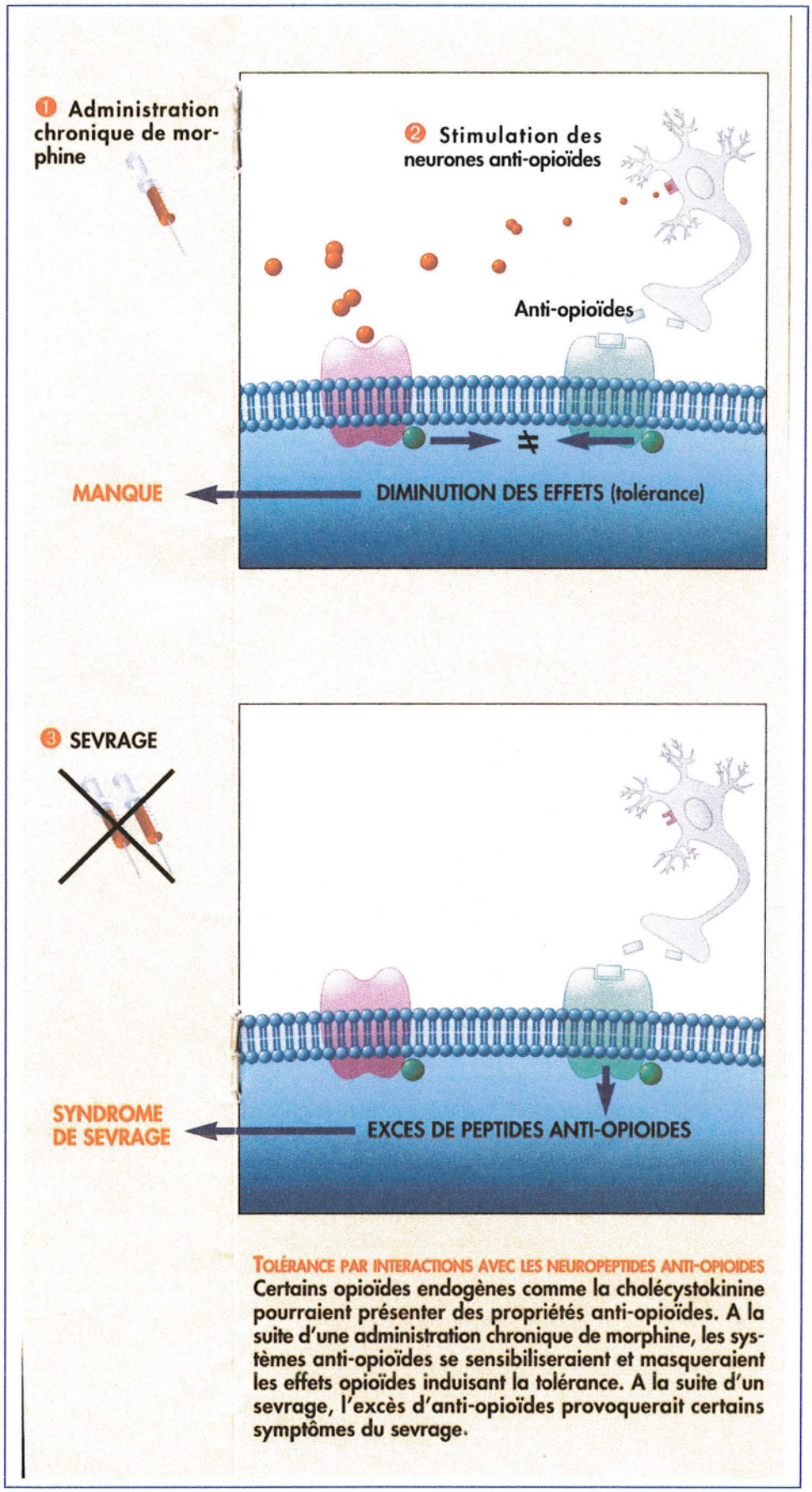


Figure n°8 :Tolérance par interactions avec les neuropeptides anti-opioïdes
(Tiré de « La dépendance aux opiacés » J. Le Houezec 1996)

3 CLASSIFICATION DES MOLECULES :[3, 12, 27]

Les différents récepteurs morphiniques ont permis de distinguer 4 groupes de molécules opiacées ou morphinomimétiques :

- les **agonistes purs** : ce sont des molécules dont la liaison avec le récepteur produit un effet cellulaire maximal :
  1. **agonistes forts** : méthadone, morphine(Moscontin®, Skenan®), péthidine (Dolosal®), dextromoramide (Palfium®), fentanyl (Fentanyl®), alfentanyl (Rapifen®), sufentanyl (Sufenta®) ;
  2. **agonistes faibles** : codéïne (Néo-codion®, Efferalgan codéïne®), dihydrocodéïne (Dicodin®), dextropropoxyphène (Antalvic®, Di-antalvic®) ;
- les **agonistes partiels** : ce sont des molécules dont la liaison avec le récepteur produit un effet toujours inférieur à l'effet maximal. L'augmentation des posologies ne s'accompagne d'une accentuation des effets que jusqu'à l'obtention d'un effet maximal auquel fait suite si l'on augmente les doses un « effet plafond » :

  buprénorphine (Temgésic®, Subutex®) ;
- les **ago-antagonistes** : ce sont des molécules ayant un effet antagoniste pour les récepteurs μ et agoniste pour les récepteurs κ :

  pentazocine (Fortal®), nalbuphine (Nubain®) ;
- les **antagonistes** : ce sont des molécules dont les liaisons avec les récepteurs ne produisent aucun effet :

  naltrexone (Nalorex®), naloxone (Narcan®)

Tableau n°5 : Molécules morphinomimétiques :				
Agonistes purs		Agonistes partiels	Ago-antagonistes	Antagonistes
Agonistes forts	Agonistes faibles	Buprénorphine (Temgésic®, Subutex®)	Pentazocine (Fortal®) Nalbuphine (Nubain®) Nalorphine (Nalorphin®)	Naltrexone (Nalorex®) Naloxone (Narcan®)
Morphine (Moscontin®, Skenan®) Péthidine (Dolosal®) Dextromoramide (Palfium®) Méthadone (Méthadone®, LAAM®) Fentanyl (Fentanyl®) Alfentanyl (Rapifon®) Sufentanyl (Sufenta®)	Codéine (Néo-codion®, Efferalgan codéine®, Dinacode®), Dihydrocodéine (Dicodin®), Dextropropoxyphène (Antalvic®, Di-antalvic®), Codéthyline (Codéthyline®)			

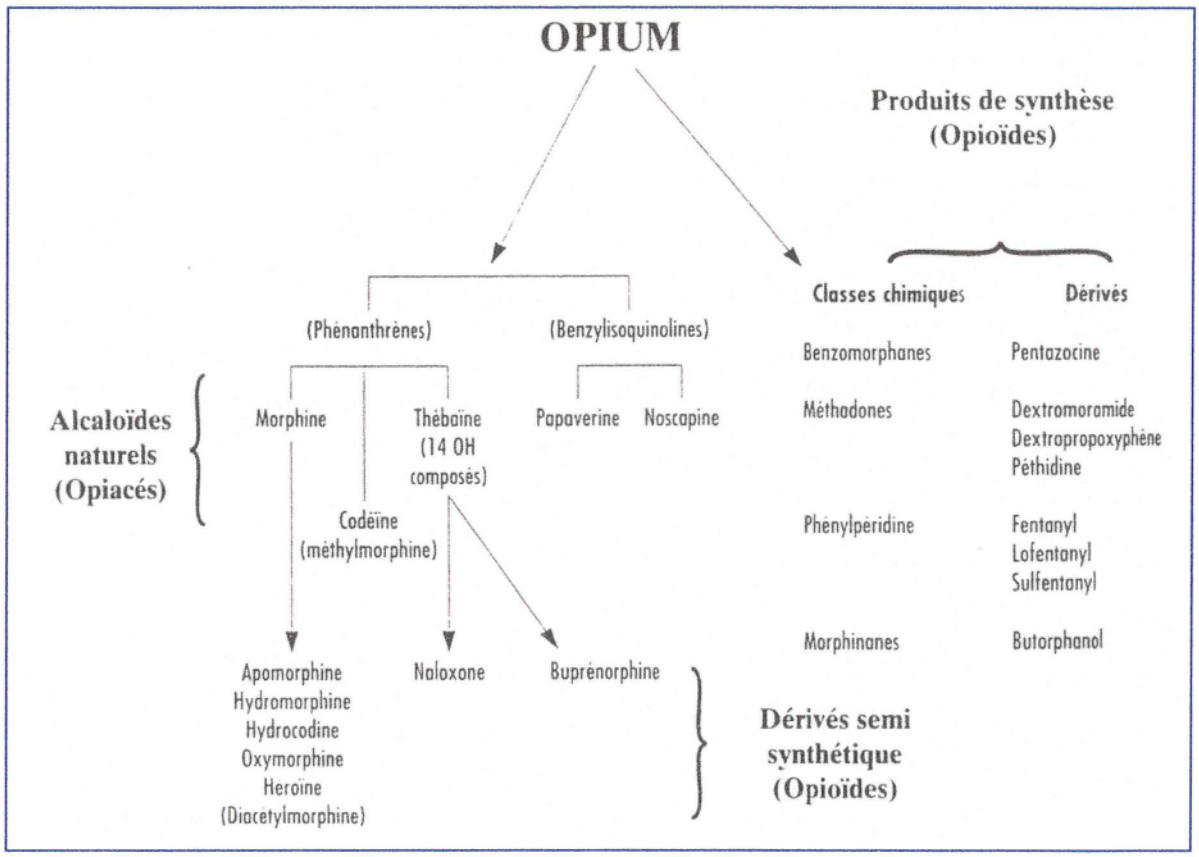


Figure n°9 :Représentation des dérivés de l'opium
Tirée de la monographie du Subutex®

III. DE L'UTILISATION DE LA BUPRENORPHINE DANS LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES

1 INTERET D'UN TRAITEMENT DES DEPENDANCES AUX OPIACES : [4, 5, 6, 12, 22]

Deux hypothèses, l'une biologique et l'autre comportementale sont à la base des principaux traitements pharmacologiques des dépendances à l'héroïne :

L'hypothèse initiale de Vincent Dole et Mary Nyswanger était que des patients héroïnomanes devaient être maintenus sous médicaments stupéfiants pour pouvoir vivre normalement.

Les propositions de Wickler permettent la mise en place d'un traitement par un antagoniste opiacé lors de désintoxications pour prévenir les rechutes et maintenir l'état de sevrage.

1.1. HYPOTHESES BIOLOGIQUE ET COMPORTEMENTALE :

1.1.1. Hypothèse biologique de Dole et Nyswander :

Cette hypothèse est à l'origine des traitements de maintenance. En 1964, Dole et Nyswander, face aux échecs répétés des sevrages et après étude sur un petit nombre de sujets, introduisent l'idée de réaliser non pas un sevrage par une substance opiacée mais une substitution de l'héroïne par la méthadone ayant des propriétés pharmacologiques bien distinctes.

Leur théorie suppose que la consommation prolongée d'héroïne provoque des perturbations biologiques qui seraient à l'origine des rechutes. Le traitement substitutif permettrait dès lors de pallier les altérations provoquées par la consommation d'opiacés très inducteurs de dépendance : le traitement permet une disparition du cycle dysphorie-état de manque. En proposant des doses suffisantes de méthadone, ils observent également une suppression partielle des effets euphorisants de l'héroïne et une extinction progressive du désir d'héroïne. D'autre part, le patient n'étant plus en manque, il accorde progressivement, de plus en plus de temps à un travail de réinsertion socioprofessionnelle. Enfin, il devient possible de traiter les pathologies somatiques et psychiatriques associées.

Ces travaux ont suscité un vaste développement des «programmes méthadone » aux Etats-Unis mais aussi en Europe et en Australie. En dehors de la méthadone, d'autres produits sont ou seront vraisemblablement indiqués : la **buprénorphine à haut dosage – Subutex®**, et le lévo-alpha-acétyl-méthadol (LAAM) –ORLAAM.

Depuis ces études princeps, l'aspect neurobiologique reste discuté et les données de suivi des populations recevant de la méthadone amènent à reconsidérer l'approche psychodynamique, les modes d'accompagnement psycho-sociaux ou même les posologies des traitements.

1.1.2. Hypothèse comportementale de Wikler :

Selon la classique théorie de Wikler, le développement de la dépendance vis-à-vis d'une drogue peut être défini en terme de conditionnement opérant. Se fondant sur cette hypothèse, la théorie de l'extinction de Wikler suggère que si l'euphorie due aux opiacés peut être bloquée, le sujet dépendant apprendra à ne plus les utiliser.

Wikler avait remarqué, en situation de thérapie de groupe, que des patients ex-toxicomanes présentaient des signes objectifs de manque (bâillements, sudation, instabilité…) lorsqu'ils évoquaient leurs expériences de l'héroïne, et ceci, à distance des cures de désintoxication pourtant non compliquée de rechutes. A partir de cette constatation la mise en place d'un traitement par un antagoniste opiacé a été étudiée au décours de désintoxication pour prévenir les rechutes et maintenir l'état de sevrage.

Le traitement de la dépendance par un antagoniste des opiacés (naltrexone – Nalorex®) vise donc à obtenir l'extinction de la recherche de drogue en évitant les renforcements liés à l'auto-administration d'opiacés. En raison de ses propriétés de régulation des récepteurs aux peptides opioïdes endogènes, certaines équipes considèrent le traitement des addictions aux opiacés par la naltrexone comme un traitement substitutif.

1.1.3. Deux hypothèses compatibles et complémentaires :

Les hypothèses biologiques et comportementales sont fortement intriquées. Toutes deux justifient l'emploi des substances opiacées sous réserve que ces substances présentent des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques capables de s'opposer aux effets délétères des injections d'héroïne. Ainsi, on retrouve dans les traitements de maintenance une approche comportementale. Inversement, l'hypothèse comportementale introduit l'usage de substances opiacées antagonistes, or nous savons aujourd'hui que ces substances ne sont pas sans effets sur le système opioïdergique endogène. On retrouve, donc, dans le traitement de soutien ou de consolidation une approche biologique.

De plus, cette diversité d'approche permet d'optimiser la prise en charge complète d'un héroïnomane souhaitant échapper à la dépendance et à ses conséquences.

1.2. SUR LE PLAN PRATIQUE :

Face à la toxicomanie, le corps médical a apporté une réponse première : « le toxicomane abuse des produits donc il ne faut pas le traiter en employant des médicaments. »

Dans un deuxième temps, en France, suite à l'analyse des expériences anglo-saxonnes, le toxicomane est considéré, en 1970, comme un délinquant et un malade. La pathologie ne pouvait être que traitée par un sevrage.

Devant la montée du SIDA, dans la population générale et toxicomane en particulier, un certain nombre de praticiens, dans une démarche militante, ont choisi d'effectuer des prescriptions hors indications (sulfate de morphine à libération prolongée, buprénorphine à dose antalgique).

Ces conduites ont été condamnées mais étant de plus en plus fréquentes, elles ont néanmoins accéléré le changement de politique sanitaire dans le domaine de la toxicomanie.

La plupart des professionnels n'a pas été formée au cours de leurs études et leur pratique est souvent basée sur leur seule expérience du terrain. Dans une période charnière, cette nouvelle politique a engendré de nombreux problèmes : auto-injection de buprénorphine à visée antalgique (Temgésic®), détournement d'emploi des médicaments opiacés ou neuroleptiques par les toxicomanes, prescriptions hors indications (Skénan®, Moscontin®, autres morphiniques…).

1.2.1. Pluralité des traitements des dépendances employant des opiacés :

Sevrages, substitutions, soutiens, consolidations, tous ces traitements peuvent faire appel à des substances opiacées. Il est fréquent d'opposer les sevrages aux traitements de substitution ; en réalité, ils sont complémentaires. Si les rechutes après des sevrages répétés doivent conduire le clinicien à proposer un traitement de substitution, a contrario, le traitement de substitution peut aboutir à l'arrêt du traitement.

Le terme substitution signifie «remplacer un objet par un autre ». Il ne préjuge pas des effets du produit substitutif employé et ne prend pas en considération la durée du traitement. Ainsi, il est possible d'appeler substitution le remplacement d'une substance opiacé à l'origine de dépendance par un opiacé agoniste ou un opiacé antagoniste.

Une substitution de courte durée (inférieure à un mois) par une substance agoniste s'apparente à un sevrage, on parle alors de substitution à visée de sevrage. Alors qu'une substitution sur une période plus longue est appelée substitution de maintenance. Certaines équipes proposent une substitution à visée de sevrage, mais s'autorisent si nécessaire à prolonger la durée du traitement en réévaluant régulièrement sur plusieurs semaines, la nécessité du sevrage ou du traitement.

Une substitution par une substance antagoniste est appelée traitement de soutien, de consolidation, ou substitution de soutien. Elle peut être initiée qu'après sevrage ou en cours de sevrage.

1.2.2. Critères de choix d'un traitement de substitution :

Le traitement de substitution repose sur une approche globale du sujet prenant en compte sa trajectoire toxicomaniaque et son profil psychique. La substitution n'a de sens qu'intégrée dans un projet thérapeutique pluridimensionnel à long terme (médico-psycho-social) auquel le sujet adhère. Comme pour le sevrage, il faut être motivé et volontaire, même si l'abstinence, tout en restant l'objectif ultime, n'est plus la première étape de la prise en charge du patient. Délivrer un traitement de substitution n'est pas en contradiction avec la prise en charge des conduites addictives.

Un traitement de substitution comporte plusieurs objectifs :

- ✓ Réduire et supprimer la consommation de drogues.
- ✓ Améliorer l'humeur, le comportement et l'état de santé du patient.
- ✓ Aboutir à un meilleur autocontrôle par le patient de son envie d'héroïne et à une autonomie vis-à-vis du monde de la drogue.
- ✓ Réduire les comportements à risque de contamination infectieuse, en particulier vis-à-vis du V.I.H. et de l'hépatite C.
- ✓ Permettre un accès aux soins et un suivi global, médical, psychiatrique et social, au sein d'un réseau de prise en charge multidisciplinaire.
- ✓ Faciliter une réinsertion affective et sociale du patient.
- ✓ Envisager, à plus ou moins long terme, un arrêt du traitement et un état d'abstinence sans autre phénomène toxicomaniaque (alcool, psychotropes…)

Ainsi, ont été mis en place, les traitements de substitution. L'intérêt immédiat de la prescription d'un opiacé de substitution est, pour les toxicomanes et les médecins, d'atténuer les symptômes physiques du manque d'héroïne. Elle peut aussi servir à fidéliser le toxicomane devant une demande de prise en charge encore ambivalente et à favoriser l'accès aux soins des toxicomanes qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas se sevrer. Enfin, elle peut éventuellement être un facteur de réduction de risque de contamination par le VIH et le virus de l'hépatite C. Ils contribuent à terme à réparer des carences évolutives, à remettre à disposition des mécanismes d'adaptation et de défense fortement sollicités, à favoriser une régulation affective cohérente et à permettre aux patients de vivre des situations cliniques valorisantes contribuant à une meilleure estime de soi.

1.2.3. Intérêt de la buprénorphine haut dosage :

A la lecture des objectifs d'un traitement de substitution, il apparaît que la buprénorphine présente de nombreux avantages au titre de la santé publique. Dès lors, il est apparu nécessaire d'étudier ce principe actif dans cette indication.

- ✓ Tolérance croisée avec l'héroïne afin de ne pas induire de syndrome de manque et de répondre aux principes de base du traitement tels que définis par DOLE et NYSWANDER ;
- ✓ Faible potentiel d'induction de dépendance physique et psychique ;
- ✓ Absence d'effets euphorisants ;
- ✓ Effet maximum différé dans le temps après administration ;
- ✓ Longue durée d'action permettant une administration quotidienne ou plus espacée ;
- ✓ Blocage des effets subjectifs des opiacés ;
- ✓ Effets indésirables limités ;
- ✓ Bonne marge de sécurité d'emploi.

Tableau n°6 :Critères de choix d'un opiacé dans le traitement substitutif de maintenance. Tiré de « La buprénorphine dans le traitement de substitution de la pharmacodépendance majeure aux opiacés » P.Beauverie, 1996

2 DOSSIER PHARMACIEN DU SUBUTEX®[27, 30]

2.1. DONNEES PHARMACEUTIQUES :

2.1.1. Buprénorphine : principe actif

Découverte par John W.LEWIX et Alan COWAN au début des années 70, la buprénorphine est une molécule de synthèse dérivée de la thébaïne, un des alcaloïdes de l'opium. Elle appartient à la famille des orvinols dont la molécule de référence est l'oripavine.

La buprénorphine dans le produit fini SUBUTEX® se présente sous forme de chlorhydrate.

2.1.1.1. Dénomination commune internationale :

Buprénorphine

2.1.1.2. Dénomination chimique :

21-cyclopropyl-7α-[(S)-1,2,2-triméthylpropyl]-6,14-endo-éthano-6,7,8,14-tétrahydronorori-pavine.

2.1.1.3. Formule moléculaire :

$C_{24}H_{41}NO_4$

2.1.1.4. Formule développée :

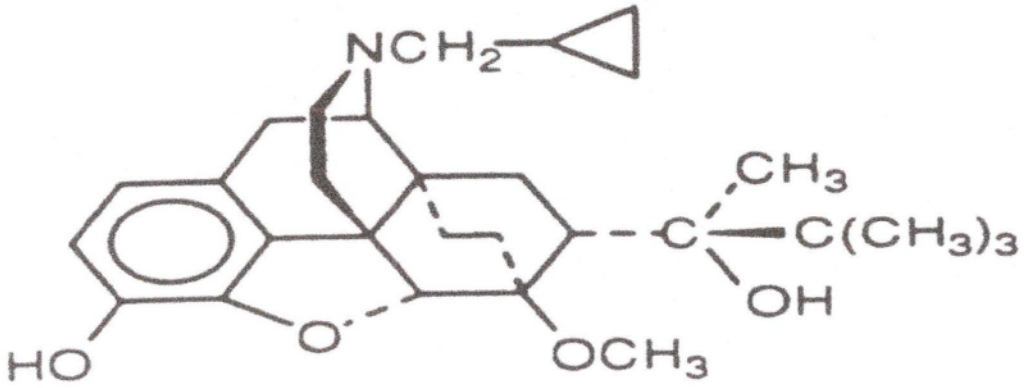


Figure n°10 :Formule développée de la buprénorphine
Tirée de la monographie du Subutex®

2.1.2.SUBUTEX® , produit fini :

Le Subutex® se présente sous forme de comprimés sublinguaux dosés à 0,4 mg, 2 mg et 8 mg de buprénorphine.

Le Subutex® se présente sous forme de comprimés sublinguaux. Il faut laisser fondre les comprimés sous la langue . Les comprimés ne doivent pas être avalés. En effet, l'usage de Subutex® par voie orale est inapproprié compte tenu de la dégradation que subit la buprénorphine dans l'intestin par N-désalkylation et glycuronoconjugaison et d'un important effet de premier passage hépatique avec glycuronoconjugaison.

2.2. DONNEES PHARMACOLOGIQUES :

2.2.1.Pharmacodynamie :

La dissociation initiale de la buprénorphine vis-à-vis des récepteurs morphiniques est très lente avec $t_{1/2}$=40 mn.

La courbe de dissociation est biphasique avec la moitié de la dose encore fixée sur les récepteurs après la première phase.

La buprénorphine se comporte comme un ligand pseudo-irréversible du fait d'une très grande affinité pour certains sites de liaisons.(**Figure 11**)

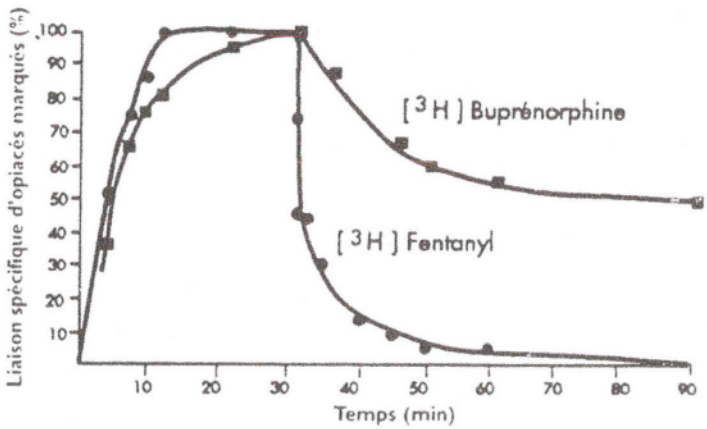


Figure n°11 :Comparaison de l'association et de la dissociation de la buprénorphine et du fentanyl vis-à-vis des récepteurs morphiniques. D'après BOAS et Villiger.BJA.1985.

L'administration de naloxone ne rèverse pas l'effet. On suppose qu'une fois la buprénorphine fixée la conformation du récepteur ne peut être modifiée, même avec la fixation de naloxone.

Cette dissociation en 2 phases et la courbe en U renversé suggèrent un modèle à 2 récepteurs appelé « autoinhibition non compétitive » (SADEE-1982) avec l'intervention des récepteurs κ.

Les effets agonistes seraient médiés par un récepteur (à doses faibles) et la seconde inhibition par un second récepteur (à doses élevées) contrant les effets du premier.

L'action de la naloxone déplaçant la courbe de façon symétrique vers la droite suggère que la naloxone a une affinité égale pour ces deux sites récepteurs.

L'identité du second site-récepteur n'est pas clairement identifiée mais on suppose qu'il est de nature κappa. En effet , les deux autres dérivés orvinols (étorphine et méthylfentanyl) n'ont pas la même pharmacodynamie et ne sont pas antagonistes κappa. Les hypothèses s'orientent vers le récepteur de type κ2.

La buprénorphine ne se fixe pas comme les autres molécules : la GTP (Guanine Tri-Phosphate) et le NaCl augmentent son affinité pour les récepteurs μ contrairement à ce qui est observé avec tous les autres agonistes.

Tableau n°7 :***Résumé des caractéristiques de la buprénorphine***
1 **Affinité élevée et spécifique pour les récepteurs morphiniques** ➢ Puissance d'action agoniste ➢ Antagonisation difficile par la naloxone : blocage si son administration précède ou accompagne la buprénorphine ou, si naloxone à doses élevées.
2 **Agoniste pour les récepteurs μ et antagoniste pour les récepteurs κ** ➢ Effet analgésique puissant (μ) ➢ Sans effet dysphorique (anti-κ) ➢ Effet antidépresseur (anti-κ)
3 **Activité intrinsèque faible pour les récepteurs μ et κ** ➢ Effet agoniste en U renversé avec un effet plafond
4 **Très lente défixation des récepteurs morphiniques** ➢ Longue durée d'action ➢ Faible développement de tolérance ➢ Sevrage minime et retardé à l'arrêt de la buprénorphine

2.2.2. ETUDES PHARMACOLOGIQUES CHEZ L'ANIMAL

Le profil pharmacologique original de la buprénorphine fut identifié très tôt, en 1978, par D. JASINSKI (Directeur de l'Addiction Research Center) qui étudiait une nouvelle molécule chez trois singes : pendant trois mois, trois injections par jour d'un dérivé de l'oripavine furent administrées et le traitement fut brutalement stoppé : à la surprise générale, les signes de manque tardaient à venir, la naloxone ne les précipitait pas et les singes ne présentaient pas de troubles du comportement particulier…

Trois caractéristiques sont alors reconnues à la buprénorphine :

- ✓ Un effet analgésique
- ✓ Un profil pharmacologique unique
- ✓ Un **potentiel pharmacologique** pour le traitement de la dépendance aux opiacés

2.2.2.1. Effets agonistes et antagonistes :

➢ Effet antinociceptif

La buprénorphine est 25 à 30 fois plus puissante que la morphine par voie sous-cutanée et intrapéritonéale, et 7 à 10 fois par voie orale. Sa durée d'action est plus longue.

➢ Relation effet-dose

Selon les test utilisés, la relation effet-dose sera **curvilinéaire** (Test d'immersion de la queue chez le rongeur, de catalepsie chez le rat et de mesure de transit gastro-intestinal) ou **sigmoïdale** (Test de traction chez la souris et de traction de la queue chez le rat).

➢ Effet comportemental

En dépit de sa puissance, la buprénorphine a **peu d'effets comportementaux** chez le singe, le chien, le chat et le cobaye.

➢ Effets respiratoire et hémodynamique

La buprénorphine possède des effets dépresseurs respiratoire et hémodynamique modérés.

Elle diminue la fréquence cardiaque mais pas la pression artérielle chez les rats et chiens conscients et n'entraînent aucune modification hémodynamique chez les chats anesthésiés, à cœur ouvert.

La buprénorphine augmente la P_{CO2} et diminue la P_{O2} chez les rats conscients jusqu'à un effet plafond.(Figure)

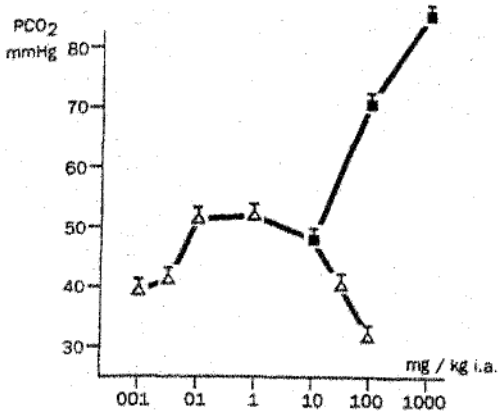


Figure n°12 :Effets de la buprénorphine (△) et de la morphine (■) sur la PCO_2 artérielle chez des rats éveillés (30 min après l'injection.)

➢ Action antitussive

La buprénorphine possède une **action antitussive** chez le cobaye 32 fois supérieure à celle de la méthadone.

Elle n'a aucune action histaminolibératrice chez le chien.

➢ Effet digestif

La buprénorphine diminue progressivement la propulsion gastro-intestinale chez le rat jusqu'à un effet plafond.

➢ Effet anti-diurétique

La buprénorphine **diminue le volume urinaire** chez le rat mais pas chez le chien.

➢ Effet biologique

La buprénorphine **n'influence pas la glycémie**.

2.2.2.2. Dépendance physique

Chez la souris, le rat et le singe : on observe **un niveau bas de signes d'abstinence** à l'arrêt de la buprénorphine ou à l'administration de naloxone.

Le seul élément objectif est une perte de poids.

Chez les souris et les singes rendus dépendants à la buprénorphine : on constate de faibles signes d'abstinence à l'arrêt de l'administration de buprénorphine (Figure 13).

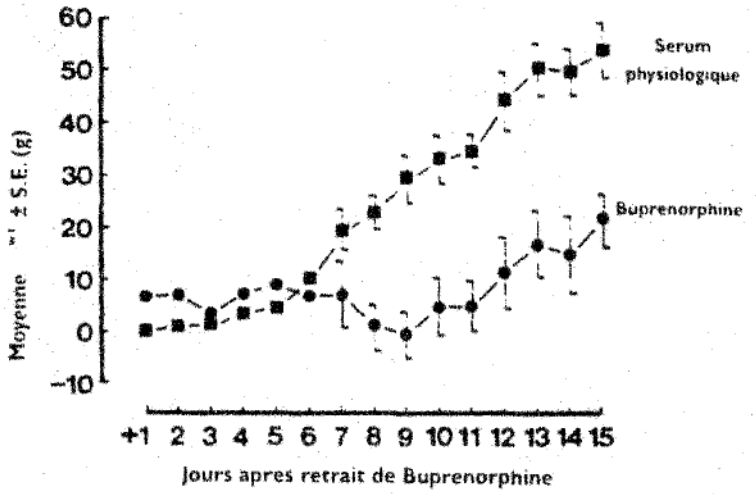


Figure n°13 :Apparition retardée des signes de manque chez les rats. Deux groupes (n=8) reçoivent du sérum physiologique ou de la buprénorphine (3mg/kg s. c.) quotidiennement pendant 28 jours puis une injection sous-cutanée de sérum physiologique. Chaque point représente le changement moyen quotidien du poids corporel dès l'arrêt de la buprénorphine. Cowan. Résultats non publiés.

Tableau n°8 :Résumé des caractéristiques pharmacologiques
1 Effet plafond des effets morphiniques, physiologiques et subjectifs.
2 Effet plafond du phénomène de renforcement.
3 Antagonisation de l'auto-administration des autres drogues.
4 Faible niveau du syndrome de manque à l'arrêt du traitement.

La buprénorphine n'est pas une drogue d'abus de choix mais a des propriétés pharmacothérapeutiques pouvant modifier le potentiel d'abus des autres drogues.

2.3. DONNEES PHARMACOCINETIQUES

2.3.1. Les méthodes de dosage :

La difficultés des études pharmacocinétiques avec la buprénorphine réside dans l'absence de méthode reproductible pour distinguer spécifiquement la buprénorphine de ses métabolites N-désalkylés et suffisamment sensible pour doser les taux plasmatiques bas existant aux temps tardifs.

Les études ont été réalisées grâce à deux types de méthodes de dosage sachant que :

- Les méthodes HPLC (chromatographie liquide à haute performance) sont spécifiques mais peu sensibles.
- Les méthodes GC/MS (chromatographie en phase gazeuse et spectroscopie de masse) sont spécifiques et sensibles mais ne permettent pas un dosage simultané de nombreux échantillons.

2.3.2. Absorption :

Administrée per os, la buprénorphine est largement inactivée au cours du premier passage hépatique, avec un cycle entéro-hépatique marqué suivi d'une excrétion biliaire de buprénorphine conjuguée et une hydrolyse intestinale. Seule une faible fraction, inférieure à 20%, passe dans la circulation systémique après administration orale. Par voie orale, il faudrait 10 fois plus de buprénorphine que par voie parentérale pour obtenir les mêmes effets pharmacologiques. **L'administration sublingual permet d'éviter ce premier passage hépatique** (retour veineux veine cave supérieur).(figure)

On a montré que l'absorption sublinguale est de :

- 27 à 52% à 2 minutes,
- 30 à 50% à 4 minutes,
- 26 à 81% à 8 minutes.

Par voie sublinguale, la biodisponibilité absolue de la buprénorphine est de 35 à 55%. Ses pics plasmatiques sont obtenus 90 minutes après administration sublinguale et la relation dose-concentration est linéaire entre 2 et 16 mg. L'absorption de la buprénorphine est suivie d'une phase de distribution rapide avec une demi-vie plasmatique de 2 à 5 heures.

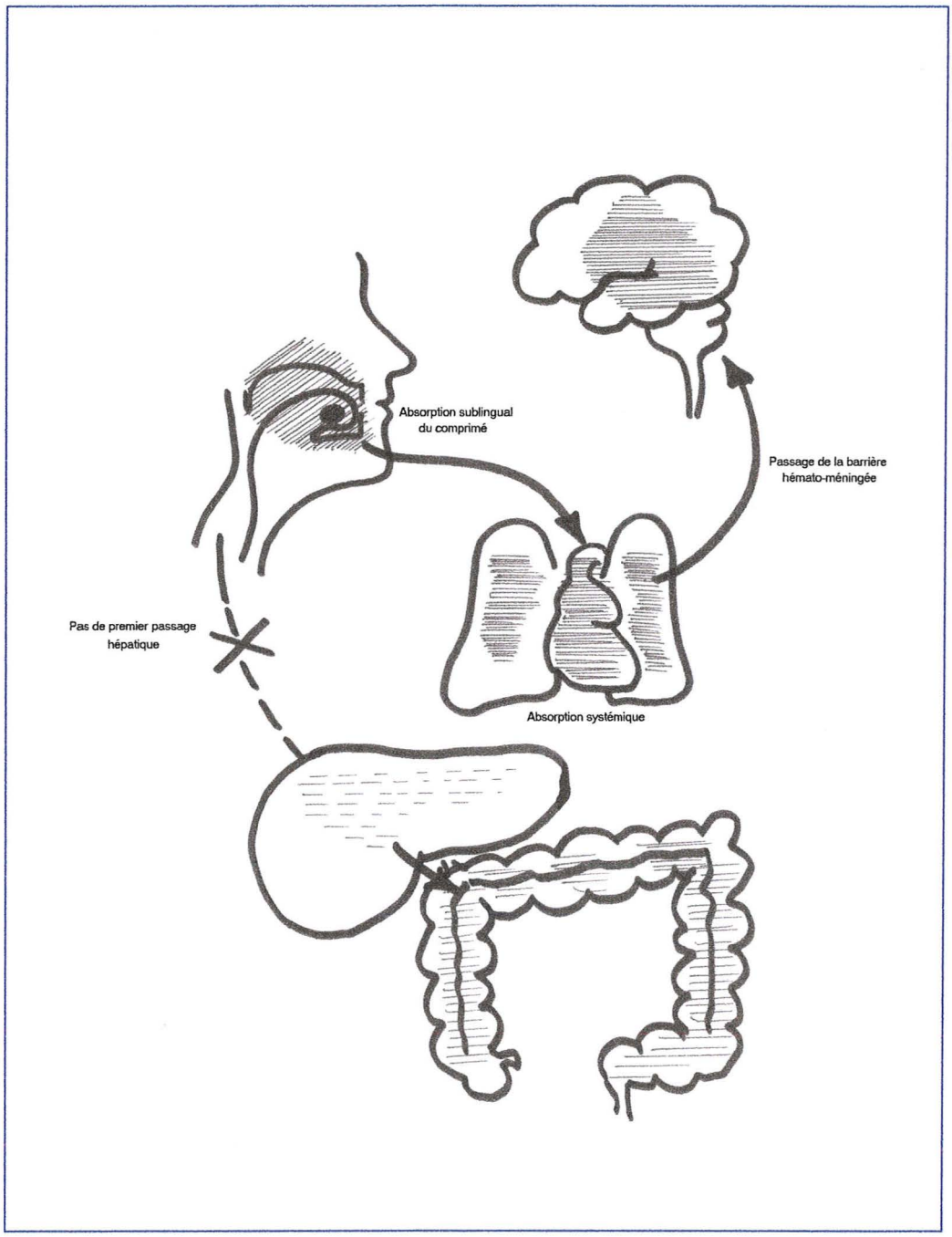


Figure n°14 :Schéma de l'absorption par voie sublinguale de la buprénorphine (qui évite l'effet de premier passage hépatique).

2.3.3. Distribution :

2.3.3.1. La liposolubilité

Les études de distribution et de fixation tissulaire réalisées chez l'animal avec de la buprénorphine marquée, [3H] buprénorphine, ont montré qu'elle diffuse rapidement dans les tissus (cérébral, pulmonaire, cardiaque, rénale, hépatique).
La buprénorphine, une des molécules opiacées les plus lipophiles, passe la barrière hémato-méningée rapidement et les taux cérébraux sont donc beaucoup plus élevés que les taux plasmatiques qui reviennent rapidement à des valeurs très basses, inférieures à 1 ng/ml.

La radioactivité cérébrale mesurée est en rapport avec la forme libre et inchangée de la buprénorphine.

Ceci explique pourquoi l'effet pharmacologique régulier est obtenu lors de traitement chronique par voie sublinguale, malgré les grandes variations interindividuelles des concentrations plasmatiques d'équilibre.

La forte fixation tissulaire est responsable de sa longue durée d'action malgré sa demi-vie plasmatique d'élimination brève de 3 à 5 heures.

2.3.3.2. La fixation protéique

La buprénorphine est transportée dans le sang sous forme liée aux protéines plasmatiques, essentiellement les globulines alpha et bêta, avec un taux de fixation de 96%

2.3.4. Métabolisme et excrétion :

2.3.4.1. Le métabolisme est essentiellement hépatique :

Deux voies métaboliques ont été identifiées : la N-désalkylation et la conjugaison avec l'acide glucuronique conduisant à 3 métabolites (figure 15) dont les concentrations respectives sont variables en fonction de l'espèce :

- La buprénorphine conjuguée,
- La N-désalkyl buprénorphine (ou norbuprénorphine),
- La N-désalkyl buprénorphine conjuguée.

Les métabolites de la buprénorphine (de faible activité agoniste μ) ne passent pas la barrière hémato-méningée et la buprénorphine est le seul composé détecté dans le tissu cérébral.

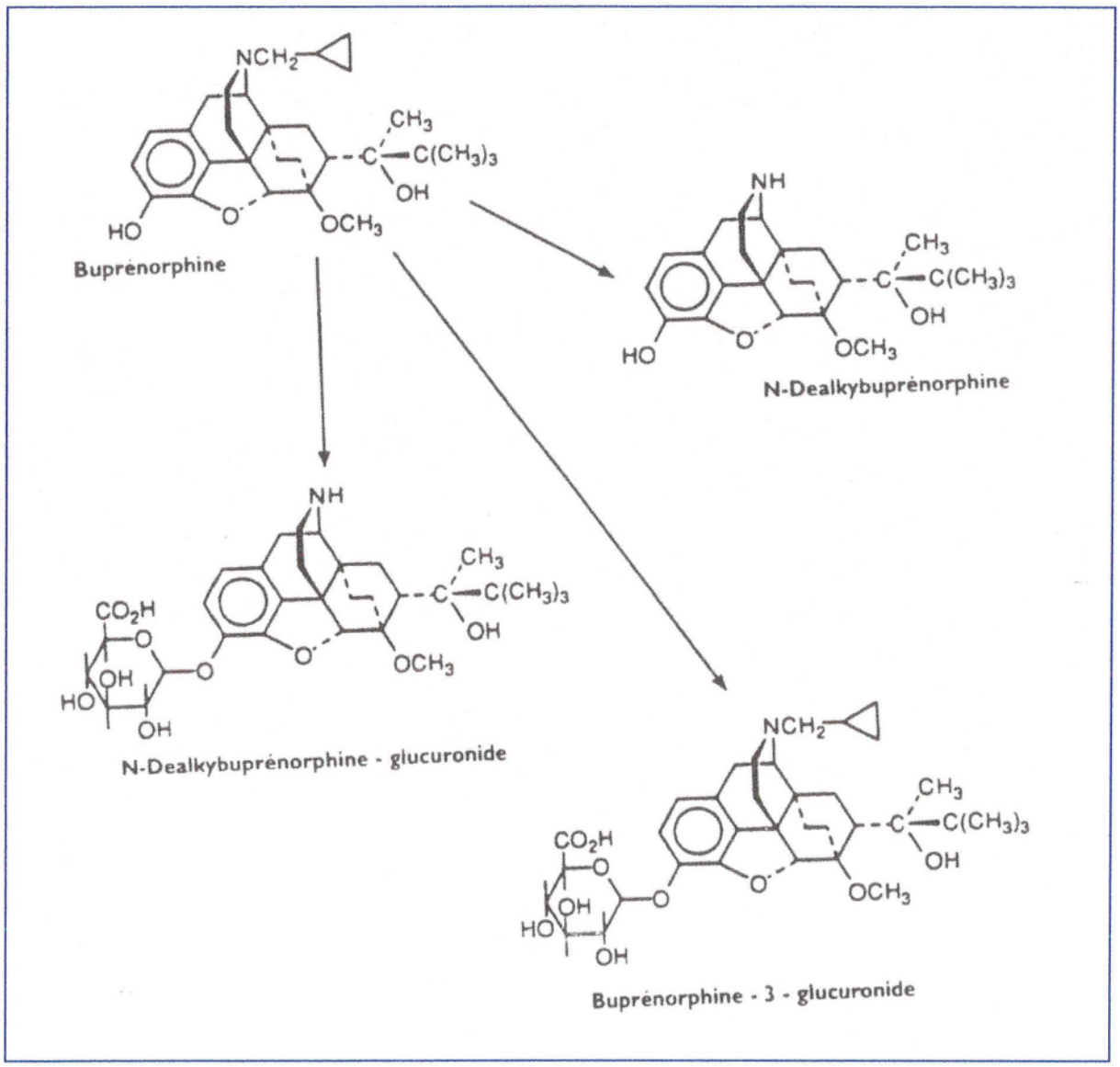


Figure n°15 :Métabolisme de la buprénorphine

2.3.4.2. L'élimination :

L'élimination de la buprénorphine est bi ou tri exponentielle, avec une longue phase d'élimination de 20 à 25 heures, due pour partie à une réabsorption de la buprénorphine après hydrolyse intestinale du dérivé conjugué, et pour partie au caractère hautement lipophile de la molécule.

La buprénorphine est essentiellement éliminée dans les fécès par excrétion biliaire des métabolites glycuroconjugués (80%), le reste étant éliminé par les **urines**. (figure 16)
L'insuffisance rénale peut entraîner une augmentation du taux plasmatiques de métabolites mais pas du taux de buprénorphine libre.
A des doses analgésiques, l'insuffisance rénale ne provoque aucun changement pharmacocinétique.

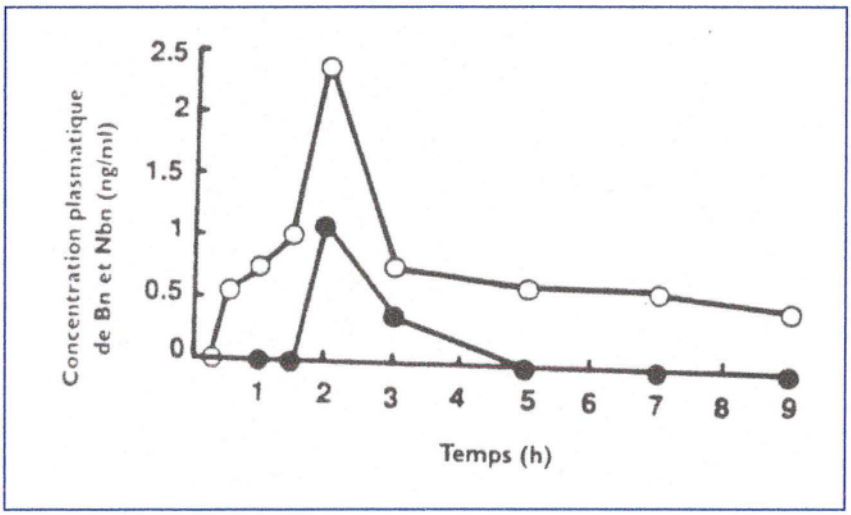


Figure n°16 :Courbes plasmatiques de la buprénorphine et de la norbuprénorphine après administration sublinguale de 2 comprimés chez le volontaire sain. Ordonnée :Buprénorphine (Bn) et Norbuprénorphine (Nbn). Ohtani 1988.

2.3.4.3. Situation particulière de la femme enceinte

Chez l'animal femelle gravide, la distribution de la radioactivité dans le plasma et les tissus est similaire, indiquant d'une part que la buprénorphine passe la barrière placentaire et d'autre part l'absence de changement de capacité métabolique dans cette situation.

Des études spécifiques chez la femme enceinte n'ayant pas été réalisées, l'administration de la buprénorphine n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Le transfert de la buprénorphine et de ses métabolites dans le lait des rates allaitantes a été étudié après une injection unique intramusculaire et a montré un passage de buprénorphine inchangée à un taux égal ou supérieure au taux plasmatique.
L'allaitement est donc déconseillé chez les femmes traitées avec de la buprénorphine.

Tableau n°9 :Résumé des caractéristiques pharmacocinétiques de la buprénorphine
1 **Administration sublinguale sans risque de surdosage** ➢ Le premier passage hépatique rend inefficace 80% du produit absorbé par voie orale, même à fortes doses.
2 **Efficacité de la voie sublinguale** ➢ Absorption rapide : 8 minutes environ ➢ Délai d'action rapide en 30 minutes ➢ Durée d'action prolongée au delà de 24 heures ➢ Pas de fluctuation plasmatique, pas de corrélation entre le taux plasmatique et l'effet clinique.
3 **Métabolisme hépatique sans risque d'accumulation** ➢ Métabolites ne passant pas la barrière hémato-encéphalique. ➢ Elimination principalement par voie digestive.

2.4. DONNEES CLINIQUES

Tableau n°10 :Synthèse des études sur la buprénorphine

Caractéristiques

Efficacité agoniste équivalente à celle de la méthadone jusqu'à 60 mg/j

- Suppression du syndrome de manque pour une majorité de patients
- Acceptation du traitement avec sensation d'état normal
- Désaccoutumance des sensations d'euphorie et de flash

Pharmacodynamie spécifique sur les récepteurs

- Délai d'action rapide
- Durée d'action d'au moins 24 heures
- Pas d'effet pic et stabilisation de l'humeur et du comportement
- Pas de syndrome de sevrage brutal et important à l'arrêt intempestif
- Niveau de tolérance très faible
- Possibilité de sevrage à long terme

Action antagoniste

- Ni surdosage ni potentialisation par l'héroïne ou d'autres opiacés
- Blocage des effets de l'héroïne
- Suppression de la dépression du sevrage
- Possibilité de sevrage à long terme

Absence d'effets indésirables graves

- Pas de toxicité métabolique
- Pas de surdosage sauf si insuffisance hépatocellulaire majeure
- Bonne compliance au traitement
- Effets secondaires d'incidence faible

Forme sublinguale et 3 dosages à 0,4-2 et 8 mg

- Une prise unique par jour sous la langue, absorbée en 5-10 minutes
- Adaptation de la posologie selon la clinique et l'évolution
- Réadaptation en cas de rechute
- Traitement ambulatoire possible

2.5. SUBUTEX EN PRATIQUE CLINIQUE

2.5.1. Indications du Subutex®

Subutex® est indiqué comme traitement substitutif d'une pharmacodépendance majeure aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

- Patients héroïnomanes ayant échoué lors de plusieurs tentatives de sevrage et volontaires pour ce type de prise en charge.
- Patients héroïnomanes déjà traités par les comprimés sublinguaux dosés à 0,2 mg de buprénorphine.

Le traitement peut être envisagé en ambulatoire mais le suivi doit être régulier surtout au début du traitement.

Les contrôles urinaires de traces de produits opiacés ou d'autres substances toxicomanogènes ne sont pas obligatoires mais peuvent être recommandés dans certaines situations et envisagés comme un examen complémentaire et non comme un contrôle coercitif.

Le traitement de la comorbidité psychiatrique doit être envisagé parallèlement et une évaluation spécifique par un psychiatre est recommandée.

Lorsque les patients sont hospitalisés, le traitement doit être poursuivi, éventuellement adapté en fonction des causes et des circonstances de cette hospitalisation.

Les facteurs primaires qui influencent l'efficacité de la buprénorphine sont différents pour chaque individu :pour certains les effets opiacés sont les plus importants, pour d'autres ce sont les effets de blocage et les moindres signes de manque lors d'une réduction de la posologie.

2.5.2. Posologie et mode d'administration du Subutex® :

Le schéma thérapeutique se déroule en trois phases :

1. L'induction qui consiste en une titration de la posologie pour obtenir celle qui convient le mieux au patient.

Tableau n°11: Résumé de l'induction d'un traitement
INDUCTION EN QUELQUES JOURS PAR PALIERS DE 2 MG EN PRISE UNIQUE PAR VOIE SUBLINGUALE **DELAI MINIMAL DE TRANSITION :** **Dès l'apparition des signes de manque** **HEROÏNE → SUBUTEX= 4H** **CODEÏNE → SUBUTEX= 4H** **METHADONE/MORPHINE → SUBUTEX=24H** **SI MORPHINE A LIBERATION PROLONGEE** **Réduction des doses de morphine par paliers jusqu'à 180 à 300 mg/j** **avant transition à 2 à 4 mg/j de buprénorphine puis induction par paliers de 2 mg**

2. La stabilisation : sans employer le terme anglais de « maintenance », cette phase correspond à une réadaptation du patient sur tous les plans, au delà-même du traitement pharmacologique.

Tableau n°12: Résumé de la stabilisation d'un traitement
POSOLOGIE MOYENNE : 8 mg/j **ADAPTATION POSSIBLE ENTRE 4 ET 16 mg/j** **EN PRISE UNIQUE PAR VOIE SUBLINGUALE**

3. La réduction et l'arrêt du traitement qui permettra une « détoxification » puis à terme, un « sevrage » du patient de tout opiacé.

Tableau n°13: Résumé de l'arrêt d'un traitement
REDUCTION PAR PALIERS DE 2 mg PUIS DE 0,4 mg PROGRESSIVEMENT SANS PRECIPITATION SUR PLUSIEURS MOIS

2.5.3. Effets indésirables et contre-indications :

2.5.3.1. Effets indésirables :

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

Les manifestations les plus fréquemment observées avec la buprénorphine sont : la constipation, les céphalées, l'insomnie, l'asthénie, la somnolence, les nausées et vomissements, des lipothymies et des sensations de vertige, une hypotension orthostatique, des sueurs. Les autres effets indésirables susceptibles d'être observés sont des dépressions respiratoires en cas de polymédication, des atteintes hépatiques cytolytiques et hépatites. On peut rencontrer de rares hallucinations.

2.5.3.2. Contre-indications :

Les contre-indications absolues sont une hypersensibilité à la buprénorphine ou à tout autre composant du produit ; l'âge inférieur à 15 ans ; une insuffisance respiratoire ou hépatique sévère ; une intoxication alcoolique aiguë et delirium tremens.

La femme enceinte est une contre-indication relative.

IV. ENQUETE AUPRES DE 52 PHARMACIES

Le traitement de substitution a pour objectif de stabiliser l'usager de drogue afin de le réinscrire dans une dynamique de soins ; il doit supprimer les signes de sevrage, consécutifs à l'arrêt de l'héroïne et réduire l'appétence aux produits toxiques. Il entraîne une réduction des risques inhérents à la consommation d'héroïne : réduction des risques infectieux, sortie du monde de la délinquance et de la criminalité, amélioration de la qualité de vie, appropriation de repères existentiels, aide à la réinsertion sociale, professionnelle, affective, etc.

Ce postulat est à la base de la prise en charge médicale et n'a de sens qu'intégré dans un projet thérapeutique pluridisciplinaire (médecin, pharmacien, psychologue, assistante sociale...).

L'objet de mon enquête est de déterminer dans quelles mesures les pharmaciens se sentent impliqués dans cette démarche ; quels sont les problèmes et appréhensions rencontrés lors de la prise en charge des patients ; quels sont les changements éventuels à apporter pour optimiser le traitement de substitution ; et enfin quelle représentation, les pharmaciens se font du « monde de la toxicomanie ».

1 MATERIEL ET METHODES : [2, 5, 7, 9, 12, 18, 22, 25]

1.1. ELABORATION DU QUESTIONNAIRE :

Dans un premier temps, il s'agissait de déterminer quels étaient les différents points à aborder au cours de cette enquête. Lors de réunions et de discussions dans le cadre du réseau Santé Toxicomanies Savoie (STS), je me rendais compte de l'importance de la collaboration entre médecins et pharmaciens dans le cadre de la prise en charge des personnes toxicomanes. Pour que cette relation soit efficace, il fallait déterminer si les moyens et les méthodes utilisés, ainsi que les buts recherchés, coïncidaient.

Avec le Docteur VIGNOULLE, médecin, chargé de la coordination au sein du STS, nous avons confrontés nos points de vue et avons déterminés quels étaient les items à aborder pour vérifier si nos discours étaient représentatifs de l'ensemble des pharmaciens.
Le choix du traitement de substitution par le Subutex®, plutôt que par la Méthadone®, se fit naturellement : ma courte expérience officinale ne m'avait pas amené à délivrer de Méthadone®, et le choix de la Méthadone® semblait trop restrictif pour avoir un échantillon représentatif.
Ainsi, il s'agissait de définir dans un premier temps, combien de pharmacies avaient déjà délivré du Subutex® ; quelles étaient les raisons de non délivrance et la position du titulaire par rapport aux traitements de substitution.
Le rôle du pharmacien est de maîtriser la pharmacologie du médicament afin d'aider à une utilisation optimale, il convenait donc de déterminer quelles étaient ses connaissances concernant le Subutex®, non pas pour juger de sa valeur mais plutôt de son implication dans la prise en charge du patient.
La relation « patient-médecin-pharmacien » est déterminante pour le succès et le bon déroulement d'un traitement de substitution : ces points doivent donc être abordés et permettent de définir la position du pharmacien en début de traitement et de l'évolution de celle-ci au cours de la prise en charge.

Enfin, il fallait savoir ce qu'attendent les pharmaciens de tels traitements et quelles sont leurs convictions par rapport au Subutex®, par rapport aux législations en vigueur, mais aussi par rapport au monde de la drogue.

Le questionnaire (voir annexe « questionnaire de l'enquête ») ainsi élaboré se présente sur 7 pages et le temps nécessaire à sa lecture et sa réponse est d'une vingtaine de minutes. Les questions sont ordonnées par items :

- Descriptifs de la pharmacie : 4 questions rapides permettent de déterminer dans quel environnement se fait la délivrance du médicament (situation de l'officine, chiffre d'affaire de l'officine –estimée grâce au nombre de pharmacien travaillant à plein temps, grandeur de l'établissement, et nombre de patients sous Subutex® au cours du dernier mois).
- Première délivrance à un patient : 7 questions fermées permettent de déterminer comment se nouent, en général, les premiers contacts entre le pharmacien, le patient et le médecin. Elles abordent également quels sont les conseils prodigués par le pharmacien ou la personne effectuant la délivrance mais aussi comment l'équipe officinale appréhende ce premier rendez-vous.
- QCM sur le Subutex® : ce petit QCM rapide et sans grande difficulté est constitué de 6 questions sur les grandes caractéristiques du Subutex®, ses risques d'utilisation, ses indications et sur ses propriétés pharmacologiques.
- Délivrances de Subutex® en suite de traitement : 3 questions fermées donnent une idée de l'expérience du pharmacien par rapport au suivi de ses patients.
- Le Subutex® en général : cette partie comprenant 9 questions, dont 2 questions ouvertes, permet de définir ce qu'attendent les pharmaciens d'un traitement au Subutex® ; quelles seraient les améliorations à apporter pour optimiser cette prise en charge ; quelles sont les relations du pharmacien vis-à-vis du monde de la toxicomanie et quelles idées il s'en fait.

Les questions ont été ordonnées de telle sorte que le pharmacien « entre » facilement dans l'enquête et suive volontiers le cheminement des questions. Ainsi, le QCM ne devait pas se trouver en début de questionnaire pour éviter que celui-ci ne paraisse rébarbatif ; les questions concernant l'officine devaient paraître informelles ; il ne fallait pas trop de questions ouvertes pour ne pas rendre le questionnaire trop long à la rédaction ; enfin les réponses proposées devaient être le plus exhaustives possibles tout en laissant une marge de manœuvre au pharmacien grâce à la réponse « Autre :.... »

1.2. MISE EN PLACE DE L'ENQUETE :

Un premier échange téléphonique ou une visite à l'officine permettaient de déterminer si la pharmacie avait déjà délivré du Subutex® et le cas échéant si le titulaire voulait bien répondre à mon questionnaire. L'accueil des pharmaciens étant bien meilleur de visu, je me suis rendu dans la majorité des pharmacies sondées.

Lorsque le titulaire m'expliquait **qu'il ne délivrait pas de Subutex®**, je posais rapidement 3 questions :

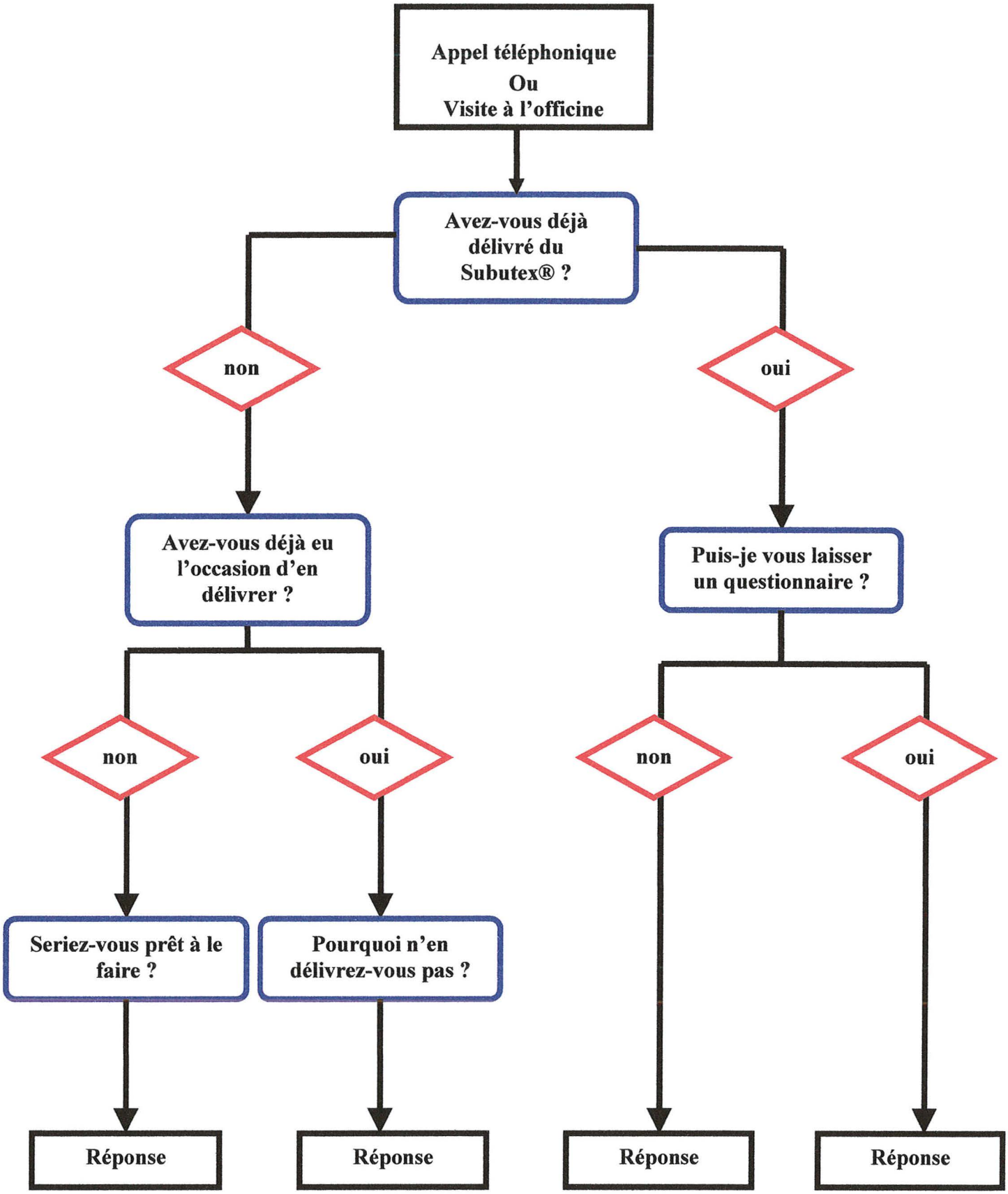
- « Avez-vous déjà eu l'occasion d'en délivrer ? »
- « Pourquoi n'en délivrez-vous pas ? »
- « Seriez-vous prêt à en délivrer ? »

Si **le titulaire avait déjà délivré du Subutex®**, et qu'il acceptait de répondre au questionnaire, je lui laissais l'enquête en lui demandant de bien vouloir me la retourner dans les quinze jours.

Cette démarche s'est effectuée entre le 15 Novembre 1999 et le 30 Novembre 1999, et le retour des questionnaires s'est effectué jusqu'à la mi-janvier 2000.

L'enquête s'est intéressée aux 52 pharmacies que présentent le bassin chambérien (40 officines) et la ville d'Aix-les-bains (12 officines).

Les questionnaires ont été retournés par courrier, par fax ou par email.


Appel téléphonique
Ou
Visite à l'officine
Avez-vous déjà délivré du Subutex® ?
non
oui
Avez-vous déjà eu l'occasion d'en délivrer ?
Puis-je vous laisser un questionnaire ?
non
oui
non
oui
Seriez-vous prêt à le faire ?
Pourquoi n'en délivrez-vous pas ?
Réponse
Réponse
Réponse
Réponse

2 RESULTATS :

Entre le 15 et le 30 Novembre 1999, les 40 pharmacies du bassin chambérien et les 12 officines de la ville d'Aix-les-bains ont donc été contactées. L'accueil était toujours très courtois, et tous les titulaires ont bien voulu répondre à mes quelques questions.
32 officines délivrent du Subutex®, contre 20 pharmacies qui n'en délivrent plus ou n'en ont jamais délivré. Chacun des 32 pharmaciens a reçu un questionnaire, 27 d'entre eux me l'ont renvoyé : soit 84% de participation. Malheureusement, sur ces réponses, 3 enquêtes n'étaient pas utilisables : dans ces dernières, plus de 3 questions n'étaient pas abordées et ne permettaient donc pas de valider l'enquête. Il est, à noter, que le QCM n'était pas obligatoire.

Tableau n°14 :L'enquête en quelques chiffres	
Nombre de pharmacies contactées	**52**
Nombre de pharmacies délivrant du Subutex®	**32**
Nombre de questionnaires envoyés	**32**
Nombre de questionnaires récupérés	**27**
Nombre de questionnaires utilisables	**24**

Sur les 52 pharmacies, 20 ne délivrent pas de Subutex®, soit **32% des officines**.

Tableau n°15 :Réponses à la question : « Avez-vous déjà délivré du Subutex® ? »		
OUI	**32**	**68%**
NON	**20**	**32%**
TOTAL	52	100%

2.1. RAISONS DE NON-DELIVRANCE DE SUBUTEX® :

Ces 20 pharmacies n'ont jamais eu l'occasion de délivrer du Subutex®. A la question « Si vous aviez l'occasion de délivrer du Subutex®, le feriez-vous ? », 7 titulaires ont répondus « oui » et 13 m'ont expliqué qu'il n'y tenaient pas pour différentes raisons :

- ✓ « pas assez de confidentialité dans l'officine »,
- ✓ « ce traitement n'a aucun intérêt »,
- ✓ « je n'ai pas à le faire ».

Tableau n°16 :Réponses à la question : « Si vous aviez l'occasion de délivrer du Subutex®, le feriez-vous ? »		
Sans problème	5	25%
Selon les cas	2	10%
Total de « oui »	**7**	**35%**
Non, car pas assez de confidentialité dans l'officine.	2	10%
Non, car ne voit pas l'intérêt	3	15%
Non	8	40%
Total de « non »	**13**	**65%**

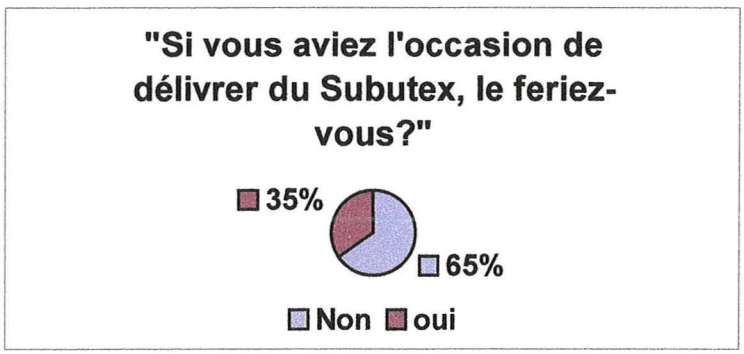


Figure 17: Taux des pharmacies qui accepteraient de délivrer du Subutex®

2.2. PAYSAGE DES OFFICINES DELIVRANT DU SUBUTEX® :

On retrouve le paysage traditionnel des officines : quelle que soit la situation de l'officine (milieu rural, ou urbain), quel que soit le type de clientèle (clientèle de passage ou de quartier), quelle que soit la « grosseur » de l'officine (chiffre d'affaire et superficie), tous les types de pharmacies permettent de délivrer du Subutex®.

En moyenne, chaque pharmacie délivre du Subutex® à près de 4 patients par mois.

Tableau n°17 :DESCRIPTIF DES PHARMACIES SONDEES	
Situées en milieu rural	1
Situées en milieu urbain, avec une clientèle de quartier.	16
Situées en milieu urbain, avec une clientèle de passage.	4
Autre.	3
Chiffre d'affaire inférieur à 4,5 millions	7
Chiffre d'affaire entre 4,5 et 9 millions	13
Chiffre d'affaire supérieur à 9 millions	4
Nombre moyen de patient sous Subutex®, dans l'officine au cours du dernier mois	**3,95**

2.3. PREMIERE DELIVRANCE A UN PATIENT :

De manière générale, le premier contact avec le patient n'entraîne pas d'appréhension particulière, puisque, dans 10 officines (**soit 42%**), tout le personnel habilité est susceptible de faire la première délivrance contre 14 établissements (**soit 58%**) où seul le pharmacien titulaire ou un assistant peut délivrer le Subutex®.

11 pharmaciens ont tenu à préciser que cela n'entraînait aucune appréhension au sein de leur équipe. Seul 1 pharmacien a spécifié que cela pose des problèmes et nuit à l'ambiance de son officine.

Tableau n°18 :Première délivrance à un patient (question n°5)		
Seul le pharmacien délivre du Subutex®	**14**	**58%**
Toute l'équipe de l'officine délivre du Subutex®	**10**	**42%**
Cela n'entraîne aucune appréhension	**11**	**46%**
Cela pose des problèmes	**1**	**4%**

Lors de cette première délivrance le contact avec le médecin se fait assez bien, puisque ce dernier se manifeste de façon systématique ou au moins fréquente dans 17 pharmacies (**soit 71%**), contre 7 officines (**soit 29%**) où le lien ne se fait que rarement ou jamais.

Tableau n°19 :Réponses à la question n°6 : « Lors de la première délivrance, quelle est la fréquence du contact avec le médecin ? »		
Systématique	**10**	**42%**
Fréquent	**7**	**29%**
Rare	6	25%
Jamais	1	4%

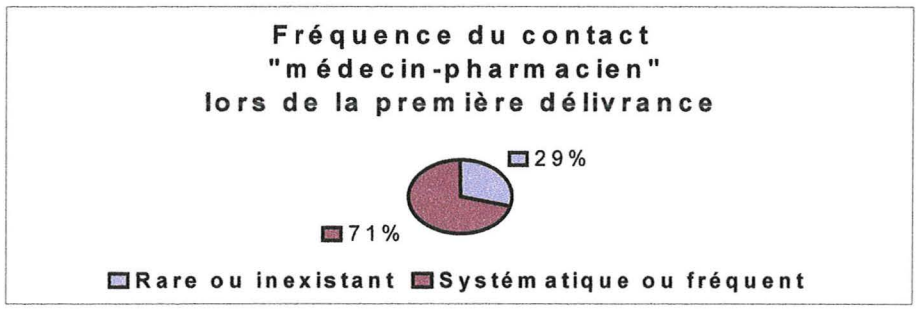


Figure 18: Fréquence du contact "médecin-pharmacien"

Lorsqu'il y a contact, 14 pharmaciens se mettent d'accord avec le médecin pour décider de la fréquence des délivrances. Dans le cas contraire, selon 11 pharmaciens, cette décision ne leur appartient pas, tandis que 5 d'entre eux se mettent d'accord directement avec le patient. 2 pharmaciens prennent cette décision seul.

Tableau n°20 :Réponses à la question n°7 : « Comment décidez-vous de la fréquence des délivrances ? »	
Seul	2
Avec le patient	5
Avec le médecin	14
La fréquence est imposée	11

Pour la majorité des pharmaciens (19 d'entre eux, soit 80%), la première prescription doit se faire pour 7 jours. 2 pharmaciens pensent qu'elle peut être de 14 ou 28 jours. 1 pharmacien n'estime pas cela important, tandis qu'un autre laisse le médecin juger. Un pharmacien pense que cette prescription doit se faire pour un jour.

Tableau n°21 :Réponses à la question n°8 : « Quelle doit être la durée de la première prescription ? »		
7 jours	19	80%
14 jours	1	4%
28 jours	1	4%
Sans importance	1	4%
Autre	2	8%

A la fin de cette première délivrance, 20 pharmaciens (**soit 83%**), organisent les délivrances suivantes avec le patient.

Tableau n°22 :Réponses à la question n°11 : « Comment organisez-vous les délivrances ultérieures ? »		
En fixant un rendez-vous	3	13%
En fixant un jour dans la semaine	14	58%
En fixant une fourchette de 2 jours	2	8%
Sans rien préciser	4	17%
Autres	1	4%

Sur le plan pharmacologique, la majorité des pharmaciens (79%) **explique une à trois caractéristiques du médicament**. Presque la totalité, insiste sur **l'importance d'une prise régulière** (23 des 24 pharmaciens). Viennent ensuite, du plus cité au moins cité, **l'importance d'une prise unique, les interactions avec les produits analogues, la voie d'administration et son mode, l'action du Subutex®, ses effets indésirables, le délai entre la dernière prise de stupéfiant et le Subutex®**, et enfin le **moment de la prise**.

Tableau n°23 :Réponses à la question n°9 : « Sur quels points pharmacologiques insistez-vous ? »		
Effets indésirables	5	**21%**
Importance d'une prise unique	11	**46%**
Importance d'une prise régulière	23	**96%**
Moment de la prise	2	**8%**
Voie d'administration et son mode	8	**33%**
Action du Subutex®	6	**25%**
Interactions avec les produits analogues	9	**38%**
Délai de 4 heures entre Subutex® et la dernière prise de stupéfiant	3	**13%**
Autres	0	**0%**
1 à 3 points cités	**19**	**79%**
4 à 6 points cités	4	17%
7 à 9 points cités	1	4%

Dans un même temps, le pharmacien abordera quelques points concernant la démarche à suivre par le patient lors des délivrances de Subutex® dans son officine. 15 pharmaciens (**soit 63%**) citeront entre **4 et 6 points concernant le comportement** à avoir. Près de 9/10 insisteront sur la **régularité des délivrances**. 75% des pharmaciens précisent qu'il ne font **pas d'avance de comprimés** si le patient ne vient pas dans les délais impartis et 63% d'entre eux insistent sur **l'importance de la relation entre le patient, le médecin et le pharmacien**. En contre partie, dans 50% des cas, il leur sera assuré **une discrétion de toute l'équipe** vis-à-vis du patient et de son traitement. Viennent ensuite **l'importance de l'honnêteté du patient**, le **paiement des délivrances**, le **non-usage de seringues et d'autres opiacés** , et en fin la **discrétion du patient** lorsqu'il est à l'officine.

Tableau n°24 :Réponses à la question n°10 : « Sur quels points comportementaux insistez-vous ? »		
Régularité des délivrances	21	**88%**
Pas d'avance de comprimés	18	**75%**
Honnêteté des patients	8	**33%**
Pas de seringues, ni d'autres opiacés	4	**17%**
Pas de crédit	7	**29%**
Discrétion du patient	4	**17%**
Discrétion du pharmacien et de son équipe	12	**50%**
Importance de la relation « patient-médecin-pharmacien »	15	**63%**
Autres	0	**0%**
1 à 3 points cités	9	37%
4 à 6 points cités	**15**	**63%**
7 à 9 points cités	0	0%

2.4. REPONSES AU QCM :

Le QCM, composé de 6 questions, était facultatif et devait permettre de faire le profil des connaissances générales des pharmaciens au sujet du Subutex®.

Tous les pharmaciens se sont prêtés au jeu sauf un titulaire qui « n'accepte pas de faire tester ses compétences professionnelles ».

Sur les 24 pharmacies, 50% des répondants ont la moyenne ou moins de 3 bonnes réponses. Le tiers des pharmaciens a 4 bonnes réponses et seulement 13% ont 5 des 6 réponses justes. Aucun pharmacien n'a eu les 6 bonnes réponses.

Tableau n°25 :Nombre de bonnes réponses aux 6 questions du QCM

0	**0**	**0%**
1	**2**	**8%**
2	**5**	**21%**
3	**5**	**21%**
4	8	33%
5	3	13%
6	0	0%
N'a pas répondu	1	4%

2.5. DELIVRANCES DE SUBUTEX® EN SUITE DE TRAITEMENT :

La suite du traitement se passe de façon générale assez bien puisque **la discussion s'établit avec le patient à chaque nouvelle prescription** (dans 50% des cas), de façon systématique pour un quart des pharmaciens, ou à la demande du patient dans 5 des 24 officines.1 pharmacien explique que cela dépend de l'état du patient et de son humeur mais aussi du suivi du traitement.

Tableau n°26 :Réponses à la question n°18 : « A quelles occasions discutez-vous avec le patient ? »		
Systématiquement	6	25%
A chaque nouvelle prescription	12	50%
A sa demande	5	21%
Jamais	0	0%
Autres	1	4%

Cette discussion se passent d'autant plus facilement que 66% des pharmaciens considèrent les patients sous Subutex® **comme des patients habituels**, voire même sympathiques. Seuls 8 pharmaciens, soit 33%, pensent avoir à faire à des patients difficiles, à problème.

Tableau n°27 :Réponses à la question n°19 : « Comment qualifieriez-vous les patients sous Subutex® ? »		
Des patients difficiles, à problème	8	33%
Des patients comme les autres	**14**	**58%**
Des patients sympathiques	**2**	**8%**

Pourtant 50% des pharmacies (12) ont dû **se séparer d'un patient sous Subutex®** parce qu'il **ne suivait pas les recommandations du pharmacien**. Un tiers des pharmaciens ont connu **au moins une personne qui a ou aurait réussi à terminer son sevrage** : 10 patients dans ce cas ont été globalement dénombrés par 8 pharmaciens. Un pharmacien a vu 3 de ses patients sous Subutex® le quitter car ils ne pouvaient plus le supporter. Dans 46% des officines, il y a eu au moins une fois un patient qui était venu juste se dépanner chez eux. Presque la moitié des pharmaciens (10 pharmacies, soit 42%) estiment **avoir connu un ou plusieurs patients qui auraient craqué en cours de traitement.**

Tableau n°28 :Réponses à la question n°20 : « A votre connaissance, quelles sont les raisons et le nombre d'arrêt de traitement ? »			
Le patient ne suivait pas mes recommandations	Nombre de pharmaciens ayant fait cette réponse		Nombre estimé de patients dans ce cas
	12	**50%**	**22**
Le patient a fini son sevrage et a « décroché »	Nombre de pharmaciens ayant fait cette réponse		Nombre estimé de patients dans ce cas
	8	**33%**	**10**
Le patient ne pouvait plus me supporter	Nombre de pharmaciens ayant fait cette réponse		Nombre estimé de patients dans ce cas
	1	**4%**	**3**
Le patient était juste venu se dépanner chez moi	Nombre de pharmaciens ayant fait cette réponse		Nombre estimé de patients dans ce cas
	11	**46%**	**27**
Le patient a craqué et rechuté	Nombre de pharmaciens ayant fait cette réponse		Nombre estimé de patients dans ce cas
	10	**42%**	**14**

2.6. LE SUBUTEX® EN GENERAL :

Pour 10 pharmaciens, un traitement sous Subutex® doit permettre un sevrage du toxicomane en une période limitée. La majorité de ceux-ci (7 de ces 10 pharmaciens) estiment cette période à moins de trois ans. Une très grande majorité des pharmaciens (20 pharmaciens, soit 83%) accorde au Subutex® un caractère social puisqu'il permet une réinsertion sociale, familiale et/ou professionnelle : ceci est permis par une démarginalisation du toxicomane pour 42% des pharmaciens, par une réintégration du patient dans le circuit de la santé pour 54% des pharmaciens, mais surtout le Subutex® permet, selon 19 des 24 pharmaciens (soit 79%), de sortir le toxicomane du circuit de la drogue (violence, vols, prostitution, squat', etc.).

Une bonne majorité (54% des officines) estime que le Subutex® permet une diminution des risques infectieux chez le patient.

Seul 1 pharmacien pense que le Subutex® doit permettre de pallier l'état de manque du toxicomane en attendant sa prochaine dose.

Tableau n°29 :Réponses à la question n°21 : « Pour vous, que doit permettre un traitement sous Subutex® ? »		
Le sevrage du toxicomane en une période limitée	**10**	**42%**
De démarginaliser le toxicomane.	**10**	**42%**
De sortir le toxicomane du circuit de la drogue.	**19**	**79%**
De réintégrer le patient dans le circuit de la santé.	**13**	**54%**
Une diminution des risques de santé chez le patient.	**13**	**54%**
A un toxicomane en état de manque de patienter avant d'avoir les moyens de se payer une autre dose.	**1**	**4%**
Une réinsertion sociale, familiale et/ou professionnelle.	**20**	**83%**
D'augmenter le chiffre d'affaire de la pharmacie.	**0**	**0%**
Autres.	**0**	**0%**

Si plus de la moitié d'entre eux estiment la période de sevrage à moins de trois ans, un pharmacien explique que pour lui, cette période pourra s'étendre sur dix ans.

Tableau n°30 :Durée estimée de la durée du sevrage	
Moins d'un an	1
1 à 2 ans	2
2 à 3 ans	4
Plus de 3 ans	2
Non estimée	1

La période de dépendance et de tolérance chez le toxicomaniaque dure en moyenne entre 12 et 15 ans, selon 63% des pharmaciens, le patient traité par Subutex® verra cette période diminuée et son état de santé amélioré (pour 96 % des pharmaciens).Seul un pharmacien pense qu'il y aura augmentation de cette période ; dans le même temps, un autre pharmacien estime que le Subutex® n'apportera rien à l'état de santé du patient.

Tableau n°31 :Réponses à la question n°22 : « Le toxicomane vit immergé dans le milieu de la drogue, en moyenne 12 à 15 ans. Pensez-vous qu'en cas de substitution au Subutex®... »		
Cette période va augmenter	**1**	**4%**
Cette période va diminuer	**15**	**63%**
Cette période sera inchangée	**6**	**25%**
Rien	**2**	**8%**
Son état de santé sera amélioré	**23**	**96%**
Son état de santé sera inchangé	**1**	**4%**

Quant à l'utilisation du Subutex®, les pharmaciens s'entendent pour dire qu'il y a dans la majorité des cas un mésusage du médicament, puisque seulement 11 d'entre eux (soit 46%) estiment que, de façon générale, le patient prend ses comprimés en suivant toutes leurs recommandations. Le mésusage, le plus fréquemment cité (67% des pharmaciens), est **l'association de la buprénorphine avec d'autres principes actifs**. Dans la majorité des cas, **le patient s'injecterait occasionnellement le Subutex®** (selon 14 des 24 pharmaciens). Vient ensuite le problème de **polyprescription** selon 21% des pharmaciens.

Tableau n°32 :Réponses à la question n°23 : « A votre avis, de façon générale, le patient… »		
Prend ses comprimés selon toutes mes recommandations.	**11**	**46%**
S'injecte le Subutex® de façon occasionnelle.	**14**	**58%**
S'injecte le Subutex® de façon systématique.	**2**	**8%**
Utilise le Subutex® avec d'autres principes actifs	**16**	**67%**
Voit souvent un ou plusieurs médecins ou pharmaciens pour le Subutex®.	**5**	**21%**
Voit souvent un ou plusieurs médecins ou pharmaciens pour les autres médicaments.	**2**	**8%**

Pour optimiser l'utilisation du Subutex®, la majorité des titulaires (12 d'entre eux) met en exergue la relation « médecin-pharmacien ». Seuls 2 pharmaciens pensent qu'il faudrait créer une forme injectable, contre 6 qui pensent qu'une forme à prise répétée serait souhaitable. Pour 3 professionnels, aucun changement n'est à faire.

Tableau n°33 :Réponses à la question n°24 : « Pour améliorer le suivi du traitement et la compliance du patient, que faudrait-il faire ? »		
Commercialiser une forme injectable du Subutex®.	**2**	**8%**
Créer une forme à prise répétée dans la journée.	**6**	**25%**
Améliorer la relation médecin-pharmacien	**12**	**50%**
Ne rien changer	**3**	**13%**
Autre	**3**	**13%**

Pour éviter un usage détourné du Subutex®, et notamment les polyprescriptions, les pharmaciens (54%) s'appuieraient volontiers **sur une enquête téléphonique régulière par le réseau**, ou éventuellement sur la mise en place d'un **Réseau Santé Sécurisé** pour 7 d'entre eux. De façon utopique, 9 pharmaciens aimeraient voir l'apparition d'une carte à puce sur laquelle figureraient toutes les délivrances. 42% des pharmaciens espèrent l'apparition d'une forme galénique qui ne permettraient pas l'injection. Un quart des titulaires croient en une charte, sorte de contrat entre le patient, le médecin et le pharmacien.

Un pharmacien propose que toutes les délivrances de Subutex® soient regroupées au niveau de la CPAM et que celle-ci détecte les double délivrances éventuelles. Un autre pense qu'il faudrait que le médecin généraliste ne puisse pas faire d'ordonnance de dépannage ; enfin, un pharmacien n'a pas donner son avis sur la question.

Tableau n°34 :Réponses à la question n°25 : « Que faudrait-il créer, ou changer, pour éviter un usage détourné du Subutex® ? »		
Un Réseau Santé Sécurisé sur lequel figureraient toutes les pharmacies du réseau et leurs délivrances.	**7**	**29%**
Une charte entre le pharmacien, le médecin et le patient.	**6**	**25%**
Une carte à puce sur laquelle figureraient les délivrances.	**9**	**38%**
Imposer une prise quotidienne devant le pharmacien.	**1**	**4%**
Une forme galénique ne permettant pas l'injection.	**10**	**42%**
Une enquête téléphonique régulière par le réseau.	**13**	**54%**
Rien n'est à changer.	**0**	**0%**
Autre.	**3**	**13%**

Au sujet des seringues, les pharmaciens (18 sur les 24, soit **75%**) reconnaissent que **l'échange de kits permet une diminution des risques de contamination**. 4 d'entre eux « avouent » ne pas en délivrer dans leur officine, tandis que 13% estiment que cela pousse à la consommation de drogue, et 13% à un usage détourné du Subutex®. Plus d'un quart des pharmaciens (7, soit 29%) insiste sur le fait qu'un patient sous Subutex® ne doit plus avoir recours aux injections.

2 pharmaciens expliquent que cela leur a posé des problèmes au sein de leur officine.

Tableau n°35 :Réponses à la question n°26 : « Délivrer, ou échanger un kit de seringues… »		
Ne se fait pas dans mon officine.	**4**	**17%**
Nous pose des problèmes.	**2**	**8%**
Permet de prendre contact avec les toxicomanes.	**11**	**46%**
Me semble inconcevable pour un patient sous Subutex®.	**7**	**29%**
Permet de diminuer les risques de contamination.	**18**	**75%**
Pousse à la consommation de drogue.	**3**	**13%**
Pousse à un usage détourné de Subutex®.	**3**	**13%**
Autre.	**1**	**4%**

En ce qui concerne la nouvelle réglementation, qui place le Subutex® sous la législation des stupéfiants, les pharmaciens consentent que cela va permettre une diminution des risques de surconsommation (pour 16 des 24 pharmaciens), une diminution du trafic de Subutex® (pour 63% d'entre eux), et un meilleur contrôle de la santé du patient (selon la moitié des pharmaciens). En revanche, plus d'un quart (29%) pense que cela va compliquer les relations avec le patient, et un quart des pharmaciens estime que cela va contrarier le suivi du traitement.

Un pharmacien a précisé que cela était appliqué à contre cœur dans son officine, un autre insiste sur le risque de rendre routinier le contact avec le patient.

Tableau n°36 :Réponses à la question n°27 : « La délivrance tous les 7 jours et la réglementation du Subutex® comme stupéfiant… »		
Nous ennuient plus qu'autre chose.	**1**	**4%**
Risquent de rendre routinier le contact avec le patient.	**1**	**4%**
Permettent de diminuer le risque de surconsommation.	**16**	**67%**
Permettent de diminuer le trafic de Subutex®.	**15**	**63%**
Permettent de mieux contrôler la santé du patient.	**12**	**50%**
Risquent de diminuer le suivi du traitement.	**6**	**25%**
Risquent de compliquer les relations avec le patient.	**7**	**29%**
Sont appliquées à contre cœur dans mon officine.	**1**	**4%**
Sans opinion	**1**	**4%**

Le questionnaire se termine par deux questions ouvertes s'intéressant aux raisons de non-délivrance du Subutex®, et à la dépénalisation de la drogue.

En ce qui concerne le refus de délivrance, il faut rappeler que les officines sondées sont celles qui délivrent du Subutex® habituellement. Ainsi, les raisons de refus sont le plus souvent purement « administratives » : défaut d'ordonnances ou ordonnances trafiquées (pour 6 pharmaciens) ; refus d'avancer des comprimés (pour 2 pharmaciens). En revanche, 4 pharmaciens mettent en avant des problèmes avec le patient, ou le fait, pour un d'entre eux, qu'il estimait avoir le besoin de limiter le nombre de patients sous Subutex® dans leur officine.
4 pharmaciens pensent ne pas avoir à délivrer le Subutex® si le médecin n'a pas fait la démarche de les appeler. Enfin, il est arrivé à un pharmacien de refuser de dépanner un patient qui ne venait pas habituellement chez lui.
C'est, en tout, 16 pharmaciens (soit 66%) qui ont déjà refuser de délivrer du Subutex®.

En outre, 10 pharmaciens considèrent que le Subutex® est une forme de dépénalisation de la drogue (contre 10 qui ne le pensent pas et 4 qui n'ont pas exprimé leur sentiment à ce sujet). Mais, il ressort tout de même que la moitié est plutôt défavorable à la dépénalisation des drogues, et que 7 pharmaciens sont favorables à la dépénalisation de certaines drogues. 5 professionnels n'ont pas précisé leur point de vue.

3 INTERPRETATION ET DISCUSSION DES RESULTATS: [6, 8, 15, 19, 22, 23, 24, 26, 29]

L'interprétation et la discussion porteront sur différents points et problèmes soulevés par les résultats de l'enquête. Elles seront étayées par des observations faites lors d'autres enquêtes et d'autres études, ainsi que par les textes législatifs en vigueur.

Ces enquêtes sont principalement Spesub (enquête nationale menée sur un échantillon de 1019 patients et dont les résultats sont partiellement connus) et Subtares (enquête réalisée entre Paris, Strasbourg, Nice et Bordeaux sur 300 sujets et dont les résultats sont arrêtés.

3.1. CARACTERE LEGAL DU REFUS DE DELIVRANCE

20 des 52 pharmacies sondées ne délivrent pas de Subutex®. De ces 20 pharmacies, 13 pharmaciens (soit ¼ de tous les pharmaciens) pensent ne pas avoir à en délivrer : sous prétexte de manque de confidentialité, dans l'idée d'échec des traitements, ou dans un refus catégorique.

62% des officines délivrent donc du Subutex® sur Chambéry et Aix : ce pourcentage est assez représentatif de ce qui se passe au niveau national, puisque, selon une étude réalisée par IMR auprès de 2617 pharmaciens, 59% des pharmacies délivrent des traitements de substitution.

En ce qui concerne le quart des pharmacies qui se refuse à délivrer du Subutex®, la question du caractère légal de ce refus peut se poser. Il convient, ici, d'étudier les deux côtés du problème : obligations du toxicomane et celles du pharmacien par rapport aux textes en vigueur.

La législation sur les produits stupéfiants est organisée autour de la loi du 31 décembre 1970 et des dispositions du nouveau code pénal entré en vigueur le premier mars 1994. Cette législation a deux volets :

- thérapeutique et préventif : l'organisation des soins aux toxicomanes par l'instauration de **l'injonction thérapeutique comme alternative à la répression de l'usage de drogue** ; **la gratuité des soins et l'anonymat des toxicomanes pris en charge** ;
- répressif : interdiction d'user de produits stupéfiants ; répression sévère du trafic de produits stupéfiants.

3.1.1. L'injonction thérapeutique :

L'injonction thérapeutique est prévue par l'article L 628-1 du code de la santé publique :

« *le procureur de la République pourra enjoindre aux personnes ayant fait un usage illicite de stupéfiants de subir une cure de désintoxication ou de se placer sous surveillance médicale dans les conditions prévues par les articles L 355-15 à L 355-17 du code de la santé publique. L'action publique ne sera pas exercée à l'égard des personnes qui se seront conformées au traitement médical qui leur aura été prescrit et l'auront suivi jusqu'à son terme. De même, l'action publique ne sera pas exercée à l'égard des personnes ayant fait un usage illicite de stupéfiants, lorsqu'il sera établi qu'elles se sont soumises, depuis les faits qui leur sont reprochés, à une cure de désintoxication ou à une surveillance médicale, dans les conditions prévues dans les articles L 355-18 à L 355-21 du code de la santé publique.* ».

Il est à noter que cette mesure s'adresse tant aux mineurs qu'aux majeurs civils, en principe à ceux qui font l'objet pour la première fois d'une procédure pour usage de stupéfiants. Cette mesure ne s'adresse pas aux consommateurs de stupéfiants qui incitent d'autres personnes à en faire usage, qui en fournissent ou en facilitent l'usage à autrui.

Cette loi de 1970 est en contradiction avec l'article 1-5° de la Déclaration des droits de l'homme du 26/08/1789 : « *la loi n'a le droit de défendre que les actions nuisibles à la société. Tout ce qui n'est pas défendu par la loi ne peut être empêché et nul ne peut être contraint à faire ce qu'elle n'ordonne pas* ». Or le simple usage de drogue ne génère pas d'actions nuisibles à la société.

Toujours est-il, que le toxicomane peut être obligé à suivre une cure de désintoxication ou à se placer sous surveillance médicale.

3.1.2. Dans quelles mesures un pharmacien peut-il donc refuser la délivrance du Subutex® ?

« *Lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament* » (« circulaire ministérielle du 17 février 1986 »).Cette circulaire donne le droit au pharmacien de refuser la délivrance d'un médicament, dans le cas où ce dernier mettrait en danger la santé du patient. Mais, l'arrêt ne lui donne pas le droit de refuser la délivrance, en fonction de la spécialité prescrite.. Au contraire, « *les pharmaciens sont tenus de prêter leur concours aux services de médecine sociale et de collaborer à l'œuvre des pouvoirs publiques tendant à la protection de la santé publique* » (article R.5015-6).

A la question 28, 66% des pharmaciens délivrant habituellement du Subutex® ont déjà refusé d'en délivrer à un patient. Mais ce refus de délivrance peut s'expliquer par des raisons purement administratives (pour 6 pharmaciens) comme un défaut d'ordonnance (mauvaise rédaction, ou ordonnance trafiquée, ou par un refus d'avance de comprimé (pour 2 pharmaciens), à la rigueur un trop grand nombre de patients sous Subutex® (pour 4 pharmaciens)

En tout état de cause, dans la mesure où le patient se présente avec une ordonnance en bonne et due forme, qu'il paie ses médicaments, qu'il prouve la validité de ses droits sécurité sociale, qu'il n'y a pas détournement de l'indication du Subutex®, **le pharmacien est dans l'obligation de délivrer le Subutex®.**

En outre, il ne peut se retrancher derrière le manque de confidentialité de son officine : le descriptif des pharmacies sondées montre que tous les types de pharmacies en délivrent. Une pharmacie ne possédant que deux comptoirs ayant même jusqu'à six patients sous Subutex®.

De même, une officine de centre ville ayant un chiffre d'affaire estimé à moins de 5,4 millions de francs par an, et ne possédant que trois comptoirs permet la délivrance de Subutex® à 15 patients.

3.2. LA PREMIERE DELIVRANCE :

L'importance de la relation entre les trois parties apparaît clairement tout au long du questionnaire :

63% des pharmaciens insistent sur la relation « médecin-patient-pharmacien » lors de la première délivrance, 50% d'entre eux pensent qu'il faut améliorer cette relation pour améliorer le suivi du traitement et la compliance du patient.

Dans un premier temps, cette relation semble bien s'établir, puisque 71% des pharmaciens disent entrer en contact avec le médecin lors de la première délivrance de façon fréquente, voire systématique. Selon les études menées par le laboratoire Schering-plough, ces contacts lors de la mise en route d'un nouveau traitement sont fréquents ou systématiques pour 4 pharmaciens sur 10. La forte proportion de ces contacts au niveau du bassin chambérien et aixois peut s'expliquer par la présence de réseaux actifs tels que Santé Toxicomanies Savoie, l'association « Le pélican »,...

La discussion avec le patient, si elle n'est pas systématique, se produit de façon régulière (à chaque nouvelle prescription pour la moitié des officines) et ce d'autant plus facilement que les pharmaciens considèrent que le patient sous Subutex® est un patient comme les autres (pour 58% des pharmaciens),voire sympathiques (pour 8% d'entre eux).

Pourtant **la moitié des pharmaciens estime qu'il faut encore améliorer cette relation.**

De même, si la délivrance de Subutex® ne semble pas entraîner d'appréhension (46% des pharmacies), et ne présente des problèmes qu'à un seul pharmacien, il est à noter que **la relation nécessite tout de même des règles bien établies** que le pharmacien précise lors de la première délivrance. Ainsi, s'il ne cite qu'entre 1 à 3 points pharmacologiques (pour 79% des pharmaciens), il citera, en revanche, entre 4 à 6 points (pour 63%) concernant le comportement du patient.

Pour 80% des pharmaciens (question n°8), cette première prescription doit se faire pour 7 jours. Selon les études menées par Schering-plough, c'est, effectivement, ce qui se passe dans la majorité des cas en phase d'induction ; en phase de stabilisation les prescriptions de 3 ou 4 semaines sont une modalité dominante.

B.U. MED. GRENOBLE

3.3. LE SUBUTEX® ET L'INJECTION :

Un tiers des pharmaciens insiste sur la voie et le mode d'administration du Subutex® lors de la première délivrance (question n°9) : comme vu précédemment, le comprimé de Subutex® est un comprimé sublingual qui doit être pris du comprimé le plus dosé au moins dosé. Cependant 58% des pharmaciens pensent que le patient s'injecte le Subutex® de façon occasionnelle et 8% d'entre eux estiment qu'ils le font de façon systématique (question n°23).

Jusqu'à maintenant, on ne dispose que de quelques données des études sur les usagers, basées sur la déclaration, qui en situent la fréquence autour de 12% (selon l'étude Spesub) à 31% (selon l'étude Subtares) des personnes en traitement. Cependant cette fréquence n'indique pas s'il s'agit d'une injection systématique ou occasionnelle du Subutex®.

3.3.1. Raisons et risques de l'injection :

L'idée d'une dépendance à l'injection avancée par de nombreux professionnels et surtout par les usagers eux-mêmes est peu discutée dans la littérature. Les neurobiologistes proposent des éléments pour étayer la base biologique de la dépendance à l'injection. L'augmentation de la libération de dopamine due au produit entraînerait progressivement une association entre l'effet du produit (augmenter la libération de la dopamine) et les conditions de sa prise. Ainsi, au bout d'un certain nombre d'injections, ce serait les rites liés à l'injection qui augmenterait les taux de dopamine et non plus l'arrivée du produit. L'arrivée (attendue) du produit n'augmenterait plus les taux de dopamine, elle empêcherait que ces derniers chutent. Les usagers qui s'injectent le Subutex®, comme ceux interrogés par Sunjic (1996) en Australie, évoquent aussi la rapidité de l'effet et une sensation de « flash » qu'ils reconnaissent pourtant de très faible intensité.

Selon les acteurs de terrain, l'injection du Subutex® est associée à des abcès de façon plus fréquente que les injections d'héroïne. Des problèmes veineux ont été signalés dans les premiers mois suivant la mise sur le marché. Les processus spécifiques conduisant à ces complications locales ne sont pas clairement élucidés. L'excipient du Subutex® comporte des composés non solubles le Polyvidone K30, le stéarate de magnésium et l'amidon de maïs qui épaissit la solution en cas de dilution. L'injection comporte aussi des risques théoriques d'embolie pulmonaire mais aucun cas clinique n'a été rapporté.

3.3.2. Solutions envisagées vis-à-vis de l'injection :

Si 8% des pharmaciens souhaitent une commercialisation d'une forme injectable (question n°24), 42% d'entre eux voudraient au contraire une forme galénique ne permettent pas l'injection (question n°25).

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

A Strasbourg, lorsque cette dépendance à l'injection est bien définie, les médecins de réseau propose au patient, dans les premiers jours de traitement, d'associer la prise sublinguale du comprimé de Subutex® à une injection « propre » de sérum physiologique : il se rend alors compte que le Subutex®, par voie sublinguale, pallie ses besoins et abandonne l'injection au bout de quelques semaines.

3.3.3. Comportement du pharmacien vis-à-vis de la seringue :

17% des pharmaciens insistent lors de la première délivrance sur le besoin d'abandonner l'injection et les autres opiacés lors d'un traitement sous Subutex® (question n°10). 29% d'entre eux estiment que la délivrance d'un kit de seringues est inconcevable pour un patient sous Subutex® (question n°26).

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

Selon **75% des pharmaciens** (question n°26) cette distribution de kits permet de **diminuer les risques d'infection** liés à l'injection et seuls **8 %** d'entre eux ont rencontrés des **problèmes lors de ces échanges**. Sur Chambéry, la récupération et l'échange de seringues se font depuis fin 1997 mais se sont intensifiés en 1999 : 22 pharmacies ont récupéré 5023 seringues et distribué 5200 kits (un kit contenant 2 seringues, cela implique un pourcentage de retour d'un peu moins de 50%). Sur six mois (Octobre 1997 à mars 1998), 1800 seringues avaient été recueillies dans 26 pharmacies impliquées, et 1500 kits avaient été échangés.
On peut penser que les actions d'information répétées pour conduire à la non réutilisation des seringues contribuent à une augmentation du nombre de seringues utilisées par les usagers de drogue, mais l'accroissement très fort des ventes de Subutex® aurait dû se traduire par une diminution des ventes et distribution des seringues.

3.4. MAUVAISES UTILISATIONS DU SUBUTEX® :

A la question n°23, 67% des pharmaciens pensent que le Subutex® est utilisé avec d'autres principes actifs et que, pour 21% des pharmaciens, le patient voit souvent un ou plusieurs médecins ou pharmaciens pour le Subutex®. Seulement, 46% des pharmaciens pensent que le Subutex® est bien utilisé.

3.4.1. Problèmes de co-prescription :

Selon l'étude Spesub, il y aurait effectivement **co-prescription de psychotropes dans 30% des cas**, et selon Subtares, cette co-prescription passerait de 52% en début de traitement à 14% en période de maintenance. Selon une étude réalisée sur 6 mois dans trois départements d'Alsace, les patients voient en moyenne 1,53 médecins (ce qui ne veut pas dire qu'ils les voient en même temps), seuls 25,09% de ces patients ne voient qu'un seul médecin quels que soient les médicaments prescrits. 27,51% ont eu une prescription simultanée d'un hypnotique, et 28,47% ont eu une association avec un tranquillisant.

Il est à noter que toutes les études effectuées par les caisses primaires ne tenaient pas compte jusqu'à maintenant des bons d'Aide Médicale Gratuite gérés par la DDASS. Elles sous-estiment donc le nombre de bénéficiaires de traitement de substitution.

Toutefois, l'idée que se font les pharmaciens sur la co-prescription semble donc erronée par rapport à la réalité. En effet, si les études Spesub et Subtares sont faites sur les déclarations des patients, l'étude menée en Alsace a été faite selon les données des caisses primaires et montre, elle aussi, que le pharmacien surestime les co-prescriptions avec le Subutex®. Ceci peut venir du caractère subjectif de ce sentiment : il suffit que le pharmacien connaisse un ou deux patients dans ce cas pour généraliser cette idée à la majorité.

Ce problème de co-prescription, même s'il ne semble donc pas généralisé, demeure cependant un problème important. Comme le savent 63% des pharmaciens (question n°14), le Subutex® utilisé en monothérapie ne peut pas entraîner d'overdose ; en revanche, comme le précisent 84% d'entre eux (question n°15), en cas d'association avec les benzodiazépines ou de mésusage de la buprénorphine, il peut y avoir mort par dépression respiratoire.
La commission de Pharmacovigilance de l'Agence du Médicament a rapporté dans sa réunion du 6 février 1997 : 11 cas de décès liés à la prise de buprénorphine. Selon une étude de N.Reynaud publiée en Septembre 1997, 6 cas de décès ont été consécutifs à une utilisation détournée d'une association buprénorphine-benzodiazépines (injection ou à doses massives). Cette association entraîne une dépression respiratoire qui peut se conclure par la mort du toxicomane.

Cependant, aucun système d'identification et d'enregistrement n'a été mis en place comme cela existe dans des pays dans lesquels la maintenance par la méthadone est distribuée en centre de soins et par les médecins de ville ; au contraire, les caisses d'Assurance-Maladie ont été dissuadées par les autorités sanitaires de mettre en place tout système d'information particulier des patients traités par le Subutex®.

Pour endiguer ce problème de co-prescription ou de prescriptions simultanées, **les pharmaciens (54%) estiment qu'il faudrait procéder à une enquête téléphonique régulière** (question n°25), ou la création d'un Réseau Santé Sécurisé pour 29% d'entre eux.

3.4.2. Problèmes des prescriptions multiples :

Le problème des prescriptions multiples peut se traduire par une augmentation du **trafic du Subutex®**, et par l'échappement de celui-ci dans des circuits parallèles. On voit, ainsi, le Subutex® devenir un produit de transition vers la consommation d'héroïne pour des jeunes consommant du cannabis ou des médicaments détournés. Une micro-enquête, réalisée par des équipes de prévention à Strasbourg, Marseille, Aix-en-Provence, Nîmes, Grenoble, les Hauts-de-Seine et Paris, montre que quelques uasgers ont utilisé le Subutex® avant l'héroïne ou des médicaments opiacés. La mise en circulation d'un volume important de Subutex® en fait un produit de transition parmi les personnes consommant des médicaments détournés, du cannabis et de l'alcool.

Pour pallier ce risque, on peut se demander pourquoi, comme cela se fait pour la méthadone, la stabilisation du patient ne se fait pas en centre de soins avant une prescription par le médecin de ville. Le patient ne peut alors changer de médecin sans repasser par le centre de soins. De même la prescription de la méthadone est, actuellement, de 14 jours alors que celle du Subutex® peut aller à 28 jours. Face à cette question, on peut répondre que la faible capacité d'accueil en centres de soins serait un obstacle à l'extension de la prise en charge des toxicomanes.

Pour diminuer le volume de Subutex® en circulation, l'arrêté du 20/09/1999 modifie le statut du Subutex® : le Subutex® est toujours un médicament appartenant à la liste des substances toxiques mais il est régi par la législation des stupéfiants. Sa délivrance doit se faire pour une durant maximum de 7 jours sauf mention spéciale du prescripteur, il ne doit pas y avoir de chevauchement entre les différentes prescriptions, il y a déconditionnement obligatoire du médicament s'il n'est pas prescrit pour 7 jours.(voir annexe « **Réglementation du Subutex®** »)

A la question n°27, cette nouvelle loi est plus ou moins bien accueillie par les pharmaciens : s'ils reconnaissent que cela va permettre une diminution du risque de surconsommation (67%), le trafic de Subutex® (pour 63%) et un meilleur contrôle de la santé de leur patient (pour 50%), les pharmaciens pensent que cela risque de diminuer la compliance au traitement (25%) et de compliquer les relations avec le patient (29%).

3.5. LE PHARMACIEN ET LE SUBUTEX®:

L'expérience du pharmacien vis-à-vis du Subutex® présente une importance toute particulière. Selon que son histoire sera bonne ou mauvaise, le pharmacien n'aura pas la même approche du traitement et sa relation avec le patient ne sera pas la même.
Ainsi, si cette relation peut se passer de manière houleuse (la moitié des pharmaciens ont déjà dû se séparer de patients qui ne suivaient pas leurs recommandations), **un tiers des pharmaciens ont tout de même connu un patient qui avait réussi à se sevrer** (question n°20).

Dans l'idée du pharmacien, le Subutex® doit amener le patient à un sevrage en une durée limitée (23 des 24 pharmaciens ont répondu cette indication à la question n°16), mais n'est pas un médicament qui doit permettre une substitution de maintenance (seuls 5 pharmaciens ont cité cette indication).

Pourtant, **en pratique, seulement 42% des pharmaciens pensent que le Subutex® peut amener à un sevrage du toxicomane** (question n°21). L'expérience du comptoir peut expliquer la différence entre leurs connaissances théorique et pratique. La courte histoire du Subutex® (5 ans depuis son A.M.M) a déjà figé quelques idées dans l'esprit du pharmacien.

Cependant, s'ils ne lui reconnaissent pas une capacité de sevrage prépondérante, les pharmaciens acceptent l'idée que le Subutex® permet une réinsertion sociale du patient (pour 83% d'entre eux). L'importance de la réinsertion sociale prédomine dans la réussite d'un traitement au Subutex®.
Selon l'étude Subtares, les ressources liées à l'emploi passent de 41% à 60%, et l'activité professionnelle de 22 à 40%. D'autres signes de réinsertion sociale comme les logements indépendants passent de 40 à 56% et les relations avec le milieu toxicomane diminuent de 35% tandis qu'elles se développent de 30% avec le milieu non toxicomane. Tous ces facteurs sont signes d'un arrêt de la spirale d'exclusion.

De même, 54% des pharmaciens estiment à la question n°21, que le Subutex® permet une réduction des risques pour la santé des patients.

En effet, en prévenant le risque lié à l'usage des drogues injectables et en permettant un suivi du patient, la prise en charge du toxicomane permet une réduction des risques en ouvrant l'accès aux soins. Le médecin apporte une prise en charge globale associant soins primaires, orientation sociale et soutien psychologique. Le pharmacien par des contacts journaliers avec le patient permet d'instaurer une relation de confiance qui l'amène à développer un rôle de prévention et à intervenir dans le cadre de la surveillance du traitement de substitution. L'enjeu de la diminution des infections est de taille . Chez l'usager de drogues par voie intraveineuse, la prévalence de l'hépatite C est nettement supérieure à celle du VIH, estimée selon l'observatoire des drogues à 51% (en 97). Les facteurs de risque sont ici, l'injection de drogue par voie intraveineuse mais aussi l'échange de seringues et de coton, le partage de la cuillère, ainsi que les pailles pour ceux qui sniffent.
La prévention du SIDA passe chez le toxicomane qui utilise la voie veineuse par l'usage unique de la seringue, de l'aiguille, du coton et de la cuillère.

Le dépistage systématique chez le toxicomane ou chez le patient sous Subutex® est pris en charge par la sécurité sociale et permet un traitement ultérieur, en cas de séropositivité. Un traitement précoce multiplie par deux le pourcentage de réponse dans le cas de l'hépatite C.

4 CONCLUSION :[12, 32]

La circulaire du 31 mars 1995 du ministère de l'emploi et de la solidarité définit les objectifs du traitement de substitution comme l'insertion dans un processus thérapeutique facilitant le suivi médical d'éventuelles pathologies associées à la toxicomanie d'ordre somatique ou psychiatrique ; une réduction de la consommation de drogues issues du marché illicite et un moindre recours à la voie injectable, enfin une amélioration de l'insertion sociale. L'objectif ultime étant de « permettre à chaque patient d'élaborer une vie sans dépendance », y compris à l'égard des médicaments de substitution.

L'enquête réalisée sur le Subutex® auprès de 52 pharmacies de Savoie montre bien que, même si l'idée première de la substitution reste le sevrage du patient, le pharmacien estime ce traitement comme un moyen de maintenance du toxicomane qui lui permettra une réinsertion sociale et une amélioration de son état de santé.

Cependant, persiste le problème de l'injection et du mésusage du Subutex®. Des études devront déterminer les moyens disponibles pour améliorer ces problèmes (mise en place d'une forme injectable, contrôle des prescriptions,...)

L'essor pris par ces traitements de substitution (en Savoie, on passe de 19260 mg de Subutex® délivrés en 1996 à 82442 mg en 1999) montre la rapidité avec laquelle les professionnels de la santé ont dû s'adapter à la prise en charge des toxicomanes. Le malaise exprimé par certains pharmaciens lors de la prise en charge des toxicomanes montre qu'il reste un important travail de formation auprès des officinaux. Travail de formation qui devra traiter de la connaissance du toxicomane et de son milieu, du Subutex® et de son utilisation, ainsi que des moyens disponibles(notamment auprès des réseaux de soins et de prévention tels que Santé Toxicomanies Savoie) pour faciliter cette prise en charge.

V. CONCLUSION GENERALE[25]

THESE SOUTENUE PAR : Nicolas EUDES,

TITRE : « Le Pharmacien, le Subutex® et le Toxicomane »

CONCLUSION :

Entre 1994 et 1997, il y a eu en France 67% de diminution des overdoses à l'héroïne (505 décès par surdose à l'héroïne en 1994, contre 164 décès en 1997). Même si les traitements de substitution ne sont pas la cause unique de cette réussite, ils y ont certainement largement contribué, directement ou indirectement par l'information qui s'y est associée et l'engagement des professionnels qui l'ont accompagné.

L'infection à VIH est relevée moins fréquemment chez les (ex) héroïnomanes ayant recours aux soins mais l'hépatite C se confirme être, dans cette population, le problème de santé publique redouté depuis des années. Environ la moitié (47%) des usagers de drogues sont infectés par le VHC. L'existence de co-infection VIH/VHC nécessite des prises en charge de plus en plus spécialisées, avec un recours hospitalier, pour qu'une adhésion aux traitements anti-VIH et anti-VHC soit effective.

Socialement, les patients sous traitement de substitution ont une meilleure insertion que les usagers de drogues illicites.

Tous ces facteurs mettent en avant les bienfaits de la prise en charge d'un toxicomane lors d'un traitement de substitution, mais aussi les efforts qu'il reste à accomplir pour réaliser le but ultime : le sevrage.

Depuis la réalisation de cette enquête, quelques incidents (agressions, assassinat,...) se sont produits au sein de quelques officines et viennent modifier certains sentiments des pharmaciens. De nombreux sondages ont eu lieu pour mettre à jour le nombre d'agressions et le malaise rencontré. A ces enquêtes au fort pouvoir médiatique, il convient de répondre en organisant des formations pour mieux préparer le pharmacien dans sa tâche et redynamiser la prise en charge des toxicomanes.

Enfin, une étude auprès des médecins généralistes du bassin chambérien et d'Aix- les- bains, pourrait permettre de comparer les sentiments de chacun et de donner une direction à cette formation pour améliorer la relation « Pharmacien-Médecin-Patient »

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 2 mai 2000

LE DOYEN

MONSIEUR LE PROFESSEUR P.DEMENGE

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER - GRENOBLE 1 - FACULTÉ DE PHARMACIE - FACULTÉ DE PHARMACIE

LE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR C.RIBUOT

VI. ANNEXES[28]

ANNEXE 1 :

AVANT LE 1/10/1999	APRES LE 1/10/1999
REGLES DE PRESCRIPTION	
Mentions sur l'ordonnance sécurisée • Qualification, adresse du prescripteur et date de rédaction • Nom, prénoms, sexe, âge du malade et si nécessaire, sa taille et son poids • Dénomination du médicament, posologie et mode d'emploi **Décret du 31/03/1999 :Ordonnance sécurisée**	**Mentions sur l'ordonnance sécurisée** • Qualification, adresse du prescripteur et date de rédaction • Nom, prénoms, sexe, âge du malade et si nécessaire, sa taille et son poids • Dénomination du médicament, posologie et mode d'emploi **Décret du 31/03/1999 :Ordonnance sécurisée**
	• En toutes lettres : ➢ Nombre d'unités thérapeutiques par prise ➢ Nombre de prise ➢ Dosage **Arrêté du 20/09/1999-Art.R.5212 :** ***« ...l'auteur de l'ordonnance comportant une prescription de médicaments classés comme stupéfiants doit indiquer en toutes lettres : le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage s'il s'agit de spécialités, ... »***
• Durée du traitement ou nombre d'unités du conditionnement <28 jours **Arrêté du 02/10/1995 : Limitation de la prescription et de la délivrance pour 28 jours pour les patients non hospitalisés.**	• Durée du traitement ou nombre d'unités du conditionnement <28 jours **Arrêté du 20/09/1999-Art.R.5213 :** ***« Il est interdit de prescrire des médicaments classé comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants pour un traitement d'une durée supérieure à 28 jours. »***
• Signature du prescripteur apposée immédiatement sous la dernière ligne de la prescription de façon à rendre inutilisable l'espace laissé libre. **Décret du 31/03/1999 :Ordonnance sécurisée**	• Signature du prescripteur apposée immédiatement sous la dernière ligne de la prescription de façon à rendre inutilisable l'espace laissé libre. **Décret du 31/03/1999 :Ordonnance sécurisée**

Règles de prescription du Subutex®
(Tiré de « Subutex® : réglementation en ville[29])

AVANT LE 1/10/1999	APRES LE 1/10/1999
Délivrance fractionnée • Délivrance liée à la prescription (fractionnement recommandé par l'A.M.M.)	**Délivrance fractionnée :** • 7 jours obligatoire sauf mention expresse « délivrance en une seule fois » **Arrêté du 20/09/1999 :** ***« La délivrance des médicaments à base de buprénorphine administrés par voie orale à des doses supérieures à 0,2 mg doit être fractionnée. Les fractions doivent correspondre à des durées de traitements de 7 jours. »*** • Si l'ordonnance est présentée au-delà des 24 heures de sa date d'établissement, elle ne peut être exécutée que pour la durée de la prescription ou de la fraction de traitement restant à courir. **Arrêté du 20/09/1999-Art.R.5213 :** ***« L'ordonnance ne peut être exécutée dans sa totalité ou pour la totalité de la fraction de traitement que si elle est présentée au pharmacien dans les 24 heures suivant la date d'établissement ou suivant la fin de la fraction précédente… »***
Déconditionnement : • Possible (recommandé par l'A.M.M. surtout en début de traitement)	**Déconditionnement :** • Déconditionnement obligatoire si la prescription est présentée au-delà de 24 heures de sa date d'établissement ; **Arrêté du 20/09/1999-Art.R.5213 :** ***« …si [l'ordonnance] est présentée au-delà de ce délai, elle ne peut être exécutée que pour la durée de la prescription ou de la fraction de traitement restant à courir. »***
Chevauchement : • Autorisé compte tenu de son appartenance à la liste I (pas de limitation)	**Chevauchement :** • Interdit sauf mention expresse du prescripteur, en raison de l'application de certains articles de la réglementation des stupéfiants. **Arrêté du 20/09/1999-Art.R.5213 :** ***« Une nouvelle ordonnance comportant une prescription de médicaments soumis à la réglementation des stupéfiants ne peut être réétablie ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance prescrivant de tels médicaments, sauf si le prescripteur en décide autrement par une mention expresse portée sur l'ordonnance. »***

Règles de délivrance du Subutex®
(Tiré de « Subutex® : réglementation en ville[29])

AVANT LE 1/10/1999	APRES LE 1/10/1999
REGLES DE DELIVRANCE	
Enregistrement : • Sur registre classique ou informatisé. Les registres, les enregistrements ainsi que les éditions de ces enregistrements par périodes maximales d'un mois sont conservés pendant 10 ans. **Décret du 31/03/1999-R.5198 : Ordonnance sécurisée.**	**Enregistrement :** • Sur registre **spécifique** (classique ou informatisé). Les registres, les enregistrements ainsi que les éditions de ces enregistrements par périodes maximales d'un mois sont conservés pendant 10 ans. **Arrêté du 20/09/1999-Art. R.5214-R.5198 :** ***« l'exécution des ordonnances ou des commandes comportant des médicaments soumis à la réglementation des stupéfiants fait l'objet d'une transcription sur un registre spécifique ou d'un enregistrement permettant une édition spécifique. »*** • Une copie de l'ordonnance sécurisée est conservée pendant 3 ans par le pharmacien et classée alphabétiquement par nom de prescripteur et chronologiquement. L'original de l'ordonnance est rendue au patient. **Arrêté du 20/09/1999-Art. R.5214**

ANNEXE 2 :

A L'INTENTION DU TITULAIRE,

Suite à notre conversation téléphonique, je me permets de vous faxer l'enquête qui servira de base à l'établissement de ma thèse.
LE QUESTIONNAIRE SE PRESENTE SUR 7 PAGES (dont celle-ci) ; LE TEMPS NECESSAIRE A SA LECTURE ET SA REPONSE EST DE **20 MINUTES ENVIRON.**

Si vous désirez de plus amples informations, vous pouvez me joindre à la pharmacie Viel, au 04-79-61-49-20 (demander Nicolas EUDES).

Avant de commencer à répondre, apposez votre tampon dans le cadre ci-dessous ; les réponses seront traitées anonymement, mais cela me permettra de vous contacter si besoin.

N'oubliez pas de me retourner (voir procédure en fin de questionnaire) l'intégralité des **7 pages**, dès que possible.

Vous remerciant de l'intérêt que vous porterez à mon étude, je Vous prie d'accepter l'expression de ma considération distinguée,

Nicolas EUDES

TAMPON DE LA PHARMACIE :

DESCRIPTIF DE LA PHARMACIE :

1) Votre officine est située :
- ❑❑ en milieu rural ;
- ❑❑ en milieu urbain, avec une clientèle de passage ;
- ❑❑ en milieu urbain, avec une clientèle de quartier.
- ❑Autre : .....

2) Nombre de pharmaciens (équivalent plein temps) :.....

3) Nombre de comptoirs :.....

4) Nombre de patients sous Subutex® (au cours du mois dernier) :.....

PREMIERE DELIVRANCE A UN PATIENT :

5) Dans votre officine, **(plusieurs réponses possibles) :**
- ❑❑ vous êtes le seul (ou la seule) à délivrer le Subutex®
- ❑❑ toute l'équipe de l'officine en délivre ;
- ❑❑ cela n'entraîne aucune appréhension au sein de votre équipe ;
- ❑❑ cela pose des problèmes, et nuit à l'ambiance de votre officine ;
- ❑Autres: .....

6) Lors de la première délivrance, le médecin prend contact avec vous :
- ❑❑ systématiquement,
- ❑❑ fréquemment,
- ❑❑ rarement,
- ❑❑ jamais.

7) Lors de la première délivrance, vous décidez de la fréquence des délivrances :
- ❑❑ seul(e),
- ❑❑ avec le patient,
- ❑❑ avec le médecin,
- ❑❑ la fréquence vous est imposée.

8) Vous pensez qu'une première prescription doit se faire :

❑❑ pour 7 jours,
❑❑ pour 14 jours,
❑❑ pour 28 jours,
❑❑ aucune importance,
❑Autres: .....

9) Lors de la première délivrance, sur quels points **pharmacologiques** insistez-vous ? **(plusieurs réponses possibles)**

❑❑ effets indésirables (constipation, insomnies, asthénie, somnolence, nausées, vertiges, céphalées, nervosité, hypersudation)
❑❑ importance d'une prise unique
❑❑ importance d'une prise régulière
❑❑ moment de la prise
❑❑ voie d'administration et son mode
❑❑ action du Subutex® (par rapport à l'état de manque, à l'euphorie....)
❑❑ interactions avec les produits analogues
❑❑ délai de 4 heures minimum entre la première prise de Subutex® et la dernière administration de stupéfiant
❑Autres: .....

10) Lors de la première délivrance sur quels points **comportementaux** insistez-vous ? **(plusieurs réponses possibles)**

❑❑ régularité des délivrances,
❑❑ pas d'avance de comprimés,
❑❑ Honnêteté du patient,
❑❑ pas de seringues, ni d'autres opiacés,
❑❑ pas de crédit,
❑❑ discrétion du patient lorsqu'il vient prendre ses médicaments,
❑❑ discrétion du pharmacien et de son équipe lorsqu'ils délivrent les comprimés
❑❑ importance de la relation « patient-pharmacien-médecin »,
❑Autres: .....

11) Vous organisez les délivrances ultérieures :

❑❑ en fixant un rendez-vous au patient,
❑❑ en fixant un jour dans la semaine,
❑❑ en fixant une fourchette de deux jours dans la semaine,
❑❑ sans rien préciser au patient,
❑Autres: .....

QCM (rapide) SUR LE SUBUTEX®

12) Le Subutex® (**plusieurs réponses possibles**) :

❑❑ a un effet euphorisant sur le patient,
❑❑ permet la disparition du cycle dysphorie-état de manque,
❑❑ pallie l'état de manque.

13) Le Subutex® est :

❑❑ un agoniste-antagoniste morphinique,
❑❑ un agoniste de la morphine,
❑❑ un antagoniste pur de la morphine.

14) En cas de surdosage du Subutex®, il y a risque d'overdose, puis de mort :

❑❑ vrai
❑❑ faux

15) En cas d'association avec des benzodiazépines ou de mésusage de la buprénorphine, il peut y avoir décès par dépression respiratoire :

❑❑ vrai
❑❑ faux

16) Indications du Subutex®(**plusieurs réponses possibles**) :

❑❑ substitution à visée de sevrage, à long terme ;
❑❑ substitution de maintenance, à court terme ;
❑❑ soutien, consolidation d'un sevrage antérieur ;
❑Autres: ……

17) Le Subutex® :

❑❑ a une durée d'action de 24 heures ;
❑❑ peut être délivré à une dose maximale de 16 mg/j ;
❑❑ nécessite théoriquement plusieurs prises par jour.

DELIVRANCES DE SUBUTEX® EN SUITE DE TRAITEMENT

18) Lors des délivrances de Subutex®, vous discutez avec le patient :

❑❑ systématiquement ;
❑❑ à chaque nouvelle prescription ;
❑❑ à sa demande ;
❑❑ jamais ;
❑Autres: ……

19) Les patients sous Subutex® sont **majoritairement** :

❑❑ des patients difficiles, à problème ;

❑❑ des patients comme les autres, qu'il faut rappeler à l'ordre de temps à autre ;

❑❑ des patients sympathiques.

20) Vous avez déjà « perdu » un patient (**plusieurs réponses possibles**) :

❑❑ parce qu'il ne suivait pas vos recommandations,

Nombre **estimé** de patient dans ce cas :.....

❑❑ parce qu'il a fini son sevrage et décroché (à votre connaissance),

Nombre **estimé** de patient dans ce cas :.....

❑❑ parce qu'il ne pouvait plus vous supporter,

Nombre **estimé** de patient dans ce cas :.....

❑❑ parce qu'il était juste venu se « dépanner » chez vous,

Nombre **estimé** de patient dans ce cas :.....

❑❑ parce qu'il a craqué et rechuté (à votre avis !),

Nombre **estimé** de patient dans ce cas :.....

❑Autres: .....

LE SUBUTEX® EN GENERAL :

21) Pour **vous**, un traitement sous Subutex® doit permettre :

❑❑ un sevrage du toxicomane en une période limitée, Durée estimée :.....

❑❑ de démarginaliser le toxicomane ;

❑❑ de sortir le toxicomane du circuit de la drogue (violence, vols, prostitution, squat', etc.)

❑❑ de réintégrer le patient dans le circuit de la santé ;

❑❑ une diminution des risques de santé chez le patient (HIV, Hépatites, état général, etc.)

❑❑ à un toxicomane en état de manque de patienter avant d'avoir les moyens de se payer une autre dose ;

❑❑ une réinsertion sociale, familiale et/ou professionnelle ;

❑❑ d'augmenter le chiffre d'affaire de la pharmacie ;

❑Autres: .....

22) Le toxicomane vit immergé dans le milieu de la drogue, en moyenne, pendant 12 à 15 ans. Pensez-**vous**, qu'en cas de substitution au Subutex® ?

❑❑ cette période va augmenter,

❑❑ cette période va diminuer,

❑❑ cette période restera inchangée ;

Dans ce même cas,

❑❑ l'état de santé du patient sera améliorée ,

❑❑ l'état de santé du patient sera inchangée.

23) A votre avis, **de façon générale**, le patient (**plusieurs réponses possibles**) :

❑❑ prend ses comprimés selon toutes vos recommandations,

❑❑ s'injecte le Subutex® de façon occasionnelle ,

❑❑ s'injecte le Subutex® de façon systématique ,

❑❑ utilise le Subutex® en association avec d'autres principes actifs (anxiolytiques, antidépresseurs, alcool, dérivés codéinés, etc.)

❑❑ voit souvent un ou plusieurs médecins ou pharmaciens pour le Subutex®,

❑❑ voit souvent un autre médecin ou pharmacien pour les autres médicaments.

24) Pour améliorer le suivi du traitement et la compliance du patient (**plusieurs réponses possibles**) :

❑❑ il faut commercialiser une forme injectable du Subutex® ;

❑❑ il faut créer une forme à prise répétée dans la journée ;

❑❑ il faut améliorer la relation médecin-pharmacien

❑❑ il faut ne rien changer ;

❑Autres: .....

25) Que faudrait-il créer, ou changer, pour éviter une utilisation détournée du Subutex® ?

❑❑ un Réseau Santé Sécurisé sur lequel figureraient toutes les pharmacies du réseau et leurs délivrances en Subutex®,

❑❑ une charte entre le pharmacien, le patient et le médecin permettant à un des trois partis de rompre le contrat en cas de non-respect de celui-ci,

❑❑ une carte à puce sur laquelle figureraient toutes les délivrances faites au patient,

❑❑ imposer une prise quotidienne devant le pharmacien,

❑❑ une forme galénique ne permettant pas l'injection,

❑❑ une enquête téléphonique régulière par le réseau, pour détecter les doubles prescriptions,

❑❑ rien n'est à changer,

❑Autres:.....

26) Délivrer, ou échanger, un kit de seringues (**plusieurs réponses possibles**):

❑❑ ne se fait pas dans votre officine ;

❑❑ vous pose des problèmes au sein de l'officine ;

❑❑ permet de prendre contact et d'avoir des échanges avec les toxicomanes ;

❑❑ vous semble inconcevable pour un patient sous Subutex® ;

❑❑ permet de diminuer les risques de contamination ;

❑❑ pousse à la consommation de drogue ;

❑❑ pousse à un usage détourné du Subutex® ;

❑Autres: .....

27) La délivrance tous les 7 jours –obligatoire sauf mention spéciale du prescripteur- et la réglementation du Subutex® comme stupéfiant **(plusieurs réponses possibles)**:

❑❑ vous ennuient plus qu'autre chose ;
❑❑ risquent de rendre routinier voire inexistant le contact patient-pharmacien ;
❑❑ permettent de diminuer le risque de surconsommation ;
❑❑ permettent de diminuer le trafic de Subutex® ;
❑❑ permettent de mieux contrôler la santé de votre patient et de favoriser vos relations ;
❑❑ risquent de diminuer le suivi des traitements,
❑❑ risquent de compliquer les relations avec le patient,
❑❑ sont appliquées à contre cœur dans votre officine.

28) Avez-vous déjà refusé de délivrer du Subutex® ?

❑❑ non
❑❑ oui, si oui : dans quelles conditions ? (Répondre en quelques mots, merci)

29) La délivrance du Subutex® dans les pharmacies est-elle, pour vous, une sorte de dépénalisation de la drogue ?Etes-vous favorable à une dépénalisation ?
(Répondre en quelques lignes)

Merci d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire.
N'hésitez pas à mettre des commentaires si vous en sentez le besoin.
.Ce questionnaire est à retourner, avant le **30 Novembre,**

➡ par Fax au 04.79.88.93.90
➡ ou par email à « vviel@aol.com »
➡ ou **par courrier à « Nicolas EUDES**
Pharmacie Viel
18-20 rue Edouard Colonne
73100 AIX-LES-BAINS »

ANNEXE 3 : CLASSEMENT DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure n°1 :Les trois familles de peptides opioïdes Page 17

Figure n°2 :Arbre généalogique des endomorphines Page 17

Figure n°3 :Représentation schématique du cerveau Page 19

Figure n°4 :Mécanisme d'action des opioïdes Page 27

Figure n°5 :Système de récompense et dépendance Page 34

Figure n°6 :Tolérance par Down regulation et syndrome de manque Page 36

Figure n°7 :Tolérance par désensibilisation et phénomène de désensibilisation croisée Page 38

Figure n°8 :Tolérance par interactions avec les neuropeptides anti-opioïdes Page 41

Figure n°9 :Représentation des dérivés de l'opium Page 44

Figure n°10 :Formule développée de la buprénorphine Page 53

Figure n°11 :Comparaison de l'association et de la dissociation de la buprénorphine et du fentanyl vis-à-vis des récepteurs morphiniques. Page 54

Figure n°12 :Effets de la buprénorphine et de la morphine sur la PCO_2 Artérielle Page 58

Figure n°13 :Apparition retardée des signes de manque chez les rats Page 59

Figure n°14 :Schéma de l'absorption par voie sublinguale de la buprénorphine Page 62

Figure n°15 :Métabolisme de la buprénorphine Page 64

Figure n°16 :Courbes plasmatiques de la buprénorphine et de la norbuprénorphine après administration sublinguale Page 65

Figure n°17 :Taux de pharmacies qui accepteraient de délivrer du Subutex® Page 79

Figure n°18 : Fréquence des contacts médecin-pharmacien Page 81

Tableau n°1 :Caractérisation pharmacologique des principaux récepteurs aux opiacés Page 22
Tableau n°2 : Classification des récepteurs opioïdes Page 22
Tableau n°3 :Imputation des effets opiacés observés chez l'animal à différents sous-types de récepteur Page 30
Tableau n°4 : Effets des opiacés et association avec leurs récepteurs Page 31
Tableau n°5 :Molécules morphinomimétiques Page 43
Tableau n°6 :Critères de choix d'un opiacé dans le traitement substitutif de maintenance. Page 52
Tableau n°7 :Résumé des caractéristiques de la buprénorphine Page 56
Tableau n°8 :Résumé des caractéristiques pharmacologiques Page 60
Tableau n°9 :Résumé des caractéristiques pharmacocinétiques de la buprénorphine Page 66
Tableau n°10 :Synthèse des études sur la buprénorphine Page 67
Tableau n°11: Résumé de l'induction d'un traitement Page 69
Tableau n°12: Résumé de la stabilisation d'un traitement Page 70
Tableau n°13: Résumé de l'arrêt d'un traitement Page 70
Tableau n°14 :L'enquête en quelques chiffres Page 78
Tableau n°15 :Réponses à la question :« Avez-vous déjà délivré du Subutex® ? » Page 78
Tableau n°16 :Réponses à la question :« Si vous aviez l'occasion de délivrer du Subutex®, le feriez-vous ? » Page 79
Tableau n°17 :Descriptif des pharmacies sondées Page 80
Tableau n°18 :Première délivrance à un patient (question n°5) Page 81
Tableau n°19 :Réponses à la question n°6 Page 81
Tableau n°20 :Réponses à la question n°7 Page 82
Tableau n°21 :Réponses à la question n°8 Page 82
Tableau n°22 :Réponses à la question n°11 Page 82
Tableau n°23 :Réponses à la question n°9 Page 83
Tableau n°24 :Réponses à la question n°10 Page 84
Tableau n°25 :Nombre de bonnes réponses aux 6 questions du QCM Page 85
Tableau n°26 :Réponses à la question n°18 Page 86

Tableau n°27 :Réponses à la question n°19 Page 86
Tableau n°28 :Réponses à la question n°20 Page 87
Tableau n°29 :Réponses à la question n°21 Page 88
Tableau n°30 :Durée estimée de la durée du sevrage Page 89
Tableau n°31 :Réponses à la question n°22 Page 89
Tableau n°32 :Réponses à la question n°23 Page 90
Tableau n°33 :Réponses à la question n°24 Page 90
Tableau n°34 :Réponses à la question n°25 Page 91
Tableau n°35 :Réponses à la question n°26 Page 92
Tableau n°36 :Réponses à la question n°27 Page 93

ANNEXE 4 : EXEMPLE D'ORDONNANCE SECURISEE

cerfa

N° 60-3937

Nom du médecin
Qualité
Adresse

Conventionné

00	1	25	1
CAB	CONV	ZISD	IK

l'étiquette du patient est à coller ici

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)

(AFFECTION EXONERANTE)

Date de Prescription

Nom du médicament
Dosage
EN TOUTES LETTRES

Nom du patient
Sexe, Age
Adresse

Signature

Nombre de comprimés
Nombre de prise
Durée de traitement
EN TOUTES LETTRES

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée

(MALADIES INTERCURRENTES)

Nombre de spécialité prescrite

N° de lot : 9U0000085459

UCANSS - Editions 12/99

S 3321 a

Docteur Marcel DUPOND
01 Médecine Générale
12 montée de là-haut
00121 MONTENBAS

cerfa
N° 60-3937

Conventionné

00 1 23456 7

00	1	25	1
CAB	CONV	ZISD	IK

Monsieur J. MANSOR
Homme, 27 ans

l'étiquette du patient est à coller ici

33 Bvd T. Dansan
00121 MONTENBAS

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Le 17 mai 2000,

Subutex Huit milligrammes

Prendre un comprimé de Subutex huit milligrammes le matin

Subutex Deux milligrammes

Prendre deux comprimés de Subutex deux milligrammes le matin

Traitement pour vingt-huit jours

Délivrance en une seule fois, en complément de l'ordonnance du 24 avril 2000

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

N° de lot : 91U0000865459

UCANSS - Editions 12/99

S 3321 a

2

VII. BIBLIOGRAPHIE

[1] ALLAIN H., schuck s., polard e., tribut o., duchêne f., galesne g. Les récepteurs aux opiacés.
www.med.univ-rennes1.fr

[2] AURIACOMBE M., O'BRIEN C., TIGNOL J.La buprénorphine dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés
Ann.Med.Interne, 1994, 145, supplément n°3, 27

[3] BEAUVERIE P., KHAN E., GHALEH B., VAN DE VYVER M., POISSON N., JACQUOT C. Pharmacodynamie comparée de la méthadone, de la buprénorphine et de la codéïne.
Ann.Med.Interne, 1994, 145, supplément n°3, 15-18

[4] BEAUVERIE P., JACQUOT C., FOURNIER G., TOUZEAU D., BOUCHEZ J., TIGNOL J. La buprénorphine dans le traitement de substitution de la pharmacodépendance majeure aux opiacés.
Bulletin Ordre 351, 1996, 247-251

[5] BOISONNAS A.Les pratiques de substitution peuvent-elles être indiquées dans le sevrage des toxicomanes à l'héroïne ?
Ann.Med.Interne, 1994, 145, supplément n°3, 96-97

[6] BOUCHEZ J., KHAN-SHAGHAGHI E., BEAUVERIE P., POISSON N.Traitements de substitution.
Soins, 1997, 612 :7-10

[7] CARPENTIER J. Intérêts et limites des traitements de substitution dans la prise en charge des toxicomanes.
Ann.Med.Interne, 1994, 145, supplément n°3, 50-51

[8] CHOLLEY D., WEILL G. Traitement de substitution par buprénorphine haut dosage.
Le concours médical, 1999, 121-20 :1552-1555

[9] COMPTON P., LING W., CHARUVASTRA C., WESSON D. Buprenorphine as a pharmacolotherapy for cocaine abuse : a review of the evidence.
J. of addictive diseases, Vol.14(3), 1995, 97-114

[10] DEGLON J-J Dans le cadre de la prise en charge thérapeutique des toxicomanes, les pratiques de substitution sont-elles indiquées comme maintenance ?
Ann.Med.Interne, 1994, 145, supplément n°3, 92-93

[11] DHAWAN B., RAGHUBIR R., HAMON M. Opioid receptors.
The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification,1998,219-226.

[12] FONTAA V., SENNINGER J-L. Le médecin et le toxicomane
Collection reflexes, 1998.

[13] FOWLER C., FRASER G. μ-,δ-,κ-Opiod receptors and their subtypes.Acritical review with emphasis on radioligand binding experiments.
Neurochem.Int. 1994,Vol.24,N°5 :401-426

[14] GIROS B., SCHWARTZ J-CH.Les peptides opioïdes et leurs récepteurs.
Héroînomanie.-R.P.,1987, 37,29 :1695-1701

[15] HUGUET E. La buprénorphine : son ambiguïté
Ann. pharmaceutiques françaises, 1995, 53, n°3, p124-130

[16] LACOMBLEZ L., PUECH A. Pharmacologie de la diacétylmorphine (héroïne).
Héroînomanie.-R.P.,1987, 37,29 :1691-1694

[17] LE HOUEZEC J. La dépendance aux opiacés.
Actualités, 1996, 36

[18] REISINGER M. Intérêt comparé de la buprénorphine et de la méthadone.
Ann.Med.Interne, 1994, 145, supplément n°3, 23-25

[19] REYNAUD N., PETIT G., POTARD D., COURTY P.Utilisation détournée d'une association buprénorphine-benzodiazépines : 6 décès.
La Presse Médicale, 1997,28 :1337-1338

[20] SMART D., LAMBERT D.The stimulatory effects of opioids and their possible role in the development of tolerance.
TiPS-July 1996, Vol.17 :264-269

[21] STRAIN E. et al. Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid dependence : self-reports, urinalysis, and addiction severity index.
J. of clinical psychopharmacology, 1996, Vol.16(1),58-67

[22] TOUZEAU D., JACQUOT C.Les traitements de substitution pour les usagers de drogues.
Edition Arnette, 1998

[23] VAYSSETTE J.La toxicomanie, son approche par le pharmacien d'officine.
CESSPF, Fiche technique, 1993

Documentations disponibles auprès des laboratoires Schering-plough :
[24] Les chiffres clés de la toxicomanie-édition janvier 1999
[25] Subutex® en pratique.
[26] Toxicomanies- Hépatites- Sida : 3ème colloque internationale 1997.
[27] Subutex® : monographie
[28] Subutex® : réglementation en ville

Documentations disponibles auprès de l'Association Santé Toxicomanies Savoie
[29] L'échange de seringues en pharmacie (Résultats 1999- Orientations 2000).

Autres documents :
[30] Vidal
[31] Etude CPAM Rhône-Alpes sur la délivrance du Subutex® entre 1996 et 2000

Sites internet :
www.drogues.gouv.fr
www.med.univ-rennes1.fr
www.apih.fr

Associations à contacter :
Santé Toxicomanies Savoie :
Réseau Ville Hôpital Toxicomanies
12, rue commandant Perceval
73000 Chambéry
04-79-69-73-75

Centre d'information et de dépistage anonyme et gratuit du SIDA et des Hépatites de l'hôpital d'Aix-les-bains :04-79-34-01-26

Association « Le pélican » :
32 rue des prés riants 73100 Aix-les bains :04-79-62-56-24

Association AIDES :
69 route de Lyon 73000 Chambéry :04-79-69-90-89

DROGUES INFO-SERVICE :
0800-231-313

SIDA INFO-SERVICE :
0800-840-800

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE GRENOBLE MÉDECINE - PHARMACIE

ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS

SERMENT

Je jure , en présence des maîtres de la faculté , des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer , dans l'intérêt de la santé publique , ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur , mais aussi les règles de l'honneur , de la probité et du désintéressement .

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas , je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels .

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses .

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque .