La consommation des médicaments de substitution aux opiacés et le détournement des médicaments : enquête comparative (mars 1996 versus décembre 1996) auprès des pharmaciens d'officine de l'agglomération grenobloise

Laure Gachet

▶ **To cite this version:**

Laure Gachet. La consommation des médicaments de substitution aux opiacés et le détournement des médicaments : enquête comparative (mars 1996 versus décembre 1996) auprès des pharmaciens d'officine de l'agglomération grenobloise. Sciences pharmaceutiques. 1997. dumas-01708552

HAL Id: dumas-01708552

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01708552

Submitted on 13 Feb 2018

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 021836 8

1er exemplaire

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 1997

N° D'ordre : 7052

LA CONSOMMATION DES MÉDICAMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACÉS ET LE DÉTOURNEMENT DES MÉDICAMENTS

ENQUÊTE COMPARATIVE (MARS 1996 versus DÉCEMBRE 1996) AUPRÈS DES PHARMACIENS D'OFFICINE DE L'AGGLOMÉRATION GRENOBLOISE

THESE
Présentée pour l'obtention du DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

Laure GACHET
[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le 11 décembre à 17 h 30

Devant le jury composé de

Monsieur le Professeur Demenge — Président du jury
Monsieur le Docteur M.Mallaret
Mademoiselle le Docteur M. Béras
Madame le Docteur I. Bonhomme

BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE - PHARMACIE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté	M. le Professeur A. FAVIER
Vice Doyen	M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

AGNIUS-DELORD	*Claudine*	*Physique Pharmacie*
ALARY	*Josette*	*Chimie Analytique*
BAKRI	*Abdelaziz*	*Pharmacie Galènique*
BENOIT-GUYOD	*Jean-Louis*	*Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie*
CALOP	*Jean*	*Pharmacie Clinique et Bio-technique*
CUSSAC	*Max*	*Chimie Thérapeutique*
DEMENGE	*Pierre*	*Physiologie/Pharmacologie*
DROUET	*Emmanuel*	*Bactériologie*
FAVIER	*Alain*	*Biochimie*
GOULON	*Chantal*	*Physique-Pharmacie*
GRILLOT	*Renée*	*Parasitologie*
LECLERC	*Gérard*	*Chimie Organique*
MARIOTTE	*Anne-Marie*	*Pharmacognosie*
ROCHAT	*Jacques*	*Hygiène environnement Droit et Economie Pharmaceutiques*
ROUSSEL	*Anne-Marie*	*Biochimie*
SEIGLE-MURANDI	*Françoise*	*Botanique et Cryptogamie*
STEIMAN	*Régine*	*Biologie Cellulaire*
WOUESSIDJEWE	*Denis*	*Pharmacie Galénique*

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE - PHARMACIE

Mr Demenge, en vous remerciant d'avoir accepté de présider cette thèse,
de votre accueil et de votre enseignement.

Mr Mallaret, merci pour votre accueil
et pour vos précieux conseils prodigués avec disponibilité et humour.

Mathilde Béras, en vous remerciant de faire partie de ce jury
et d'y apporter votre expérience personnelle.

Madame I. Bonhomme, merci d'avoir participé à ce jury.

Merci à Chantal, pour son dévouement et sa gentillesse.

Merci à Me Sang, qui m'a aidée a réaliser ce travail.

A mes parents,

A Cécile,

A toute ma famille,

A mes amis.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS **10**
INTRODUCTION **11**

1ère partie : TOXICOMANIE ET PRISE EN CHARGE MEDICALE DES TOXICOMANES

1 - TOXICOMANIE **14**
1.1. Aspect socioculturel 14
1.2. La drogue au fil des siècles 15
1.3. Données épidémiologiques 17
1.3.1. Prévalence 17
1.3.2. Le toxicomane 17
1.3.3. Produits consommés 18
1.3.4. Evolution des consommations, vers une polyconsommation 20
1.3.5. Pratique des usagers de drogues : utilisation de la voie intraveineuse 21
1.4. Pharmacodépendance 23
1.4.1. Les quatre stades de la toxicomanie 23
1.4.2. Origines de la dépendance 24
1.4.3. Pharmacodépendance 25
1.4.3.1. Dépendance psychique 25
1.4.3.2. Tolérance 26
1.4.3.3. Dépendance physique et syndrome de sevrage 26
1.5. Les différentes drogues : classification, effets recherchés, dépendance 27
1.5.1. Les stimulants du système nerveux central 27
1.5.2. Les sédatifs 31
1.5.3. Les hallucinogènes 43
1.6. Toxicomanie : les risques 46
1.6.1. Les complications psychiatriques 46
1.6.2. Les complications somatiques 47
1.6.2.1. Les infections virales 47
1.6.2.2. Les complications liées aux injections 48
1.6.2.3. Les complications aiguës liées aux produits 49

2 - PRISE EN CHARGE MEDICALE DES TOXICOMANES **51**
2.1. Structures de prise en charge des toxicomanes 51
2.1.1. Institutions sanitaires et sociales 51
2.1.2. Prise en charge par les généralistes 52
2.2. Sevrage des opiacés 53
2.2.1. Les principes 53
2.2.2. Le sevrage, pour qui ? 53

2.2.3. Les bases du sevrage 53
2.2.4. Les protocoles 54
2.2.4.1. Sevrage de l'héroïne 54
2.2.4.2. Sevrage d'autres opiacés : Subutex®, Méthadone®, codéine 57
2.2.5. La postcure 57
2.3. Substitution aux opiacés 58
2.3.1. Historique 58
2.3.2. Principe et objectifs de la substitution aux opiacés 60
2.3.2.1. Principe du traitement de substitution 60
2.3.2.2. Les objectifs 60
2.3.3. La substitution : dans quels cas ? 61
2.3.4. Les différentes méthodes 62
2.3.4.1. Substitution à l'aide de produits non autorisés 62
2.3.4.2. Autosubstitution 63
2.3.4.3. Substitution par un antagoniste ou soutien 64
2.3.4.4. Substitution par la Méthadone® 65
2.3.4.5. Substitution par le Subutex® 75
2.3.5. Aspects communs aux traitements par Méthadone® et Subutex® 83
2.3.5.1. Prise en charge multidisciplinaire 83
2.3.5.2. Le travail en réseaux 85
2.3.6. Produits autorisés pour les traitements de substitution : évolution de la législation 86

2ème partie : ENQUETES ET DISCUSSION

I. MATERIEL ET METHODE 89
1 - INTRODUCTION 89
2 - METHODE 91
2.1. Elaboration des questionnaires 91
2.2. Méthodologie : réalisation pratique 92
3 - POPULATION ETUDIEE 93
4 - LES QUESTIONNAIRES 94
4.1. Objectifs 94
4.2. Forme 94
4.3. Contenu 95
4.3.1. Premier tableau 95
4.3.2. Question à réponse ouverte 98
4.3.3. Second tableau 98
4.4. Les biais du premier questionnaire 99
4.5. Le deuxième questionnaire 100
5 - TRAITEMENT DES RESULTATS 101

II. RESULTATS 102
1 - TAUX DE REPONSE 102
2 - COMPARAISON DES RESULTATS GRENOBLE / BANLIEUE 103
3 - FREQUENTATION DES PHARMACIES PAR LES TOXICOMANES 104
4 - METHADONE® ET SUBUTEX® : PRESCRIPTION ET DISPENSATION 107
4.1. Prescripteurs et patients 107
4.2. Pharmacies et patients 108
5 - SUBSTITUTION ET ABUS DE PSYCHOTROPES : REPARTITION DES PRODUITS 110
5.1. Répartition des pharmacies en fonction des produits délivrés 110
5.2. Produits de substitution opiacés 113
5.3. Cas des produits codéinés 115
5.4. Groupe des opiomimétiques plus puissants que le palier 2 de l'O.M.S. 116
5.5. Méthadone® et Subutex® / Autres produits de substitution 119
5.6. Médicaments de substitution officiels 120
5.7. Substitution : pratique des pharmacies 124
6 - MEDICAMENTS DONT L'USAGE EST DETOURNE 128
6.1. Réponse à la question : "Avez-vous connaissance d'autres produits utilisés à des fins toxicomaniaques ?" 128
6.2. Cas particulier des psychotropes 133
III. ANALYSE DES RESULTATS ET DISCUSSION 135
1 - DISCUSSION DE LA METHODOLOGIE ET DES RESULTATS DE L'ENQUETE 135
1.1. Critique de la méthodologie 135
1.2. Critique des résultats de l'enquête 137
1.2.1 Taux de participation 137
1.2.2. Valeur des informations recueillies 137
1.2.3. Les apports de l'enquête 138
2 - ANALYSE DES RESULTATS 139
2.1. Substitution 139
2.1.1. Les médicaments utilisés 139
2.1.1.1. Groupe des opiacés 140
2.1.1.2. Produits codéinés 140
2.1.1.3. Groupe des opiomimétiques plus puissants que le palier 2 de l'O.M.S. 141
2.1.1.4. Médicaments de substitution officiels 142
2.1.1.5. Pratique des pharmacies en terme de délivrance des différents traitements de substitution 142

2.1.2. Prescription et dispensation....143
2.1.2.1. Fréquentation des pharmacies par les toxicomanes....143
2.1.2.2. Patients traités par médecin....144
2.2. Usage détourné des médicaments....145
2.2.1. Ensemble des médicaments détournés....145
2.2.2. Cas des médicaments psychotropes....148
3 - SITUATION ACTUELLE DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION EN FRANCE....149
3.1. Utilisation et détournement de méthadone et de buprénorphine : les failles du système....149
3.1.1. La méthadone....149
3.1.1.1. Cadre d'utilisation de la Méthadone ® en France....149
3.1.1.2. Exemple de détournement de la méthadone à l'étranger....150
3.1.2. La buprénorphine....151
3.1.2.1. Cadre d'utilisation de la buprénorphine en France....151
3.1.2.2. Détournement de la buprénorphine : exemple du Temgésic®....151
3.2. Méthadone et buprénorphine : risques liés à chacun des produits lors d'un mésusage ou d'un détournement....153
3.2.1. La méthadone....153
3.2.2. La buprénorphine....154
3.2.2.1. Injection intraveineuse des comprimés sublinguaux....154
3.2.2.2. Potentialisation de la dépression respiratoire par les benzodiazépines....155
3.2.2.3. Syndrome de manque....156
3.3. Evaluation et prévention du détournement des traitements de substitution...157
3.3.1. Systèmes de surveillance des déviations....157
3.3.1.1. Les Centres d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances....157
3.3.1.2. Les Comités Départementaux de Suivi des Traitements de Substitution....158
3.3.2. Propositions pour diminuer les détournements des traitements par Méthadone® et Subutex® et pour améliorer la prise en charge des toxicomanes....158
3.3.2.1. Optimisation du cadre d'utilisation de la Méthadone® et du Subutex®....158
3.3.2.2. Choix d'une forme galénique sûre....161
3.3.2.3. Privilégier la prise en charge globale....162
3.3.3. Utilisation d'autres médicaments : les perspectives d'avenir....164
3.3.3.1. LAAM....164
3.3.3.2. Combinaison : buprénorphine + naloxone....166
3.3.3.3. Inhibition du catabolisme des enképhalines....167
CONCLUSION....169
BIBLIOGRAPHIE....172
ANNEXES....182

ABREVIATIONS

AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BHD :	Buprénorphine Haut Dosage
CCK :	Cholécystokinine
CEIP :	Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances
CSST :	Centre Spécialisé de Soins pour Toxicomanes
DDASS :	Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales
DGS :	Direction Générale de la Santé
DRASS :	Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales
FDA :	Food and Drug Administration
IMAO :	Inhibiteur des Mono Amines Oxydases
LAAM :	Lévo-alpha-acétyl-méthadol
NIDA :	National Institution of Drug Abuse
OFDT :	Office Français des Drogues et des Toxicomanies
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PACA :	Provence Alpes Côte d'Azur
PCH-HP :	Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris
POE :	Peptides opioïdes endogènes
SIDA :	Syndrome Immunologique de Déficience Acquise
SMUR :	Service Médical d'Urgence et de Réanimation
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

L'héroïnomanie et l'abus de médicaments représentent un véritable problème, auquel le pharmacien est confronté quotidiennement. Ce problème de santé publique inclut la pharmacodépendance, avec le risque de la contamination par le VIH, d'une mort par overdose, de la délinquance...

Le traitement de la toxicomanie en France s'est longtemps appuyé sur la pratique du sevrage et sur l'approche psychodynamique de la dépendance, qui visait à faire cheminer le toxicomane vers l'abstinence en l'absence de traitement de substitution. Face au taux d'échec élevé de ces pratiques et face à l'épidémie de SIDA, les pouvoirs publics ont progressivement fait évoluer le traitement de la pharmacodépendance aux opiacés vers la mise en place de programmes de substitution. Celle-ci permettrait d'enrayer les risques éventuels liés à l'usage intraveineux de produits opiacés (overdose, contamination par le VIH, ...).

La vente en officine de deux spécialités indiquées dans le traitement de la pharmacodépendance aux opiacés, la Méthadone® et le Subutex®, constitue un pas en avant dans la prise en charge médicale des toxicomanes. Afin de mener à bien la dispensation de ces médicaments et de surveiller les dérives, des systèmes de surveillance ont été mis en place, ce sont les Comités Départementaux de Suivi des Traitements de Substitution. Ils sont également chargés de la formation des professionnels de santé dans le domaine de la substitution, et de l'évaluation de cette pratique.

La substitution pour un nombre important de patients héroïnomanes étant récente en France, il est bon d'évaluer cette pratique. Deux enquêtes réalisées en collaboration avec le Comité de Suivi des Traitements de Substitution de l'Isère, à 10 mois d'intervalle, et faisant participer les pharmaciens d'officine de l'agglomération grenobloise paraissent utiles. Ces enquêtes vont permettre d'établir un état des lieux sur les consommations de produits de substitution officiellement reconnus ou non, sur l'utilisation détournée des médicaments et sur la prise en charge des toxicomanes par les médecins et les pharmaciens, peu après la mise en vente en officine de la Méthadone® et du Subutex®.

Dans une première partie nous redéfinirons les grands principes de la toxicomanie. Après avoir fait le point sur la consommation de drogues en France et sur les grands principes de la pharmacodépendance, nous étudierons les différents types de drogues consommés et les risques liés à la toxicomanie.

Dans une seconde partie nous aborderons l'aspect pratique en exposant la réalisation et les résultats des deux enquêtes réalisées auprès des pharmaciens de l'agglomération grenobloise. La comparaison avec d'autres études nous permettra de poursuivre la discussion et d'apporter des propositions pour améliorer la prise en charge médicale des toxicomanes.

1ère partie

TOXICOMANIE ET PRISE EN CHARGE MEDICALE DES TOXICOMANES

1 - TOXICOMANIE

1.1. Aspect socioculturel

L'imaginaire populaire rattache le terme de toxicomanie aux pratiques d'une population marginalisée employant surtout des produits interdits. La majeure partie des sujets dépendants sont dépendants de certains médicaments, de l'alcool ou du tabac, il existe une très faible minorité d'adultes qui utilisent plus ou moins régulièrement des produits toxiques interdits (cocaïne, héroïne...). (CHAVAGNAT, 1994)

C'est un tort de parler de la drogue et non des drogues, car elles sont nombreuses et permettent des usages très variés. La consommation de drogue peut être, pour certains, occasionnelle et à des fins récréatives (alcool, cannabis) ou stimulantes (tabac, café) entraînant des problèmes de santé plus ou moins graves. Pour d'autres, c'est une problématique plus complexe à l'origine d'une consommation chronique et importante et qui peut engendrer des effets sanitaires dévastateurs. La différence entre la consommation de drogue à des fins récréatives et une pharmacodépendance est plus liée à une différence dans les délais.

Chaque société, a ses propres drogues licites et illicites. Aux USA et dans la plupart des pays d'Europe de l'Ouest, les "drogues nationales" sont la caféine, la nicotine et l'alcool. Au Moyen Orient, on pourrait ajouter le cannabis à la liste des drogues légales, alors que l'alcool est interdit. En Amérique du Sud dans les Andes, la cocaïne est utilisée couramment pour apaiser la faim et augmenter la capacité d'effectuer des travaux pénibles à haute altitude. Ainsi, le fait que les drogues soient légales ou illégales, ou en d'autres termes utilisées ou abusées dépend du jugement social que l'on porte sur elles. (HOLLISTER, 1989)

De plus, le contexte socio-économique au sein duquel évoluent les consommateurs, va influencer énormément leurs motivations. En Occident on est porté à définir la drogue comme une "maladie des relations". La perte de la structure familiale, l'individualisme, le chômage, le stress, l'ennui sont autant de facteurs pouvant conduire à une conduite toxicomaniaque. Dans les pays du Sud, s'ajoutent à ces notions la pauvreté, la misère et parfois la guerre (armée et drogue font souvent bon ménage), sans négliger la piètre qualité des substances, qui les rend encore plus toxiques. A l'Est on trouve un sentiment de vide spirituel qui vient s'ajouter aux facteurs socio-économiques exacerbés par la situation actuelle. La toxicomanie touchant de plus en plus les différentes classes sociales, prend un aspect quasi épidémique. Dans quelque contexte que ce soit, la toxicomanie reflète toujours les carences et déséquilibres collectifs des sociétés contemporaines.

Mais il faut prendre garde à ne pas trop réduire la toxicomanie à un fléau social, la dimension familiale et individuelle est souvent au premier plan. (CARPENTIER, 1994)

1.2. La drogue au fil des siècles

Depuis l'aube de l'humanité, l'homme a utilisé les plantes pour leurs vertus innombrables. A l'origine, la plante est indispensable aux cérémonies de culte et devient naturellement le premier médicament. Elle soigne les douleurs physiques mais également les douleurs morales, c'est-à-dire les inquiétudes, les angoisses. C'est une méthode artificielle que nous allons peu à peu apprendre à appeler drogue.

L'utilisation de drogue remonte à l'antiquité. En effet, on a retrouvé en Egypte, datant de cette époque, les traces de l'utilisation de lotus et de pavot. En Amérique Latine, les premières traces de coca ont été découvertes dans les tombes péruviennes datant de 2500 ans avant notre ère. Enfin, un peu plus proche de nous, les Grecs employaient le Néphentes qui est mentionné dans l'Odyssée et signifie dans cette langue "sans chagrin".

Quand la drogue rejoint la médecine

En Europe au Moyen Age, on utilise avec abus le terme drogue, souvent confondu avec élixir. A cette époque, les plantes ont un énorme succès, maniées par les charlatans et les sorcières. Au 16ème siècle, Paracelse, imminent philosophe, astrologue et alchimiste pense que "l'herbe enveloppe dans ses tiges les secrets qui servent à l'homme". Il faut extraire cette force vitale des plantes par les procédés alchimiques : la drogue rejoint la médecine. Durant la Renaissance, se développe entre l'Europe et l'Orient le commerce des épices. Lors de ces voyages les croisés ramènent le cannabis et le thériaque, préparation pharmaceutique à base d'opium datant de la Rome antique. Son aptitude à supprimer la douleur en fit un produit à usage purement médical. Le commerce de la drogue peut alors commencer.

La drogue voyage ...

Au 17ème siècle, un docteur britannique met au point une liqueur à base d'opium et qui porte son nom le "laudanum de Sydenham". Le laudanum va connaître en Angleterre et dans les colonies anglaises un énorme succès. L'opium ainsi véhiculé par le laudanum poursuit son chemin dans l'indifférence générale. Jusqu'à récemment, fumer l'opium était une pratique largement répandue en Asie et au Proche Orient. C'est au 19ème siècle, alors que l'Angleterre est au sommet de sa puissance économique et a la haute main sur le commerce avec l'Asie, que l'habitude se répand dans les pays occidentaux, notamment dans les grandes villes et les ports. Londres devient la capitale des fumeries d'opium. L'opium est commercialisé en grande quantité et la drogue a le triste privilège d'entrer dans le rouage d'une économie internationale.

Naissance de l'héroïne ...

En 1806, la morphine isolée à partir de l'opium est découverte par un pharmacien allemand, Sertürner. Puis le Dr Wood met au point l'usage parentéral de la morphine, pour soulager les douleurs des blessés de la guerre de 1870. Il espérait par ailleurs l'utiliser pour guérir la toxicomanie à l'opium. Mais le corps médical s'est vite rendu compte de la dépendance entraînée par ce produit et du risque important de mort provoquée par le surdosage. Toujours pour lutter contre ce phénomène de dépendance, en 1898, un médecin, Dreser, met au point un dérivé de la morphine, qui s'appellera plus tard héroïne (de l'allemand "héroïsh", énergique). Quand on s'apercevra que la dépendance est toujours à la clé, il est déjà trop tard. Le produit a inondé le marché.

Puis de la cocaïne ...

Le 19ème siècle est fertile en découvertes. En 1857, Albert Nieman isole la "cocaïne", à partir de la feuille de coca utilisée depuis des millénaires par les Indiens d'Amérique Latine. Ses propriétés anesthésiques, en particulier son action anesthésique locale ont été découvertes entre 1870 et 1880. Freud qui croyait avoir découvert le produit miracle modère son enthousiasme, quand il découvre que la cocaïne a causé des effets dévastateurs chez ses amis, auxquels il avait fait connaître ce produit, et qui sont devenus dépendants. (HOLLISTER, 1989)

Et de l'ecstasy ...

Le 20ème siècle voit pointer de nouvelles menaces : le crack, mais encore les "designer drugs", ces drogues de synthèse issues du remodelage de structures moléculaires connues. L'ecstasy émerge en Angleterre au début des années 1980. Sa consommation devient un phénomène de masse dans les clubs et les boîtes de nuit. Puis elle arrive sur le continent, particulièrement en Espagne et à Ibiza, où les jeunes anglais pratiquent une forme spécifique de tourisme, en s'adonnant à la consommation d'ecstasy. Puis c'est l'explosion. La presse parle d'une "épidémie" ecstasy. En fait, elle est très liée au milieu des noctambules fréquentant les "rave parties", littéralement de rave "divaguer", ces grandes fêtes rythmées par la musique techno...

A l'origine, donc, ce sont les plantes non-européennes, dont l'usage s'intégrait à des rites, des pratiques religieuses ou médicales. La découverte de leurs dérivés, héroïne, morphine et cocaïne est liée à la volonté d'explorer leur dimension thérapeutique ou enivrante, au développement des connaissances, notamment dans le domaine chimique. Et l'histoire ne serait pas complète si elle omettait de rappeler que l'"aller" de la coca, du pavot, du cannabis des pays du Sud vers les pays du Nord, a été suivie d'un "retour" de la cocaïne, de l'héroïne en sens inverse. Funeste aller-retour

que nous complétons de nos propres drogues, l'alcool et le tabac. (BENOIST, 1996 a) (OFDT, 1996)

1.3. Données épidémiologiques

1.3.1. Prévalence

A la question : combien y a-t-il de toxicomanes ?, seule est envisageable l'estimation d'un ordre de grandeur. En effet, nous ne disposons pas en France d'enquête générale sur les consommations de drogues, et l'on obtient des valeurs à considérer avec précaution en recoupant deux principales sources d'informations, qui sont les institutions répressives d'une part et les institutions sanitaires et sociales d'autre part.

En France, on estime à environ **7 millions**, le nombre de personnes qui ont consommé une drogue au moins une fois dans leur vie. Ce sont les **"expérimentateurs de drogues"**, et dans plus de 90 % des cas il s'agit de haschisch. La **population héroïnomane** a quant à elle, été estimée à **160 000 sujets** (OFDT, 1996). D'après une autre source, on estime à **350 000, tous produits confondus, les personnes concernées par la toxicomanie en France.** (FALLET, 1996)

1.3.2. Le toxicomane

Quelles que soient les institutions qui repèrent les consommateurs de produits illicites, la grande majorité des usagers de drogues et des toxicomanes se concentre fortement entre 20 et 35 ans, avec un **âge moyen de 27 ans** environ.

D'une année sur l'autre, les âges moyens ne cessent de s'accroître. Cette tendance au vieillissement est constatée aussi bien chez les usagers de drogues interpellés (+ 2 ans en 10 ans), que chez les toxicomanes suivis par le système sanitaire et social (+ 1 an en 6 ans), ou encore chez les sujets décédés par "surdose" ayant fait l'objet d'une constatation par les services de Police ou de Gendarmerie dont l'accroissement de l'âge moyen au cours des dix dernières années est le plus fort (+ 4 ans). En 1995, les usagers de drogue interpellés ont en moyenne 24 ans, et les toxicomanes ayant recours aux soins en moyenne 27 ans.

Le **sexe masculin** est de loin le plus représenté chez les toxicomanes. La différence entre les sexes est plus prononcée dans le domaine répressif. En effet, les usagers de drogues interpellés, condamnés ou incarcérés sont à 90 % des hommes. Quant au secteur sanitaire et social, 75 % des toxicomanes suivis sont des hommes. (OFDT, 1996)

1.3.3. Produits consommés

On note quelques grandes tendances pour les produits illicites.

Comme nous l'avons mentionné, le **cannabis** représente la drogue la plus fréquemment utilisée lors d'un usage occasionnel à titre d'expérimentation et son usage tend à se banaliser. En effet, plus d'un quart des personnes entrant à l'âge adulte l'ont expérimenté. Seul ou associé à d'autres produits (alcool, ecstasy...), il tient un rôle important dans les conduites de dépendance.

La consommation d'**héroïne**, après une très forte croissance ces dix dernières années, semble se stabiliser. En effet, parmi les personnes interpellées et celles ayant recours aux soins, la part des usagers d'héroïne diminue légèrement alors que celle des usagers de cannabis s'accroît. A noter tout de même, que les héroïnomanes représentent 2,5 millions de personnes dans le monde et que si l'héroïne est moins utilisée que la cocaïne aux Etats-Unis, elle reste le principal produit à usage illicite (hormis le cannabis) en Europe et en Extrême Orient.

L'usage de **cocaïne**, qui représente une très faible part des interpellations et des recours (2 %, contre 62 % pour le cannabis, 33 % pour l'héroïne, 2 % pour les médicaments psychotropes, données 1994), est probablement sous-estimé. En effet, les usagers de cocaïne interpellés sont fréquemment polytoxicomanes et sont souvent enregistrés comme usagers d'héroïne en produit principal. Par ailleurs, une grande partie des consommateurs de cocaïne font partie de milieux bien insérés socio-professionnellement et lorsqu'ils ont recours aux soins, ils le font de préférence en médecine de ville.

Malgré une forte progression constatée depuis son émergence en France à la fin des années 80, l'usage de **crack** est contenu à un niveau encore limité. Son usage est particulièrement concentré sur Paris et les Antilles.

Le phénomène récent le plus marquant est certainement la progression considérable de la consommation d'**ecstasy** et dans une moindre mesure d'hallucinogènes comme le **L S D** dans les discothèques et les "rave parties". Depuis 1990, on observe une très forte augmentation des interpellations pour usage d'ecstasy. De même, l'usage de L S D, après un déclin jusqu'en 1989, connaît depuis 1993 un accroissement important parmi les individus interpellés. Ces pratiques semblent constituer le péril de demain.

En ce qui concerne les produits licites, au cours des 20 dernières années les habitudes de consommation ont changé.

Prenons par exemple l'**alcool**. Les consommations d'habitude (vin, bière) sont progressivement remplacées par des consommations excessives avec ivresse (alcools forts), essentiellement chez les jeunes adultes.

Le pourcentage de **fumeurs** est resté relativement stable depuis 20 ans et se situe autour de 40 %. Toutefois, on note des évolutions contraires selon le sexe. Ainsi, la fréquence des fumeurs tend à augmenter chez les femmes, alors qu'elle diminue chez les hommes.

L'usage régulier de **médicaments psychotropes**, comparé aux consommations d'alcool et de tabac, est moins fréquent. Les femmes sont les principales utilisatrices (14 % des femmes et 9 % des hommes de plus de 18 ans, en 1994), et l'usage augmente avec l'âge. Les tranquillisants et hypnotiques constituent la grande majorité des médicaments achetés, et sont prescrits à 85 % par des médecins généralistes.

Le produit principalement consommé varie sensiblement avec l'âge des usagers. Les plus âgés sont plutôt consommateurs d'héroïne, d'autres opiacés, de médicaments psychotropes, de cocaïne et de crack, c'est à dire une toxicomanie plutôt lourde. Les plus jeunes utilisent principalement du cannabis, du L S D, de l'ecstasy, ainsi que des colles et des solvants. En effet, les personnes interpellées et qui consomment de l'héroïne en produit principal ont en moyenne 27 ans, les consommateurs de cannabis ont en moyenne 23 ans. (OFDT, 1996) (CHABRUN, 1996) (BEAUVERIE et al., 1995)

1.3.4. Evolution des consommations, vers une polyconsommation

On parle de polytoxicomanie lorsque l'utilisation de plusieurs drogues entraîne chez le consommateur autant de pharmacodépendances.

L'association de plusieurs produits peut avoir différentes origines.

Lors du **syndrome de manque**, le toxicomane utilise des produits pour **soulager ses symptômes**, ainsi les benzodiazépines à demi-vie longue permettent d'atténuer la brutalité d'un sevrage ou de pallier un défaut d'approvisionnement. D'autre part, les médicaments psychotropes permettent de **calmer anxiété et troubles du sommeil**, souvent présents au cours d'une intoxication. Il s'agit également de **potentialiser des effets**, par exemple lors de l'association benzodiazépines (à demi-vie courte) avec l'alcool, et enfin la possibilité de **rechercher de nouvelles expériences**. (MOLTO et al., 1995) (CHABANNES et al., 1995)

Environ 60 % des usagers consomme plus d'un produit, et le taux de polytoxicomanes varie en fonction du produit principalement consommé. L'héroïne consommée en produit principal n'est utilisée en association que par une faible partie des poly-usagers. A l'inverse, certains produits comme la cocaïne, l'alcool et les médicaments psychotropes sont plutôt consommés en association. A noter que l'alcool est le produit associé chez 43 % des toxicomanes.

Chez les adolescents, les polyconsommateurs sont fréquents. En effet, environ 90 % de ceux qui ont expérimenté une drogue illicite prennent aussi de l'alcool ou du tabac, le plus souvent régulièrement. Il semblerait que le fait de consommer régulièrement de l'alcool ou du tabac augmente nettement les risques d'être également expérimentateur d'une drogue illicite. (OFDT, 1996) (FALLET, 1996) (ROY, 1993)

1.3.5. Pratique des usagers de drogues : utilisation de la voie intraveineuse

Le nombre de **toxicomanes par voie intraveineuse est estimé en France à 160 000**, le produit utilisé la plupart du temps est de l'**héroïne** ou d'autres opiacés.

Devant **l'explosion de l'épidémie de SIDA propagée dans le milieu toxicomane par l'échange des seringues**, le ministère de la Santé lance en 1987 une campagne de prévention visant à informer les toxicomanes sur le risque infectieux par voie intraveineuse. Le fondement de cette campagne repose sur la **légalisation de la vente libre des seringues**, en **mai 1987**, par abrogation du décret de mars 1972. (Le décret n° 87-328 du 13 mai 1987 autorise la vente libre et la détention des seringues, et remplace le décret n° 72-200 du 13 mars 1972 permettant la délivrance des seringues sur ordonnance). Les pharmaciens d'officine ont alors un rôle primordial d'interlocuteurs en terme d'éducation sanitaire. Cette campagne leur permet de communiquer et d'informer, non seulement le milieu des toxicomanes, mais aussi le grand public également touché par la campagne.

Toutefois, la seringue en vente libre pour un usage prohibé ne bénéficie pas d'une bonne image, et le dialogue avec le toxicomane demeure parfois difficile. Arrive alors sur le marché national en novembre 1994 le **Stéribox®**. Ce "kit toxicomane", véritable outil de prévention, est composé de deux seringues, deux tampons alcoolisés, deux ampoules d'eau stérile pour préparation injectable, un étui de récupération pour les seringues usagées et un préservatif. De plus, il contient un message de prévention vis à vis des risques associés à l'usage de la voie parentérale ainsi que les coordonnées des services téléphoniques Sida Info Services et Drogues Info Services. Bénéficiant d'une indication précise il est apprécié par le pharmacien, et simplifie sa démarche lors de la dispensation. (LAMBERT et al. 1996)

Une étude menée au niveau de cinq sites en France (banlieue parisienne, Lille, Marseille, Metz et Paris) **a permis d'observer l'attitude de ces consommateurs face aux menaces des maladies transmissibles par voie parentérale.**

Il apparaît que **l'achat de la seringue dans les officines pharmaceutiques** s'est imposée comme le **mode le plus habituel d'obtention.** L'achat des **Stéribox®** est assez largement répandu. Il est rapporté par une petite majorité (59 % en moyenne). La vente de Stéribox® est estimée en 1995 à 160 000 par mois. L'autre moyen d'acquisition des seringues se situe au niveau des **programmes d'échanges de seringues.** Souvent basés sur une unité mobile ou "bus", ils sont au nombre de 51 et sont destinés essentiellement aux usagers de drogues ne fréquentant pas ou peu les lieux de soins et les circuits médico-sociaux.

La **réutilisation de sa propre seringue** reste, depuis 1988, un phénomène largement majoritaire et constant (75 % des sujets). Une modification notable concerne le nombre de réutilisations, qui est en baisse : 2 réutilisations en moyenne pour une seringue en 1996, contre 3 à 4 en 1991 et 4 à 5 en 1988.

En ce qui concerne le **partage du matériel d'injection**, la seringue est l'objet le moins partagé (13 %), tandis que la cuillère, le coton, le citron et l'eau sont assez largement partagés (de 54 à 70 %). Ainsi, **il semble que les usagers aient saisi l'importance du non partage des seringues. Mais ils sont beaucoup moins vigilants en ce qui concerne le reste du matériel**, alors que tremper sa seringue dans la cuillère commune équivaut au même risque de contamination que l'échange des seringues, au même titre que rincer sa seringue dans un récipient commun. Il faut souligner que lors de la réutilisation d'une seringue, un nettoyage est effectué dans la plupart des cas (79 %), et plus rarement une désinfection (32 %), le plus souvent réalisée avec de l'eau de Javel. (OFDT, 1996)

Remarque : Le jus de citron est fréquemment utilisé pour solubiliser l'héroïne avant l'injection. Lors des premières utilisations, le citron est contaminé par le toxicomane qui a souvent un portage assymptomatique de Candida albicans au niveau des mains et de l'oropharynx. Or, il s'avère que le jus de citron est un excellent milieu de culture pour ce champignon. En raison de la gravité des infections à Candida, le message de prévention à faire passer est clair : la non réutilisation d'un citron entamé, ou "un citron, une injection !". (VAN SURELL-SEYLER, 1996)

1.4. Pharmacodépendance

1.4.1. Les quatre stades de la toxicomanie

La toxicomanie regroupe plusieurs situations. En effet, l'évolution de la maladie passe par différents stades, qui ont été définis lors de l'observation clinique des toxicomanes.

Le **premier stade** est celui de la "contamination" et concerne des sujets jeunes. La plupart d'entre eux ne vont pas réitérer cette expérience, soit par absence de plaisir, soit par déplaisir (effets adverses : nausées, vomissements ...), soit par peur, ou encore par préférence pour leurs activités habituelles. Dans ce cas la première expérience entraînera un refus de poursuivre.

Le **stade 2** correspond un usage occasionnel, qui procure aux utilisateurs un plaisir ou leur permet d'appartenir à un groupe. Ils sont certains de dominer cet usage. Environ la moitié des utilisateurs va franchir le stade suivant.

Le **stade 3** est celui des utilisateurs habituels. Ils augmentent les doses ainsi que la fréquence des prises. D'autres modes d'administration sont employés ainsi que de nouvelles substances, occasionnellement. Le comportement des sujets se modifie peu à peu : marginalisation et changement de mode de vie afin de trouver l'argent nécessaire à l'achat de la drogue.

Enfin le **stade 4**, celui de la toxicomanie invétérée, correspond souvent d'une polytoxicomanie. La dépendance est totale, et la dégradation physique et psychique sont là.

Ces stades ne se distinguent pas de façon stricte, et la vitesse de passage de l'un à l'autre est variable, mais en général, le passage du stade 1 au stade 3 peut prendre un à trois ans.

La guérison dépend évidemment du stade d'avancement de la conduite toxicomaniaque. Au départ, une information sur les dangers de la drogue passée à temps, peut en arrêter dans certains cas, la consommation. Par contre, une fois la dépendance ancrée profondément (stade 4), la guérison est difficile à obtenir et les rechutes sont fréquentes. (BEAUVERIE et al. 1995)

1.4.2. Origines de la dépendance

De nombreuses variables interviennent simultanément pour influencer la probabilité qu'une personne devienne dépendante d'une drogue. Ces facteurs peuvent être classés en trois catégories : **l'agent ou drogue**, avec ses caractéristiques chimiques et pharmacologiques, **l'individu** avec ses spécificités psychologiques et biologiques et **l'environnement socioculturel.**

Les **drogues** ont des capacités différentes à produire immédiatement des sensations agréables chez l'utilisateur. Plus une substance entraîne de façon fiable et rapide des sensations positives (euphorie, stimulation ...), plus elle aura tendance à être utilisée de façon répétée. Le renforcement correspond pour une drogue à la capacité de produire des effets qui vont conduire l'usager à réutiliser ce produit. Plus une substance est renforçante, plus la probabilité qu'elle sera abusée est grande. Enfin, quand une drogue a un pic d'action rapide après l'utilisation, c'est à dire lorsqu'elle a la capacité d'atteindre rapidement les récepteurs cérébraux impliqués, elle est d'autant plus abusée.

On peut constater ce phénomène au cours des siècles à travers l'histoire de l'usage de la cocaïne. Les feuilles de coca mâchées entraînent des taux plasmatiques et cérébraux de cocaïne faibles. Les effets stimulants étant progressifs, cette pratique traditionnelle dans les Andes a entraîné malgré l'utilisation pendant des siècles de très rares cas de dépendance. L'apparition de cocaïne pure obtenue par extraction à la fin du 19ème siècle a pu être utilisée à des doses supérieures par ingestion orale ou inhalation, ceci entraînant une stimulation beaucoup plus rapide. Plus tard, l'injection intraveineuse d'une solution de chlorhydrate de cocaïne a été rendue possible. Ainsi, chaque nouvelle forme de cocaïne disponible a permis d'obtenir une activité de plus en plus rapide par l'augmentation des taux plasmatiques de drogue. Ceci entraîne parallèlement une probabilité plus grande à entraîner une dépendance.

La **sensibilité personnelle des utilisateurs de drogue** est variable. Avec une dose équivalente de drogue (en mg/Kg), les taux sanguins montrent une grande variation individuelle. Le polymorphisme des gênes qui codent pour les enzymes impliquées dans l'absorption, la métabolisation, l'excrétion,... semble contribuer aux différents degrés de renforcement ou d'euphorie observés parmi les individus.

Enfin, **l'environnement socioculturel** semble influencer de façon importante l'initiation et la poursuite de l'usage des drogues psychoactives. (O'BRIEN,1996)

1.4.3. Pharmacodépendance

Les facteurs évoqués ci-dessus peuvent entraîner ou favoriser une conduite de pharmacodépendance, qui a été définie par un comité d'experts de l'O.M.S. comme un **"état psychique et quelquefois également physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un médicament, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le médicament de façon continue ou périodique afin de retrouver des effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance..."** (GAVEND et al., 1988). La pharmacodépendance évoque les notions de dépendance psychique, dépendance physique et tolérance.

La dépendance physique et la tolérance sont les conséquences naturelles lors d'un traitement médicamenteux chronique ou lors de l'utilisation répétée d'une drogue. Elles ne signifient pas obligatoirement que la personne est impliquée dans un abus ou une dépendance. En effet, des patients qui prennent un médicament dans une indication appropriée et à une posologie adaptée, peuvent montrer une tolérance, et une dépendance physique lorsque le traitement est arrêté brutalement plutôt que progressivement. Par exemple lors d'un traitement par bêtabloquants.

1.4.3.1. Dépendance psychique

La dépendance psychique ou **"compulsion à prendre le médicament de façon périodique ou continue pour en ressentir les effets psychotropes, créer un plaisir ou annuler une tension"**, est le plus puissant des facteurs de la dépendance engendrée par les médicaments psychotropes.

On peut appréhender ce comportement compulsif à partir d'une approche comportementaliste. La drogue peut renforcer un comportement toxicomaniaque, soit en procurant un plaisir, une euphorie (renforcement positif), soit en résolvant une situation désagréable (renforcement négatif) comme le syndrome de sevrage. Ceci correspond à un conditionnement, né d'un apprentissage. L'autre approche est psychologique et s'intéresse à la personnalité de l'usager de drogue qui n'est pas constante. Toutefois une vulnérabilité à la personnalité peut se rencontrer sous plusieurs formes : dépression avec dévalorisation narcissique, intolérance à la frustration, faiblesse du moi avec troubles de l'identification ... Dans ce cas, la prise de drogue, permet de résoudre une tension interne et peut tenir lieu d'autothérapie, ou encore, cette vulnérabilité pourra correspondre à une plus grande sensibilité personnelle aux effets d'une drogue. (GAVEND et al., 1988)

1.4.3.2. Tolérance

La tolérance est la réponse la plus courante à l'utilisation répétée d'une même drogue. Elle se manifeste par le fait que **l'effet produit par une même dose répétée est progressivement moindre, c'est à dire qu'il est nécessaire d'administrer des doses plus élevées pour retrouver les effets de la dose initiale.** Pour un médicament donné, la tolérance pourra se développer à l'égard de l'ensemble des actions ou seulement de certaines d'entre elles. Ou encore, la tolérance se développe pour certains effets d'une drogue plus rapidement que pour d'autres.

La tolérance croisée correspond au fait que l'usage répété d'une drogue (ou d'un médicament) confère une tolérance non seulement à la drogue utilisée, mais également à d'autres drogues appartenant à la même série chimique ou pharmacologique.

Comme la tolérance croisée, la dépendance croisée existe entres les différentes substances d'une même famille. En effet, chez une personne dépendante d'une drogue, les signes du syndrome de sevrage pourront être supprimés par l'administration d'un autre produit de la même famille. Ces phénomènes sont utilisés lors des cures de désintoxication. En effet, elles peuvent être réalisées soit en utilisant la drogue abusée, tout en diminuant progressivement les doses afin de prévenir un syndrome de sevrage, soit en administrant une substance qui produit une tolérance croisée avec la drogue initialement responsable de la dépendance. Les traitements de substitution mettent également à profit le phénomène de dépendance croisée.

1.4.3.3. Dépendance physique et syndrome de sevrage

L'utilisation abusive de certains médicaments ou certaines drogues peut parfois entraîner une dépendance physique.

La dépendance physique correspond à l'exigence de l'organisme d'avoir un apport régulier de drogue, afin de maintenir un état d'équilibre qui correspond à l'adaptation physiologique due à l'administration répétée de cette drogue. Il semblerait que l'homéostasie soit maintenue par l'inhibition ou la stimulation que provoque cette drogue. Quand l'administration de drogue est interrompue brutalement, ou lorsque la dose est diminuée, il se produirait un déséquilibre et le système en question devrait faire face à une nouvelle réadaptation pour revenir à un état d'équilibre sans la drogue. Ceci correspond au syndrome de sevrage. Les symptômes du syndrome de sevrage sont caractéristiques d'une famille de produits donnée et ont tendance à être à l'opposé des effets produits par la drogue avant que la dépendance ne se développe.

L'apparition d'un syndrome de sevrage lors de l'arrêt de l'administration de drogue est actuellement la seule preuve d'une dépendance physique. La prise continue de la drogue prévient l'apparition du syndrome de sevrage.

La dépendance physique renforce de façon importante la dépendance psychique dans la poursuite de la prise de la drogue ou dans les situations de rechute suite à un sevrage.
(O'BRIEN, 1996) (GAVEND et al., 1988)

1.5. Les différentes drogues : classification, effets recherchés, dépendance

Les produits pouvant être à l'origine d'une toxicomanie agissent sur le système nerveux central, modifient les sensations et les comportements. Certains sont licites, très répandus et en vente libre: café, thé. D'autres, également licites ont vu leur vente contrôlée : tabac, alcool, médicaments psychotropes... Enfin, on trouve les produits illicites : cannabis, ecstasy, héroïne... Tous peuvent provoquer une accoutumance et/ou une dépendance.

On peut classer ces différents produits suivant la voie d'utilisation : buccale, nasale, intraveineuse. Mais la classification la plus couramment utilisée est fonction de l'effet provoqué et recherché. Il en découle trois grandes classes de produits : les stimulants, les sédatifs et les hallucinogènes. (BENOIST, 1996 b) (AFCHAIN et al, 1996) (COLOUARN et al., 1997)

1.5.1. Les stimulants du système nerveux central

Cette classe regroupe des produits relativement inoffensifs et d'autres beaucoup plus nocifs.

- **Produits licites**

- Produits à base de caféine (café, thé, soda à base de cola)

Ils sont très répandus et largement utilisés. Une stimulation physique et intellectuelle légère est recherchée. Ils peuvent être à l'origine d'une légère dépendance, d'une irritabilité et d'une insomnie.

- Tabac

La nicotine du tabac provoque le même type d'effets que la caféine, mais la dépendance engendrée est plus sévère. Le tabagisme entraîne une toxicité pulmonaire et cardiaque pouvant évoluer vers un cancer.

- Antidépresseurs stimulants

Les antidépresseurs, à l'exception de quelques spécialités, sont relativement peu utilisés par les toxicomanes. Le Survector® (amineptine), antidépresseur tricyclique dont le mécanisme d'action est essentiellement dopaminergique, est le plus stimulant des antidépresseurs imipraminiques tricycliques. A cause de ses propriétés amphétaminiques, il est recherché par les toxicomanes pour son effet stimulant. Dans ce cas, les posologies peuvent aller de 25 comprimés (2,5 g), à plusieurs boîtes par jour. L'intoxication au Survector®, outre son hépatotoxicité, est à l'origine d'un syndrome confusionnel avec agitation anxieuse, troubles de la conscience et désorientation temporo-spatiale (FONTAA et al., 1996). On peut citer aussi Laroxyl® (amitriptyline) et Surmontil® (trimipramine).

Ces médicaments peuvent entraîner une dépendance non négligeable.

- Médicaments amphétaminiques

• Anticonvulsivants

L'Orténal®, association de phénobarbital et d'amphétamine est utilisé pour ses propriétés anticonvulsivantes, l'amphétamine permettant de corriger les effets dépresseurs du phénobarbital. Les toxicomanes, intéressés par l'amphétamine, l'extraient par mise en solution puis filtration de l'Orténal®. D'autres recherchant les effets des deux principes actifs, consomment le produit tel qu'il est. L'Orténal® va être retiré du marché fin 1997.

• Psychostimulants

La fénozolone (Ordinator®), amine sympathomimétique indirecte psychostimulante, est proche des amphétamines. Ordinator® était indiqué dans les asthénies psychiques et intellectuelles. Il a été retiré du marché par le laboratoire au printemps 1997.

• Anorexigènes

Le clobenzorex (Dinintel®) et l'amphépramone (Ténuate Dospan®) sont des anorexigènes amphétaminiques, utilisés pour leur effet coupe-faim lors de régimes alimentaires.

Ces médicaments sont tous inscrits sur la liste I des substances vénéneuses. Ils sont fréquemment utilisés par les toxicomanes, qui recherchent une stimulation de type amphétaminique. Les effets obtenus à court terme sont une confiance en soi, une impression de sociabilité et d'euphorie, une perte d'appétit. A cette phase d'excitation succède une phase de dépression, qui incite l'individu à reprendre une nouvelle dose.

A long terme, et lors d'utilisation à fortes doses et de façon répétée, apparaissent : hypertension artérielle, tachycardie, mydriase, hyperactivité, insomnie, anorexie et parfois un état dépressif.

Ces produits sont à l'origine d'une dépendance psychique importante, la dépendance physique est, quant à elle plus discutée. (DERHE et al., 1996)

• Produits illicites

◆ Ectasy

L'ecstasy ou MDMA (méthylène-dioxy-méthamphétamine) fait partie des produits dérivés de l'amphétamine, que l'on appelle "designer drugs" parce que leur production est fondée sur le remodelage d'une structure moléculaire connue. Elle représente le chef de file des phényléthylamines, et se présente sous forme de comprimés, portant les inscriptions suivantes : "Love, Eva, Colombe, Popeye, Sonic...". Elle connaît plusieurs appellations : "Ecsta, XTC, E...".

L'ecstasy agit sur l'organisme en une heure en moyenne après l'ingestion, les effets se poursuivant pendant quatre à six heures. Psychostimulante et hallucinogène, elle permet la levée des inhibitions, provoque une stimulation, une sensation de puissance, une humeur plus joyeuse et augmente les sensations et les délires. Ces effets ne sont pas dose-dépendants. Une seule dose peut provoquer des effets secondaires graves voire mortels au moment de la prise, mais aussi plusieurs semaines après le sevrage.

Les effets nocifs prennent la forme de manifestations physiques multiples parfois graves, consécutives à l'état d'excitation et à une activité physique longue et intense (rave parties). Peuvent survenir une hyperthermie avec risque de rhabdomyolyse et insuffisance rénale aiguë, des troubles du rythme cardiaque, une déshydratation, l'épuisement. Au niveau psychologique, on observe également des risques de confusion mentale, d'accidents psychiatriques graves parfois irréversibles pour les plus fragiles.

L'ecstasy entraîne une dépendance psychologique importante.

- Cocaïne

Cette poudre blanche cristalline inodore, est tirée de la pâte de coca, extraite des feuilles d'un arbrisseau d'Amérique latine, le coca. Lorqsqu'elle est très pure c'est la "neige", mais elle est souvent coupée de talc, d'aspirine, mélangée à de l'héroïne, à des barbituriques.

Le plus couramment utilisée en inhalation ou "sniffée", l'effet recherché est une forte stimulation psychique ainsi qu'un sentiment de puissance. En effet, l'activité de l'alcaloïde se manifeste par une phase d'excitation intense, diminution de la sensation de fatigue, potentialisation de la libido. Mais ces effets sont transitoires, la stimulation est rapidement suivie par une lassitude intellectuelle accompagnée d'une phase dépressive et de syndromes paranoïdes (hallucinations visuelles, auditives...). La cocaïne peut également être injectée par voie intraveineuse. Mais ce mode d'administration est peu fréquent, car la demi-vie plasmatique de la cocaïne étant courte, les effets produits par une injection disparaissent rapidement.

Lors d'une utilisation chronique à fortes doses, les propriétés vasoconstrictives de cette drogue peuvent entraîner une perforation de la cloison nasale par nécrose, ainsi que des épisodes aigus d'hypertension et des accidents coronariens, pouvant aller jusqu'à l'infarctus du myocarde. Insomnie, irritabilité, troubles psychiatriques graves, sans oublier le risque d'overdose font également partie des effets nocifs causés à long terme.

La cocaïne engendre une dépendance intense et rapide, à composante essentiellement psychique.

- Crack

Ce produit, dérivé de la cocaïne, connaît actuellement un développement considérable. Il s'agit de cocaïne base (obtenue en traitant par un alcalin du chlorhydrate de cocaïne). Fumé, le crack est absorbé par les capillaires pulmonaires presque aussi rapidement que lors d'une injection intraveineuse et les effets euphorigènes sont perceptibles au bout de 7 à 10 secondes. Les utilisateurs recherchent une stimulation brève et intense.

Les risques sont similaires à ceux observés avec la cocaïne, et la dépendance est très rapide à s'installer.

La cocaïne figure également au répertoire des polyconsommateurs de drogues. Le "speed-ball" est une combinaison de cocaïne et d'héroïne utilisée par voie intraveineuse, qui semble doubler le "flash" recherché mais atténuer les autres effets.

1.5.2. Les sédatifs

• Produits licites

- Médicaments tranquillisants, hypnotiques et anticonvulsivants

Ils sont représentés principalement par deux grandes familles chimiques, les barbituriques et les benzodiazépines.

• Les benzodiazépines, qui apparaissent aujourd'hui comme le traitement anxiolytique et hypnotique de choix, sont les psychotropes les plus prescrits.

Le plus connu des objectifs des toxicomanes qui utilisent les benzodiazépines est ce que nous appelons **autosubstitution**, c'est à dire un moyen de lutter contre le manque d'approvisionnement en drogue en palliant certains effets du manque (insomnies, angoisses). (Voir 1ère partie 2.3.4.2. : Autosubstitution). Les benzodiazépines sont aussi fréquemment utilisées lors des **tentatives de désintoxication spontanées** des usagers d'opiacés. Par ailleurs, elles peuvent être consommées consécutivement à une prise d'opiacé pour **faciliter la "redescente"**. Dans ce cas, elles sont utilisées dans un but convergeant avec leurs propriétés thérapeutiques sédatives, anxiolytiques, hypnotiques et myorelaxantes. **Consommées en même temps que les opiacés, elles potentialisent leurs effets.** De même, la **prise simultanée d'alcool et de benzodiazépines** se potentialisant, procure un état d'euphorie et une ivresse amnésiante particulière, suivies d'une somnolence. (TOUZEAU et al., 1994)

Les toxicomanes montrent une préférence pour les molécules à demi-vie courte ou moyenne : flunitrazépam (Rohypnol®), clorazépam (Tranxène®), diazépam (Valium®), clorazépam (Noctran®), oxazépam (Séresta®) et lorazépam (Témesta®).

L'association à l'alcool, notamment du flunitrazépam (Rohypnol®), génère un état de semi-conscience avec levée d'inhibition, amnésie antérograde, sensation euphorique d'invincibilité et obnubilation de la conscience, accompagnée parfois d'une agressivité incontrôlable et d'actes délictueux (FONTAA et al., 1996).

L'utilisation prolongée de benzodiazépines à posologie élevée entraîne un état de dépendance physique. Le syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement survient d'autant plus rapidement que la demi-vie du produit est courte.

Un surdosage en benzodiazépines entraîne un sommeil profond pouvant aller jusqu'au coma.

• Les barbituriques ayant une courte demi-vie ont été, et sont toujours largement abusés.

Les barbituriques ont des propriétés anticonvulsivantes, hypnotiques et sédatives. Classiquement, ils sont utilisés comme antiépileptiques, et leur utilisation comme hypnotiques devrait être abandonnée en raison de leur effet toxicomanogène et de la gravité de leur intoxication aiguë.

Comme pour les benzodiazépines, les barbituriques à demi-vie courte sont préférés des toxicomanes : sécobarbital (Immenoctal®), sécobarbital + amobarbital (Binoctal®), pentobarbital (Nembutal®). Seul le phénobarbital (Gardénal®), de demi-vie longue et ne semblant pas posséder de propriétés toxicomanogènes ne serait pas abusé. D'autres molécules barbituriques (barbital, vinylbital), renfermées en association dans Tédralan®, Sympathyl®, Viscéralgine simple®..., sont moins recherchées, mais nécessitent une certaine prudence. (HOPFINGER, 1993)

Les effets attendus sont la recherche d'un sommeil artificiellement induit, un état de bien-être avec euphorie et détente physique. Il n'est pas rare d'observer un effet paradoxal de stimulation psychomotrice, plus fréquent avec le sécobarbital (Immenoctal®). (MOLTO et al., 1995)

Les barbituriques induisent une tolérance, une dépendance physique et psychique d'installation rapide, avec syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. Un surdosage aux barbituriques entraîne: obnubilation, états confuso-oniriques, somnolence, coma avec dépression cardio-respiratoire.

- Alcool (éthanol)

Présent dans la bière, le vin, les apéritifs, les digestifs, les spiritueux, les "premix" (soda avec caféine et alcool), certaines bombes aérosol, il représente dans certaines cultures un signe de convivialité, et de ce fait, bénéficie généralement d'un à priori favorable auprès du grand public.

La **consommation d'alcool en quantité "normale"** est généralement considérée comme une démarche agréable. En raison de ses effets psychotropes, l'alcool procure détente, euphorie et convivialité. Néanmoins ces effets psychotropes s'accompagnent d'une "levée de l'inhibition" et peuvent, en fonction des circonstances, avoir des conséquences néfastes (gestes déplacés, viols...). Les répercussions psychosensorielles faisant suite à une consommation d'alcool peuvent faire l'objet de variations individuelles considérables.

La **consommation d'alcool en quantité plus importante** peut donner un état d'intoxication alcoolique aiguë, dont l'évolution est la suivante. Au début, l'individu présente une phase d'excitation psychomotrice (alcoolémie de 1 g/l environ), qui peut s'accompagner d'agressivité avec passage à l'acte. Elle peut faire place à une phase d'incoordination (alcoolémie de 2 g/l environ), caractérisée entre autres par des troubles de l'équilibre. Le dernier stade est celui du coma (alcoolémie de 3 g/l environ).

La consommation chronique d'alcool, ou alcoolisation chronique, peut entraîner de façon simultanée ou non deux types de complications :

- la dépendance à l'alcool ou alcoolisme, qui représente l'effet "drogue". L'individu ressent la nécessite impérieuse d'augmenter progressivement les doses. Les tentatives de sevrage provoquent un syndrome de manque (sueurs, tremblements, malaise général pouvant aller jusqu'au delirium tremens). Parallèlement, survient une angoisse qui témoigne d'une dépendance psychique.

- les conséquences somatiques correspondent à l'effet "toxique" de l'alcoolisation.

En diffusant au sein de la plupart des tissus du fait de sa petite taille, l'alcool peut provoquer des perturbations fonctionnelles ou des lésions anatomiques. Les atteintes sont principalement digestives (foie, pancréas), mais touchent également le système nerveux (polynévrite, convulsions...), le myocarde, les glandes endocrines (thyroïde, parathyroïde, surrénales). Des perturbations du système immunitaire et des constantes biologiques (tension artérielle, glycémie, lipidémie, uricémie) peuvent apparaître. (JOLY, 1996)

• Produits illicites

◆ Solvants volatils

Principalement utilisés par les adolescents, ils regroupent plusieurs types de produits :

- les colles, qui contiennent de l'acétone, de l'acétate d'éthyl, de l'hexane, du toluène et du benzène à l'état de traces,
- les dissolvants, les détachants, les diluants de peinture, contenant de l'acétone, du toluène, des acétates aliphatiques,
- les anesthésiques volatils (éther, trichloréthylène, protoxyde d'azote, chloroforme),
- les gaz propulseurs d'aérosols à base de fluorocarbone, etc. (TOUZEAU, 1988)

Le mode d'inhalation est varié : chiffon imprégné de solvant, solvant versé dans un sac en plastique, et inhalation de cette atmosphère confinée. Parfois la colle est chauffée avant d'être mise dans le sac afin d'obtenir un effet plus rapide.

Ces inhalations procurent un état d'euphorie, de détente, entraînent des délires, des hallucinations et une perte de la coordination des mouvements, puis un comportement agressif et irresponsable.

Les effets à moyen et long terme sont différents selon le type de solvant. On observe des atteintes cardio-vasculaires avec les solvants chlorés, des atteintes hépatiques avec les solutions de trichloréthylène, mais d'une manière générale, ils créent des troubles respiratoires, des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. Des troubles psychiatriques graves peuvent également survenir.

La tolérance est d'installation rapide, la dépendance est essentiellement psychique.

• Produits licites et illicites : les opiacés

Les opiacés forment le groupe le plus important des stupéfiants. Ils regroupent deux types de produits. D'une part, les médicaments opiacés, utilisés principalement dans le traitement de la douleur, mais qui peuvent être utilisés à des fins toxicomaniaques. Et d'autre part les produits stupéfiants comme l'opium ou l'héroïne, dont l'usage est uniquement toxicomaniaque.

L'opium, exsudat laiteux et desséché de la capsule des graines de certains pavots, fut utilisé depuis l'antiquité. Grâce au développement de la chimie analytique au 19ème siècle, la morphine fut le premier alcaloïde isolé à l'état pur à partir de l'opium. Elle tient son nom du grec "Morphée", dieu du sommeil. La découverte de l'aiguille hypodermique développa considérablement la tolérance et la dépendance engendrées par l'utilisation le l'opium par voie orale ou par inhalation. Les chimistes et pharmacologues ont alors dirigé leurs recherches vers le développement de substances dérivées de la morphine, possédant des propriétés thérapeutiques intéressantes (analgésie, activité antidiarrhéique et antitussive) mais dépourvues de la capacité d'induire tolérance et dépendance. Ainsi, aux opiacés naturels contenus dans l'opium sont venus s'ajouter les dérivés morphiniques semi-synthétiques (obtenus en modifiant la structure de la morphine) et les dérivés synthétiques (molécules nouvelles obtenues par synthèse complète). La morphine représente encore aujourd'hui l'opiacé de référence.

- Médicaments opiacés (produits licites)

a - *Classification structurale*

A partir de l'opium on extrait des **alcaloïdes naturels.** Les dérivés du phénantrène sont la morphine, la codéine et la thébaine.

Des **dérivés semi-synthétiques** sont obtenus en apportant des modifications structurales par rapport au noyau phénantrène, ce sont l'héroïne, la nalorphine, la naloxone, la naltrexone, la nalbuphine et la buprénorphine.

Les **dérivés synthétiques** appartiennent à plusieurs familles structurales qui sont :

- les dérivés du phénanthrène : codéthyline, pholcodine,
- les morphinanes et benzomorphanes : dextrométorphane, pentazocine,
- les phénylpipéridines : péthidine, fentanyl, lopéramide,
- les dérivés acycliques : dextromoramide, méthadone, propoxyphène.

(TOUZEAU, 1988) (MAGISTRETTI, 1993)

b - *Activité thérapeutique*

Les opiacés exercent trois activités thérapeutiques : l'analgésie, l'activité antitussive et antidiarrhéique. Elles s'accompagnent, à différents degrés suivant les opiacés, d'effets indésirables dont les principaux sont la dépression respiratoire, les nausées et vomissements, la constipation et le développement de tolérance et de dépendance au cours d'une administration répétée.

On peut classifier les opiacés en fonction de leur activité thérapeutique, soit quatre groupes :

- Les produits à visée antalgique

Ils appartiennent aux ***paliers 2 et 3 de l'échelle de prescription des analgésiques établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.).*** Elle se présente sous forme de trois paliers thérapeutiques de puissance croissante, le passage à un niveau supérieur étant indiqué pour un patient donné lorsque l'effet analgésique du traitement en cours s'avère insuffisant (BENOIST, 1994).

Palier 2

Palier 2a :

Il correspond aux morphinomimétiques faibles : **extrait d'opium, codéine, dihydrocodéine, dextropropoxyphène.**

Ces médicaments sont indiqués dans le traitement de douleurs d'intensité faible à moyenne qui résistent aux analgésiques du palier 1 (salicylés, paracétamol, noramidopyrine). Toutes ces spécialités sont au tableau et nécessitent donc une prescription médicale, excepté quelques spécialités contenant de la codéine à dose exonérée (20 mg par unité de prise, ou 300 mg au total).

Palier 2b :

Il correspond
- aux opiacés mixtes : **bubrénorphine et nalbuphine**
- à un agoniste-antagoniste : **pentazocine.**

Ces médicaments sont actuellement réservés aux douleurs postopératoires.

Palier 3

Il correspond aux agonistes morphiniques purs : **sulfate de morphine, chlorhydrate de morphine, péthidine, dextromoramide, oxycodone.**

Ils seront utilisés après échec des antalgiques des niveaux inférieurs, pour des douleurs intenses, la posologie devant être réévaluée régulièrement.

La morphine et ses dérivés exercent un effet antalgique en élevant le seuil de perception douloureuse et en diminuant les réactions psychoaffectives, neurovégétatives et motrices qui accompagnent la douleur.

Le choix de l'analgésique morphinique selon son indication dépend principalement de ses critères pharmacocinétiques, les propriétés pharmacologiques étant peu différentes pour la plupart de ces produits.

- Les produits antitussifs

Codéine, codéthyline, pholcodine, noscapine et dextrométorphorphane représentent l'arsenal des antitussifs opiacés.

Le réflexe de la toux est inhibé par la morphine et par les autres opiacés, par leur action inhibitrice sur le centre de la toux au niveau du bulbe rachidien. Ceci est mis à profit pour les opiacés précédemment cités, pour lesquels cette activité thérapeutique prime.

La codéine est aussi utilisée comme antalgique d'action centrale en association avec d'autres analgésiques.

- Les antidiarrhéiques

L'effet constipant de la morphine résulte d'une double action : elle augmente le tonus de la musculature lisse de tous les segments du tractus gastro-intestinal et diminue les contractions propulsives. Il en est de même pour les opiacés synthétiques comme le **lopéramide**, le **diphénoxylate**, qui ont une action sélective sur le tractus gastro-intestinal, et sont, de ce fait utilisés comme antidiarrhéiques. L'**opium** (Parégorique Lafran®, Elixir parégorique®) était autrefois largement utilisé dans cette indication.

- Les produits de substitution

Il s'agit de la **méthadone** (**Méthadone®**) et de la **buprénorphine haut dosage** (**Subutex®**).

(Voir : 1ère partie 2.3. Substitution aux opiacés)

L'ensemble des médicaments opiacés, qui ont été élaborés dans un but médical vont au fil du temps être utilisés à des fins toxicomaniaques.

c - *Analgésie*

- Les récepteurs morphiniques et peptides opioïdes endogènes

Les bases pharmacologiques des opiacés reposent sur la découverte, dans les années 70, des peptides opioïdes endogènes (POE) et de leurs récepteurs. En effet, la mise en évidence des POE (enképhalines, endorphines, et dinorphines) a permis de localiser au niveau du cerveau, de la moelle, dans le système limbique et sur les voies de la douleur, les récepteurs impliqués dans la physiologie de la douleur. Ces récepteurs apparaissent très tôt dans la vie foetale. Ils dépendent d'un code génétique et ceci pourrait permettre de comprendre la plus ou moins grande sensibilité de certains individus aux opiacés. Quatre types de récepteurs ont pu être individualisés.

Trois principaux types de récepteurs ont été définis par Martin. (TOUZEAU, 1988)

- Les récepteurs mu (μ), pour lesquels l'agoniste de référence est la morphine, seraient responsables des effets suivants : analgésie, dépression respiratoire, euphorie, sédation, myosis, hypothermie, bradycardie et dépendance physique. Deux sous-types ont été identifiés : les récepteurs mu1, médiateurs de l'effet analgésique, et les récepteurs mu2, médiateurs de la dépression respiratoire.
- Les récepteurs kappa (k), agiraient sur l'analgésie spinale, la sédation, le myosis et l'effet anorexigène.
- Les récepteurs sigma (Σ), qui sont encore mal connus, seraient à l'origine des effets suivants : dysphorie (variation de l'humeur), hallucinations, mydriase.

Plus récemment, un quatrième type de récepteurs a été défini. Il s'agit des récepteurs delta (∂), qui entraîneraient une analgésie spinale et une dépression respiratoire.

On connaît actuellement le rôle prépondérant des récepteurs mu responsables de l'analgésie centrale, de la dépression respiratoire, de la dépendance physique mais aussi de l'euphorie recherchée par les toxicomanes.

Les actions particulières de chaque opiacé découlent de l'activation d'un ou plusieurs types de récepteurs. En effet, un opiacé donné peut agir en tant qu'agoniste, antagoniste ou agoniste partiel sur chacun de ces types de récepteurs.

- Classification des analgésiques opiacés

Le récepteur mu a permis de distinguer quatre groupes de molécules opiacées ou morphinomimétiques :

- Agonistes purs

Ils se lient aux récepteurs mu et produisent un effet maximal. Ils se subdivisent en deux sous-groupes, les agonistes forts et les agonistes faibles.

- agonistes forts : morphine (Moscontin®, Skénan®), péthidine (Dolosal®), dextromoramide (Palfium®), fentanyl (Fentanyl®), méthadone (Méthadone®), LAAM (Orlaam®)

- agonistes faibles : codéine in (Dafalgan codéiné®...), dihydrocodéine (Dicodin®), dextropropoxyphène (Antalvic®...)

- Agonistes-antagonistes partiels

Pentazocine (Fortal®) et nalbuphine (Nubain®), exercent une action agoniste sur les récepteurs kappa et une action antagoniste sur les récepteurs mu. En présence d'un agoniste, ils antagonisent son activité, et lorsqu'ils sont seuls, ils exercent une action agoniste.

Buprénorphine (Temgésic®, Subutex®) et nalorphine (Nalorphine®) sont caractérisés par l'existence d'un effet plafond, en effet, ils agonisent partiellement les récepteurs mu. Contrairement aux agonistes-antagonistes, ils n'antagonisent pas les agonistes purs. Cependant, étant très intensément fixés aux récepteurs des POE, ils empêchent la fixation des agonistes purs. Ils exercent une action agoniste partielle sur les récepteurs mu et une action antagoniste sur les récepteurs kappa. La nalorphine est utilisée comme antidote des morphiniques.

- Antagonistes

Naltrexone (Nalorex®), naloxone (Narcan®), se lient aux récepteurs mais ne produisent aucun effet. Lorsqu'ils sont en présence d'un agoniste, ils antagonisent ce dernier. Ils sont utilisés comme antidotes des morphiniques. (MAGISTRETTI, 1992) (BEAUVERIE et al., 1995)

- Drogues (produits illicites)

  - Opium

Latex obtenu par scarification des capsules du pavot d'Asie, il se présente sous forme de pain-boulettes ou bâtonnets. Dissout, il peut être ingéré. Mais il est surtout inhalé dans des pipes spéciales à petit fourneau ou des pipes à eau de type narguilé. En Europe son utilisation reste anecdotique. Il est principalement consommé dans les pays d'origine, c'est à dire en Extrême-Orient.

  - Héroïne

L'héroïne (diacétylmorphine), la "reine" des drogues se présente sous la forme d'une poudre blanche, floconneuse ou pulvérulente. Elle est commercialisée sous des aspects divers et toujours fortement coupés (caféine, lactose, aspirine, bicarbonate). La grande variabilité de sa composition et de son degré de pureté sont souvent à l'origine d'accidents.

Elle peut être prisée ("sniff"), mais elle est le plus souvent injectée ("shoot"). Le consommateur dilue un peu de poudre dans de l'eau, ajoute souvent quelques gouttes de solution acide (jus de citron, vinaigre) et chauffe l'ensemble pour faciliter la dissolution. La préparation ainsi obtenue est injectée dans une veine (bras, jambe, cheville, pied, base du cou...). Tous les abords sont utilisés de façon à masquer au maximum les traces des injections.

La tolérance et la dépendance à l'héroïne s'installent rapidement et peuvent se développer après une injection unique, du moins sur le plan psychique. Il faut en fait entre 5 et 10 administrations pour créer un besoin véritable.

- Médicaments opiacés et drogues : effets recherchés et dépendance

L'usage des médicaments opiacés est légal lorsqu'il est purement médical, mais bon nombre d'entre eux sont utilisés de façon abusive, dans un but toxicomanogène. Malgré les législations différentes correspondant à chacun de ces deux types de produits (médicament ou drogue), les effets recherchés par les toxicomanes sont similaires. En effet, ce groupe de produits est homogène au plan pharmacologique et les effets produits dépendent surtout de la voie d'utilisation.

Tous les agonistes morphiniques peuvent être injectés dans un but toxicomanogène. Toutefois, certains produits sont plus fréquemment utilisés : morphine, péthidine, dextromoramide, pentazocine, nalbuphine, buprénorphine et méthadone. A ces médicaments s'ajoute évidemment l'héroïne.

Lors de l'injection d'héroïne chez un sujet qui n'est pas encore dépendant sur le plan psychopharmacologique, l'effet "récompense" est ressenti comme bénéfique. L'injection procure une sensation violente ou "flash". C'est une réaction brutale, intense avec sensation de bien-être et d'euphorie. Le "flash" est suivi d'un état de relaxation et de détente, avec inhibition psychomotrice et replis sur soi. Dans cet état de demi-conscience, l'individu se sent au chaud dans une sorte de cocon protecteur qui ne laisse pénétrer que les sensations agréables. Cette impression de planer dure de deux à six heures. Avec la survenue de l'accoutumance, le plaisir intense du "flash" s'estompe, les doses et la fréquence des injections doivent être augmentées afin de calmer la douleur physique et morale. La dépendance physique s'installe.

Le "flash" recherché par le toxicomane correspond sur le plan pharmacocinétique à une variation rapide de concentration, augmentant les effets pharmacologiques de la drogue. Lorsqu'une dose donnée de drogue est ingérée, l'effet produit est beaucoup moins important que celui provoqué par l'injection d'une dose identique de ce même produit. Cette différence d'intensité s'explique par l'existence d'un effet de premier passage hépatique où une grande partie de la dose ingérée, passant dans la circulation, est dégradée par le foie par hydrolyse et conjugaison. Ce phénomène n'a pas lieu par voie intraveineuse.

Lors de prise orale (dextromoramide, buprénorphine...) **ou d'inhalation** (héroïne, opium), les effets recherchés sont identiques à ceux décrits ci-dessus, à l'exception du "flash" qui est absent. Les opiacés procurent bien-être physique, détente psychique et euphorie. (FALLET, 1996) (MOLTO et al., 1995) (TOUZEAU, 1988)

Enfin, les agonistes opioïdes faibles (codéine et dérivés, dihydrocodéine, dextropropoxyphène) sont également utilisés de façon abusive par les toxicomanes. Ils sont généralement **ingérés**, mais peuvent aussi être **injectés après broyage et dissolution**. L'utilisation de ces produits permet de calmer un état de manque, lorsque l'approvisionnement en drogue (héroïne, ou autre) est difficile. (Voir : 1ère partie 2.3.4.2. Autosubstitution)

- Pharmacodépendance aux opiacés

La plupart des données sur la tolérance et la dépendance des opiacés concernent la morphine, mais elles permettent de dégager les notions générales valables pour les autres morphiniques. On parlera souvent de **dépendance et de tolérance de type morphine**, qui correspondent également aux autres substances du groupe des opiacés : l'opium, certains de ses alcaloïdes dont la morphine, les dérivés semi-synthétiques comme l'héroïne, les morphiniques de synthèse comme la méthadone, le dextromoramide...

La dépendance aux opiacés se caractérise par une forte dépendance psychique, une tolérance qui peut être très marquée et une dépendance physique précoce.

La **tolérance** aux opiacés est hétérogène, en d'autres termes, elle ne se développe pas avec la même intensité à l'égard de toutes les actions des opiacés. Elle est caractérisée par la diminution de la durée et de l'intensité des propriétés analgésiantes, euphorisantes et sédatives (propriétés résultant de l'effet dépresseur central) et par une forte élévation de la dose létale des opiacés. La létalité est conditionnée par la dépression respiratoire. Par ailleurs la tolérance est moins marquée pour les effets psychomoteurs (bradycardie, motricité digestive ...).

La tolérance de développe différemment selon le mode et le rythme d'administration, ainsi que les doses utilisées. Elle est favorisée par des doses suffisamment fortes, administrées à intervalles fréquents. De plus, l'administration par une voie permettant une libération progressive des opiacés dans la circulation sanguine (voie orale, sous-cutanée) sans effet "pic", induit moins de tolérance que l'administration par voie intraveineuse qui entraîne un effet "pic", responsable du "flash" recherché par les utilisateurs.

La **dépendance physique** se traduit au sevrage par l'apparition d'effets rebonds, il s'agit du syndrome de sevrage ou d'abstinence. La plupart des symptômes correspond à une activité accrue du système nerveux sympathique. Les plus caractéristiques sont : les symptômes nerveux (anxiété, agitation, insomnie), les douleurs musculaires et articulaires, les symptômes cardio-vasculaires et respiratoires (tachycardie, hypertension, hyperpnée), les signes digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée), la mydriase, l'augmentation des sécrétions lacrymales et nasales et les alternances de bouffées de chaleur et de frissons avec piloréaction. Les premières manifestations apparaissent 8 à 12 heures après la dernière dose, elles atteignent leur maximum entre 36 et 48 heures et sont très diminuées à partir du 4ème jour. Ces symptômes dépendent également du contexte d'utilisation du produit et des conditions de sevrage. La morphine utilisée dans un but analgésique n'induit pas chez les patients de syndrome de sevrage à l'arrêt progressif du traitement. Le syndrome de sevrage sera d'autant plus marqué que la durée de vie du produit est courte, et que la répétition des prises est importante.

Les syndromes de sevrage observés avec les différents morphiniques de synthèse sont quantitativement semblables à celui de la morphine mais d'intensité et de durée d'évolution variables.

La **dépendance psychique** de type morphine est très marquée. Les toxicomanes recherchent dans la voie intraveineuse le "flash" qui correspond à une sensation rapide et intense de chaleur et d'euphorie. Au niveau neurobiologique, l'autoadministration d'opiacés dépend de deux systèmes distincts de neurotransmission. L'initiation et la rechute du comportement dépendraient du système dopaminergique, alors que la pérennisation de ce comportement relèverait du système opioïde. (BEAUVERIE et al., 1995) (GAVEND et al., 1988)

1.5.3. Les hallucinogènes

• Produits licites

- Médicaments anti-parkinsoniens

Le trihexyphénidyle (Artane®), par son action anticholinergique centrale et périphérique est indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson, mais aussi comme réducteur des troubles extra pyramidaux provoqués par les neuroleptiques.

Lors de détournement, il s'agit souvent d'une toxicomanie de substitution entrant dans le cadre d'une polytoxicomanie aux opiacés. L'intoxication aiguë à ces substances provoque un état modifié de conscience, associé à des troubles psychosensoriels. En effet, à dose élevée, l'Artane® a une action stimulante et euphorisante, potentialisée par une prise simultanée d'alcool. Pendant et après cette phase euphorique, les sujets présentent une période confusionnelle vraie, accompagnée parfois d'hallucinations (FONTAA et al., 1996). Lors de surdosages, apparaissent comme avec l'atropine, des troubles confusionnels pouvant aller jusqu'au délire (DERHRE et al., 1996).

Les autres médicaments anticholinergiques sont beaucoup moins abusés (Akineton®, Lepticur®).

• Produits illicites

- Anticholinergiques

Les alcaloïdes de certaines solanacées, belladone (Atropa belladonna), datura (Datura stramonium) et jusquiame noire (Hyoscyamus niger), utilisées en infusion peuvent induire des épisodes hallucinatoires et des délires.

La dépendance est principalement psychique, mais les effets secondaires sont des risques de confusion mentale, et d'accidents psychiatriques chez les plus fragiles.

Le datura, antérieurement utilisé en thérapeutique pour ses propriétés antispasmodiques atropiniques, notamment dans le traitement des crises d'asthme, a été retiré du marché en 1992 du fait d'une trop grande déviation dans un but toxicomaniaque. (HOPFINGER, 1993)

- Cannabis

Le cannabis, ou chanvre indien (Cannabis sativa) est une plante originaire d'Asie centrale. Dans les pays tempérés, le chanvre fournit des fibres textiles, et dans les pays chauds, il sécrète au niveau des feuilles et des sommités fleuries une résine aux propriétés psychotropes : le THC (tétrahydrocannabinol). Présent en plus ou moins grande concentration suivant le produit, il est responsable des effets illusogènes.

Le cannabis est commercialisé de part le monde sous trois formes. La résine (latex provenant des fleurs femelles, commercialisée sous forme de plaques ou de bâtonnets), porte des noms différents suivant les pays : shit en Occident, charas en Asie, haschisch ou chira au Proche-Orient et en Afrique du Nord. L'herbe (feuilles et sommités fleuries du chanvre) est nommée : bangh ou gandja en Inde, marijuana en Amérique du Nord, herbe ou marie jeanne en France, kif en Afrique du Nord. Enfin, le haschisch liquide, distillat concentré huileux, peut être absorbé ou injecté par voie veineuse.

La marijuana est habituellement fumée en cigarettes. Pour cela elle est mélangée à du tabac blond après avoir été chauffée et pulvérisée. Quant au haschisch, il suffit de déposer de petit morceaux sur le feu d'une cigarette et d'en inhaler la fumée qui se dégage. Le principe consiste à conserver autant que possible dans les poumons la fumée inhalée afin d'accroître l'absorption de la substance par l'organisme. Les effets suivent l'inhalation et durent environ trois heures.

La consommation de cannabis entraîne à court terme des manifestations ébrieuses : sensation de bien-être, de détente, euphorie et désinhibition, distorsion sensorielle, jugement et mémoire altérés. Sur le plan physique, apparaît une hyperhémie conjonctivale, une sécheresse de la bouche, une tachycardie qui augmente avec le taux de THC. Les effets à long terme, qui sont les signes d'une intoxication chronique, sont proches d'un processus schizophrénique déficitaire avec des modifications durables du comportement, une perte de mémoire et un désintérêt pour tout ce qui concerne la vie sociale, scolaire et familiale. Les complications physiques existent aussi. On note des effets néfastes sur l'appareil cardiovasculaire (tachycardie, hypotension orthostatique) et respiratoire (bronchodillatation, crises d'asthme, bronchites et cancers bronchopulmonaires).

La dépendance est essentiellement psychique et une tolérance existe.

En général, l'usage modéré de marijuana ne mène pas à la consommation de drogues fortes, sauf dans quelques cas où la personnalité du sujet s'y prête déjà. Le risque d'escalade vers les drogues dures (opiacés) concerne entre 5 et 10 % des sujets selon les auteurs. (FALLET, 1996)

- L S D 25

Le L S D 25 (diéthylamine de l'acide lysergique) est l'hallucinogène le plus utilisé en France. C'est un dérivé de synthèse d'un alcaloïde de l'ergot de seigle. C'est un liquide incolore et inodore, généralement imbibé sur un petit carré de buvard ou de papier. Ingéré à très faibles doses, il provoque des phénomènes hallucinatoires recherchés par le consommateur sous le nom de "trip" ("voyage"). Les effets sur le plan psychique commencent par une euphorie, une perte de la mémoire. Les hallucinations, distorsions et illusions sensorielles surviennent ensuite. Le retour à la normale laisse le sujet dans un état d'hébétude intense. Ce produit ne donne pas lieu à une accoutumance, ni à une dépendance physique. Par contre, on observe une dépendance psychique.

- Champignons hallucinogènes

Les Psilocybes, ou "champignons "sacrés", poussent sous tous les climats. La psilocybine qu'ils renferment génère différentes distorsions temporelles et visuelles, et suscite des réactions affectives anormales. Ils sont consommés en infusion. (FONTAA et al., 1996)

- P C P

La P C P (phénylcyclidine), encore appellée "poussière d'ange", elle est largement utilisée aux Etats-Unis et rarement en France. Elle provoque des modifications perceptives et esthétiques accompagnées d'un sentiment d'apathie et de vide durant environ 6 heures (FONTAA al., 1996). Son absorption peut provoquer des alternances de somnolence et d'angoisse, des accès de "rage" incontrôlables avec passage à l'acte auto ou hétéroagressif, allant parfois jusqu'à des automutilations ou des homicides. L'intoxication chronique détermine une sorte de schizophrénie. Quant à l'intoxication aiguë, la P C P peut entraîner un coma avec des convulsions représentant un risque vital. La P C P est soit absorbée, inhalée avec du tabac ou de la marijuana ou injectée par voie veineuse. Il y a chez l'homme une tolérance aux effets et une dépendance psychologique marquée. (TOUZEAU, 1988)

Ces trois produits (L S D 25, Champignons et P C P) peuvent entraîner des troubles somatiques sans gravité : états nauséeux, ébrieux, tachycardie et sudation. A l'inverse, les troubles psychiques peuvent revêtir un caractère de gravité. Ils sont dus à de "mauvais voyages" ("bad trips"), qui se manifestent par un sentiment d'étrangeté ou de dépersonnalisation, vécus avec une angoisse et une agitation extrême, une désorientation temporospatiale, des hallucinations terrifiantes, des réactions de panique avec agressivité, des passages à l'acte suicidaire, des tentatives d'automutilation. De plus, lors d'une intoxication chronique, il existe une possibilité de rémanence ("flash back") où le sujet vit une nouvelle expérience sans prise d'hallucinogène. (MOLTO et al., 1995)

1.6. Toxicomanie : les risques

1.6.1. Les complications psychiatriques

- Le **trouble de l'humeur** est la complication psychiatrique la plus fréquente chez les toxicomanes. La gravité du trouble varie depuis le trouble anxiodépressif bref jusqu'à l'état dépressif majeur avec fort risque suicidaire. Certains toxicomanes ont réalisé un compromis existentiel avec la drogue qui leur permet de combler un malaise personnel dans le cas d'épisodes dépressifs récurrents, de pathologies anxieuses chroniques, etc. D'autre part, la gestion de la dépendance avec le recours à différentes substances psychoactives et à l'alcool amène des complications anxieuses et dépressives (dépendance supplémentaire aux psychotropes ou aux psychostimulants, aggravation d'une pathologie anxieuse, etc.).

La décompensation peut survenir au début de la toxicomanie, à l'occasion de difficultés existentielles vécues par les toxicomanes, et qu'ils ont du mal à surmonter, par défaut de mentalisation du fait de leur mode de vie peu stable où alternent les phases d'euphorie et les phases de manque, dans un contexte de précarité. Par ailleurs, quitter la toxicomanie génère un ensemble de deuils à effectuer qui s'accompagnent de troubles de l'humeur et se compliquent parfois de pathologies dépressives graves. En effet, l'abstinence, si elle n'est pas ou mal préparée, peut précipiter ces patients vers le développement de pathologies psychiatriques sévères, ou vers une reprise de l'addiction.

- Dans le cadre de la toxicomanie, les **états psychotiques** peuvent être la cause ou la conséquence de la conduite d'addiction. Ils sont parfois déclenchés par la prise de stupéfiants. Des réactions paranoïaques avec agitation psychomotrice, impulsivité, stéréotypies surviennent parfois lors de consommation de cocaïne et ses dérivés, et des autres psychostimulants (amphétamines...). Ces états peuvent aussi se révéler à l'arrêt de l'intoxication (sevrage ou traitement de substitution). Dans ce cas, le pronostic de la toxicomanie dépend essentiellement de la nature du trouble psychotique résiduel associé. Le recours au stupéfiant peut alors être motivé par son effet anxiolytique, euphorisant, avec une volonté autothérapeutique.

- Le **syndrome amotivationnel** survient quelques jours à quelques semaines après l'arrêt de la substance psychoactive. Il comporte un désintérêt affectif, intellectuel et de la vie relationnelle, une asthénie physique et psychique, parfois un tristesse de l'humeur, sans dépression vraie, ce qui de différencie du syndrome dépressif. FONTAA estime qu'il pourrait constituer une "séquelle neurobiologique" de l'intoxication.

- Les **troubles du sommeil**, portent sur la qualité, la quantité et l'horaire du sommeil. Ils sont très fréquemment retrouvés chez les toxicomanes, au cours ou au décours de leur intoxication.

- La **confusion mentale** regroupe un ensemble de symptômes, pouvant varier en intensité et dans le temps : désorientation temporo-spatiale avec agitation anxieuse, obnubilation de la conscience avec amnésie antérograde, parfois des épisodes hallucinatoires. Elle est également assez fréquente chez les polytoxicomanes intraveineux. Elle traduit toujours une souffrance cérébrale.

Différentes manifestations peuvent survenir lors de l'association d'une substance psychoactive à l'alcool : elles sont recherchées par les toxicomanes (recherche d'un état de conscience modifié avec le Rohypnol®+ alcool, auquel peut s'additionner des troubles psychosensoriels, lors de l'association Artane® + alcool). (FONTAA et al., 1996)

1.6.2. Les complications somatiques

1.6.2.1. Les infections virales

Les consommateurs de drogue par voie intraveineuse, compte tenu des conditions d'injections, du caractère pluriquotidien de celles-ci et du partage de la seringue ou du matériel d'injection, sont particulièrement exposés à la transmission du VIH et des maladies transmissibles par voie parentérale.

L'évaluation du statut sérologique des toxicomanes est délicate. En effet, elle est pratiquée essentiellement en milieu hospitalier et dans les centres de soins aux toxicomanes, c'est à dire chez des toxicomanes qui peuvent être amenés à consulter pour des pathologies associées au VIH et aux hépatites. Ceci implique une sur-représentation des sujets séropositifs en milieu hospitalier. **Environ 30 % des toxicomanes par voie intraveineuse seraient séropositifs au VIH**. Depuis 1991, une forte baisse des taux de séropositivité au VIH se dessine chez les toxicomanes, probablement due à la diminution du partage des seringues.

L'autre préoccupation vis-à-vis des toxicomanes réside dans les atteintes hépatiques, dues aux **virus de l'hépatite B et C**. 40 à plus de 60 % des toxicomanes présenteraient une atteinte hépatique.

Les accidents aigus surviennent rarement (hépatite fulgurante), par contre, le passage à la chronicité estimé à 60 % pour l'hépatite C et 10 % pour l'hépatite B, est de mauvais pronostic (cirrhose, cancer du foie). On estime à plus de 50 % les toxicomanes atteints par l'hépatite B et à 70 % ceux ayant contracté l'hépatite C. (OFDT, 1996) (AFCHAIN et al., 1996)

1.6.2.2. Les complications liées aux injections

- **La fièvre**

Au cours ou au décours d'une injection intraveineuse, peut survenir un syndrome d'allure infectieuse, qui regroupe des pics fébriles avec frissons, tremblements généralisés, malaise général, pâleur et marbrures, tableau qui doit toujours faire évoquer une bactériémie.

Lorsque l'épisode fébrile est bref et de résolution spontanée, il s'agit selon l'appellation des toxicomanes de la "poussière". Cette réaction fébrile, aspécifique est probablement due à une bactériémie, et à des agents irritants pour l'organisme comme les produits de coupage (lactose, farine...), ou les fibres du coton utilisé comme filtre. Les toxicomanes conservent les filtres ayant déjà servi, et lors de manque d'approvisionnement en drogue, ils extraient de ces cotons usagés les restants de drogue pour les utiliser. (BALDWIN et al., 1995) (FONTAA et al., 1996)

Toutefois il ne faut pas passer à côté d'infections bactériennes. De plus, l'effet analgésiant de la drogue ou des médicaments risque toujours de masquer une infection profonde.

- **Les complications infectieuses**

Les complications infectieuses sont dues à la pratique d'injections intraveineuses ou sous-cutanées non stériles, entraînant des infections, qui représentent la première cause de consultation en urgence des toxicomanes.

Au premier rang des complications infectieuses on trouve les infections cutanées, liées principalement au matériel d'injection non stérile, à la non désinfection de la peau, à la pratique du léchage de l'aiguille avant l'injection, à l'utilisation du jus de citron. Les germes les plus fréquemment impliqués par ordre décroissant sont : les bacilles Gram positif (Staphylocoques, Streptocoques), les bacilles Gram négatif (Pseudomonas, Serratia, Protéus...), le Candida albicans. Elles se manifestent par des abcès au point d'injection souvent compliqués de thrombophlébites, d'abcès géants, de cellulites...

Les mêmes germes sont aussi responsables d'endocardites, qui peuvent être subaiguës ou fulminantes. On peut voir également des embols septiques au niveau du rein (glomérulonéphrite nécrosante) et au niveau pulmonaire (embolies), des atteintes otéo-articulaires (arthrite, ostéomyélite...), des veinites, des lésions oculaires, des caries dentaires multiples, des septicémies à staphylocoques, ou polymicrobiennes, au VIH avec ses infections opportunistes, candidose disséminée, etc. L'énumération des lésions locales ou disséminées serait fastidieuse et non exhaustive. (AFCHAIN et al., 1996) (CARPENTIER, 1994)

1.6.2.3. Les complications aiguës liées aux produits

Les intoxications aiguës peuvent être difficiles à gérer, surtout lorsqu'il s'agit de polyconsommations (médicaments, alcool...). Dans ce cas, le médecin devra identifier les différents produits en cause et adopter une stratégie thérapeutique adaptée. Dans cette partie, nous aborderons successivement deux cas d'intoxication aiguë par consommation excessive d'un seul produit à la fois, l'héroïne et la cocaïne.

- **Surdose à l'héroïne**

Le surdosage ou overdose chez le consommateur survient généralement lors d'injection intraveineuse. L'injection sous-cutanée, l'ingestion ou l'inhalation n'engendrant qu'exceptionnellement ce type d'accident. (Cependant des overdoses surviennent au décours d'ingestions du produit chez les dealers, au moment d'une arrestation, et chez les trafiquants internationaux qui transportent la marchandise dissimulée dans des ovules introduits dans la cavité rectale ou vaginale, chez la femme.) Chez les toxicomanes, les overdoses peuvent survenir de façon tout à fait inattendue, avec une héroïne de bonne qualité (peu ou pas coupée), mais elles ont souvent lieu après une longue période d'abstinence, notamment une sortie de prison ou après un sevrage, alors que l'organisme n'a plus le même niveau de tolérance au produit.

Les principaux signes cliniques apparaissent en moins de 2 heures (pour mémoire, plus de 6 heures pour la méthadone). Ce sont :

- des troubles de la conscience (de la sédation extrême au coma),
- un myosis serré en tête d'épingle, qui est inconstant en cas de consommation concomitante de produits mydriatiques comme les hallucinogènes (L S D, mescaline) ou les stimulants (amphétamines, ecstasy, cocaïne),
- une dépression respiratoire avec bradypnée.

Le traitement vise à corriger la dépression respiratoire, soit par un traitement antagoniste (naloxone Narcan®) si la voie intraveineuse est possible, soit par traitement symptomatique de la dépression respiratoire et du coma par ventilation contrôlée après intubation trachéale, puisque la naloxone uitlisée en sous-cutanée ou intramusculaire n'agit pas immédiatement. La courte durée d'action de la naloxone (30 à 45 minutes), imposera de renouveler les injections (maximum 3 ampoules de 0,4 mg), afin d'éviter un risque de réapparition du coma. D'autre part l'injection massive de naloxone expose au risque de réveil brutal avec agitation et refus d'hospitalisation.

- **Intoxication aiguë par la cocaïne**

L'injection intraveineuse, l'inhalation ou l'ingestion de cocaïne peut provoquer une intoxication aiguë chez les consommateurs. (L'ingestion du produit par les dealers est fréquente, de même que le transport in corpore de grandes quantités de cocaïne conditionnée en boulettes et avalées lors de convoyages internationaux.)

Les principales manifestations d'une intoxication aiguë à la cocaïne sont celles d'un syndrome adrénergique intense, avec des signes cardiovasculaires : hypertension artérielle, tachycardie, angor spastique, infarctus du myocarde, arythmies ventriculaires, défaillance cardiaque, auxquels peuvent s'ajouter une mydriase ainsi qu'un tableau psychiatrique avec agitation intense, tremblements, hallucinations, désorientation, délire paranoïaque.

Le traitement est symptomatique car il n'exitste pas d'antidote. En ce qui concerne les troubles cardiovasculaires, il convient de faire une injection d'alpha et bêtabloquants (labétalol Trandate®) en première intention, ou de bêtabloquant (propanolol Avlocardyl®), ou de calcium-bloquant (nicardipine Loxen®, nifédipine Adalate®). Devant un état d'agitation aiguë, on pratique l'injection d'un neuroleptique puissant (Haldol®, Droleptan®). Le transport en vue d'une hospitalisation en milieu psychiatrique doit se faire sous surveillance cardiovasculaire (SMUR).

(AFCHAIN et al., 1996) (BARRIOT et al., 1993)

2 - PRISE EN CHARGE MEDICALE DES TOXICOMANES

2.1. Structures de prise en charge des toxicomanes

2.1.1. Institutions sanitaires et sociales

Le dispositif spécialisé de soins aux toxicomanes a été mis en place par la loi du 31 décembre 1970, qui garantit l'anonymat et la gratuité des soins.

Il comprend deux grands types de structures :

• **Les services à bas seuil** : "boutiques", dispensaires de vie, centres médico-sociaux. Ils apportent une aide à la vie quotidienne (information, échange de seringues, hygiène...). De plus, ils permettent un contact avec les toxicomanes les plus marginalisés qui ne fréquentent pas le réseau de soins, et peuvent servir de point de départ du dispositif de soins.

• **Les centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST)**, visent eux, à prendre en charge les problèmes de dépendance. Plusieurs types de structures existent :

- des CSST en ambulatoire assurent une prise en charge globale (suivi médical, psychologique, social et éducatif). Ils peuvent d'une part réaliser des sevrages en ambulatoire, ou accompagner les patients en cours de sevrage à l'hôpital, et d'autre part initier la prescription de méthadone.
- des CSST avec hébergement collectif accueillent les toxicomanes après le sevrage et travaillent à leur consolidation psychologique ainsi qu'à leur réinsertion sociale et professionnelle.
- des CSST avec ou sans hébergement gèrent des permanences d'accueil, des hébergements d'urgence, et des réseaux d'appartements thérapeutiques et de familles d'accueil.
- des CSST interviennent en milieu carcéral. Ils assurent une prise en charge médico-sociale globale des détenus et les aident à préparer leur sortie.

L'ensemble de ce dispositif est financé par l'Etat, en application de la loi du 31 décembre 1970. D'autres structures existent, dont les financements sont divers (Conseils généraux, municipalités, dons privés...). (OFDT, 1996)

2.1.2. Prise en charge par les généralistes

La prise en charge des toxicomanes en médecine de ville suscite des résistances parfois fortes de la part des médecins généralistes, qui mettent en avant une formation parfois insuffisante face à cette pathologie et les problèmes de "cohabitation" difficile entre leur clientèle et les toxicomanes. Pourtant les pratiques médicales ont toujours su évoluer en fonction des mutations sociales.

Le médecin généraliste est perçu comme étant disponible, à l'écoute des patients, qui viennent chercher de l'aide dans leur quartier ou dans leur ville. De plus, en tant que "médecin de famille", il perçoit le toxicomane comme un des membres de la famille. Cette approche permet également au toxicomane de prendre en compte sa place en dehors de sa consommation. (BASTRENTA, 1995)

Les résultats de deux enquêtes similaires réalisées auprès d'un échantillon de médecins généralistes exerçant dans quatre régions à forte densité de toxicomanes (Île-de-France, Provence-Alpes Côte d'Azur, Nord Pas-de-Calais et Rhône-Alpes) à trois ans d'intervalle, met en évidence **l'évolution dans la prise en charge des toxicomanes entre 1992 et 1995**. A côté d'une baisse apparente de fréquentation (nombre moyen de toxicomanes vus dans l'année : 9,4 en 1992 et 5,2 en 1995), apparaît une fidélisation de la clientèle (en 1995, deux tiers des médecins interrogés reçoivent des toxicomanes réguliers, contre un tiers en 1992). De plus, la part des médecins qui ont un avis favorable concernant les produits de substitution est passée de 23 % en 1992 à 53 % en 1995. Enfin, on peut signaler une amélioration des relations entre les médecins généralistes et les institutions ou les spécialistes auxquels ils adressent éventuellement leurs patients toxicomanes (psychiatre, centre de soins spécialisés, hôpital). (OFDT, 1996)

Ce dernier point met en lumière le fait que, malgré la pluridisciplinarité de ses compétences, le médecin généraliste doit savoir passer la main à un spécialiste lors d'une situation complexe, doit s'entourer d'autres confrères afin de confronter des compétences et des expériences, et de bénéficier d'un soutien indispensable au travail de longue haleine que constitue la prise en charge d'un toxicomane. D'où l'importance de travail au sein d'un réseau de coordination et d'entraide.

2.2. Sevrage des opiacés

Devant tout sevrage, il faut garder à l'esprit la possibilité d'une polytoxicomanie, qui nécessitera un traitement adapté à chaque type de produit consommé (opiacé, benzodiazépine...). Nous intéresserons ici uniquement au sevrage des opiacés.

2.2.1. Les principes

A l'arrêt d'une prise prolongée d'opiacés, la dépendance se traduit par des effets rebonds. Réaliser un sevrage consiste à **stopper plus ou moins brutalement la consommation d'une drogue et à calmer les manifestations physiques du syndrome de manque** par différentes thérapeutiques. L'intensité des symptômes du sevrage croît avec la répétition des prises, la courte durée de vie des produits et varie en fonction du contexte d'utilisation et des conditions de sevrage. Les opiacés utilisés en dehors de toute indication thérapeutique induisent très rapidement une dépendance physique et en conséquence un syndrome de sevrage intense.

2.2.2. Le sevrage, pour qui ?

Deux situations nécessitent le passage par le sevrage. Il s'agit d'une part de **l'arrêt d'une toxicomanie aux opiacés**, et d'autre part de **l'arrêt d'un traitement substitutif par un agoniste opiacé**, qu'il s'agisse d'une autosubstitution (codéine) ou d'une substitution médicalisée (Méthadone®, Subutex®).

2.2.3. Les bases du sevrage

Le fait de débuter un sevrage relève d'une décision importante, qui doit s'inscrire dans un projet personnel de la part du patient. Plusieurs consultations sont nécessaires pour permettre au médecin d'établir un bilan de faisabilité. Il s'agit d'évaluer la nature du produit, la consommation quotidienne (en grammes), le mode d'administration, l'ancienneté de la toxicomanie, le résultat éventuel de sevrages antérieurs. Aussi, il est capital de mesurer les motivations réelles du patient pour un sevrage, dont la qualité sera proportionnelle à la solidité de la démarche. Un des moyens pour y parvenir consiste à différer la demande de sevrage à une date ultérieure convenue avec le

patient, car un sevrage décidé en urgence conduit rarement à un succès. Au vu des informations recueillies, le projet de soin élaboré constitue un contrat, qui sera proposé au patient. Il s'agit de lui exposer le déroulement de la cure, sa durée, le suivi ultérieur... Le langage doit être clair, voire cru et le médecin doit faire preuve de rigueur. En effet, il s'agit d'un véritable contrat engageant les deux parties, et souvent un travail de longue haleine (deux ou trois ans, voire plus). **Le contrat de soin, adapté aux particularités du patient, constituera une véritable stratégie thérapeutique qui tiendra compte autant de la dépendance physique que de la dépendance psychologique.**

Le toxicodépendant est en manque de repères, il doit rencontrer quelqu'un qui n'en manque pas. De plus le toxicomane est fasciné par les médicaments, il en a l'expérience et les connaît très bien. Il devra accepter le compromis d'une prescription minimale. Enfin, il est habitué, la plupart du temps, à l'usage intraveineux. C'est pourquoi la prescription devra se limiter à des traitements par voie orale, afin de rompre avec cette habitude d'injections.

2.2.4. Les protocoles

2.2.4.1. Sevrage de l'héroïne

Malgré les différents protocoles de sevrage, une constante existe. Il s'agit de procéder à **un arrêt brutal de la prise du produit incriminé**, ce qui a le mérite de suspendre définitivement l'intoxication, mais expose le patient aux souffrances de la privation. Ainsi, sauf pour les sevrages aux barbituriques (qui imposent une réduction progressive sous contrôle électroencéphalographique), la diminution progressive des toxiques, qui constituait un véritable supplice pour le toxicomane a été abandonnée. L'hospitalisation, avec la rupture de contact avec l'entourage et les fournisseurs permet d'éviter bien des échecs. Elle est souvent préférée au sevrage ambulatoire, qui nécessite de s'entourer de garanties nécessaires à la réussite.

Plusieurs protocoles sont employés :

- **Mise à profit de la tolérance croisée des opiacés**

Cette approche, basée sur la tolérance croisée des opiacés, consiste à remplacer un opiacé de courte demi-vie, l'héroïne, par un agoniste opiacé à demi-vie longue, la méthadone. La posologie initiale est de 40 mg / j (dose nécessaire et suffisante pour bloquer les syndromes de manque physiques), en deux prises. La posologie est ensuite progressivement diminuée par palier de 5 mg sur 20 jours environ. Cette indication est hors AMM. (O'BRIEN, 1996) (BEAUVERIE et al., 1995)

- **Traitement symptomatique**

Il permet de calmer les manifestations physiques du syndrome de sevrage.

- Clonidine

De nombreux signes du syndrome de manque aux opiacés (nausées, vomissements, crampes, sudation, tachycardie, hypertension) sont dus à l'hypernoaradrénergie résultant de l'arrêt de l'inhibition réalisée par les opiacés sur le locus ceruleus durant le syndrome d'abstinence. La clonidine, qui est un alpha 2 stimulant noradrénergique présynaptique, diminue la neurotransmission adrénergique au niveau du locus ceruleus. En agissant par l'intermédiaire de récepteurs distincts, et également par des mécanismes cellulaires qui imitent les effets des opiacés, elle freine cette hyperactivité noradrénergique. Ainsi, la clonidine diminue la plupart des symptômes du syndrome d'abstinence aux opiacés. Toutefois, elle ne permet pas de réduire les douleurs généralisées ni de lutter contre la pulsion à prendre de drogue.

La clonidine (Catapressan®, Estulic®) est utilisée classiquement dans le traitement de l'hypertension artérielle. Le sevrage par la clonidine, qui est une utilisation hors AMM, est effectué si possible en milieu hospitalier. En effet, il nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle, du fait de l'hypotension provoquée, et également du fait des effets sédatifs. La posologie initiale est généralement d'un demi comprimé toutes les 2 à 3 heures (environ 0,6 mg / j), en fonction de la tension artérielle et des symptômes de manque. Elle sera diminuée progressivement à partir du 4ème jour, pour être stoppée vers le 10ème jour de traitement. A cette dose, la clonidine est sédative, il n'est donc pas nécessaire d'associer un anxiolytique ou un sédatif. (O'BRIEN, 1996) (MOLTO et al., 1995) (BEAUVERIE et al., 1995)

- Lofexidine

La lofexidine est une molécule proche de la clonidine. Cependant elle présente une plus forte affinité pour un sous-type de récepteurs alpha 2, et bloque ainsi l'hyperactivité noradrénergique sans provoquer l'hypotension qui limite l'utilité de la clonidine. Ce médicament n'est pas encore disponible aux Etats-Unis. (O'BRIEN, 1996)

- Naltrexone

L'utilisation d'un antagoniste (naltrexone Nalorex®) a été largement étudiée. Cet antagoniste de longue durée d'action et actif par voie orale, donné à raison de trois fois par semaine (100 à 150 mg / j), permet de bloquer l'action des opiacés autoconsommés, et peut éventuellement supprimer l'habitude de consommer de la drogue. (HOLLISTER, 1989)

- Protocoles rapides

Récemment, ont vu le jour des protocoles de sevrage en 48 heures associant à la naloxone (Narcan®), soit un barbiturique anesthésique (méthohexital Brietal®) soit une benzodiazépine hypnotique à durée de vie courte (midazolam Hypnovel®). Il s'est avéré que la première association demandait une surveillance médicale stricte, et que la seconde, présentait une meilleure sécurité d'emploi en raison de l'existence d'antidote spécifique des benzodiazépines (flumazénil Anexate®). (BEAUVERIE et al., 1995)

- Traitements associés

Lors du sevrage, durant lequel le patient est hospitalisé sous surveillance médicale et psychiatrique, les traitements les plus fréquemment utilisés en association sont :

- les anxiolytiques de la famille des benzodiazépines (lorazepam Témesta®, prazépam Lysanxia® ...).
- les neuroleptiques sédatifs (lévomépromazine Nozinan®, cyamémazine Tercian®),
- les antispasmodiques (phlorogucinol Spasfon®).

Il convient d'éviter d'employer des psychotropes suspectés ou connus pour leur potentiel toxicomanogène ou toxique. De plus, les héroïnomanes étant souvent dépendants aux benzodiazépines, leur maniement doit être prudent durant le sevrage. (MOLTO et al., 1995)

- **Activation du système opioïde endogène**

Ce traitement s'avère en fait plus théorique que réalisable en pratique et efficace. Il s'agit d'activer le système opioïde endogène sans aucun médicament, mais à l'aide de techniques d'acupuncture et d'activation du système nerveux central grâce à une stimulation transcutanée électrique. (O'BRIEN, 1996)

2.2.4.2. Sevrage d'autres opiacés : Subutex®, Méthadone®, codéine

Les produits utilisés lors de la substitution médicalisée (Méthadone®, Subutex®) et de l'autosubstitution (codéine), induisent également un syndrome de manque plus ou moins important suivant le produit. **Le sevrage de ces produits s'effectue en diminuant progressivement et très lentement les doses**, sur une durée de plusieurs mois, tout en gardant à l'esprit qu'à un moment il faudra prendre la décision de rompre avec le produit.

Les myalgies et contractures musculaires étant fréquentes, notamment avec le Néocodion®, il est souvent intéressant d'associer des décontracturants musculaires, ainsi que des massages, des bains et une bonne hydratation. (AFCHAIN et al., 1996)

2.2.5. La postcure

Une fois le cap du sevrage passé, le toxicomane est confronté à une **dépendance psychique**, qui conduit parfois à une rechute, ou évolue vers un état dépressif très souvent associé à des troubles du sommeil. Ces troubles conduisant les patients à consulter fréquemment, une relation stable médecin - patient pourra s'instaurer lors des consultations.

Un **travail psychotérapeutique de soutien** (par exemple psychothérapie de groupe), mené en parallèle avec un **accompagnement social** visant à réaliser une réinsertion sociale, sont indispensables afin d'éviter les fréquentes rechutes à ce stade du traitement. Il s'agit de recréer une existence pour le patient, de récréer un monde en dehors du monde toxicomaniaque. Des centres de postcure peuvent proposer ce genre de prise en charge. Cependant leur rareté imposera souvent au thérapeute de pallier ce manque à l'aide du tissu social disponible autour du patient (famille, service social, ...).

Lorsque la dépendance psychique est trop grande et conduit à une ou souvent plusieurs rechutes, un traitement de substitution peut être proposé au patient.

2.3. Substitution aux opiacés

Le terme substitution signifie remplacer un produit par un autre. Il ne préjuge pas des effets du produit substitutif employé ni de la durée du traitement. Ainsi il est possible d'appeler substitution le remplacement d'une substance illicite opiacée par un produit opiacé agoniste ou un produit opiacé antagoniste.

Tout est question de dénomination : une substitution de très courte durée (inférieure à un mois) s'apparente à un sevrage, alors qu'une substitution sur une période plus longue est appelée maintenance (substance agoniste) ou soutien (substance antagoniste). Lorsqu'aucune précision n'est apportée, **le terme substitution correspond à un remplacement par un produit agoniste, c'est à dire à une maintenance** (BEAUVERIE et al., 1995). Dans ce travail, le terme substitution correspond à cette dernière définition.

2.3.1. Historique

De regrettables malentendus et un manque de connaissances ont longtemps freiné la mise en place et l'extension de traitements permettant de sortir de la toxicomanie aux opiacés, et cette thérapeutique est abordée de manière très différente d'un pays à l'autre. En effet, le traitement de la toxicomanie au cours du 20ème siècle a en partie été influencé par le jugement de la société, du corps médical en particulier, sur la toxicomanie et les toxicomanes.

A la fin des années cinquante, les Etats-Unis étaient désespérés par les échecs des cures de sevrage des toxicomanes. C'est pour cette raison qu'en 1962 les autorités américaines ont chargé les docteurs Vincent Dole et Marie Nyswander, de mener une étude destinée à trouver de nouvelles possibilités thérapeutiques pour tenter de stabiliser durablement les toxicomanes. Après avoir abandonné les narcotiques à faible durée d'action (morphine, héroïne, codéine), ils se sont intéressé à la méthadone et ont publié des résultats intéressants. Alors dès cette époque, de nombreux programmes de substitution à la méthadone se mettent en place aux Etats-Unis. (DEGLON, 1995) (MINO, 1995)

Les changements socioculturels survenus en France à la fin des années 60 (marqués notamment par la loi du 31/12/1970) ont amené les responsables politiques à considérer le toxicomane à la fois comme un malade et un délinquant (BEAUVERIE et al., 1995).

Il faudra attendre **1972**, pour voir **l'utilisation thérapeutique de la méthadone à titre expérimental** dans trois hôpitaux parisiens (Hôpital Fernand-Widal, Hôpital Saint-Anne et Centre Pierre-Nicole), soit 52 places méthadone. Les programmes initiaux ne feront l'objet d'aucune extension jusqu'en 1993 (RAZAFINDRAKOTO et al., 1995).

Sous la pression du public, de la propagation de l'épidémie de SIDA et de la délinquance liée à la toxicomanie, l'attitude des pouvoirs publics s'assouplit. **La question de la substitution va se poser, non plus seulement en terme de lutte contre la toxicomanie, mais au nom de la lutte contre le SIDA** (LAMBERT, 1996 b). A partir de **1993**, les pouvoirs publics prennent la décision d'ouvrir de nombreux centres méthadone et mettent ainsi en place un **programme de substitution aux opiacés par la méthadone**, dans le cadre d'utilisation fixé par la Direction Générale de la Santé (DGS) (circulaire DGS/DH n°14 du 7 mars 1994 relative au cadre d'utilisation de la méthadone dans la prise en charge des toxicomanes). Durant l'année 1994, 800 places méthadone seront ouvertes en France, réparties sur 30 centres autorisés, sur les quelques 1645 places prévues dans le budget (RAZAFINDRAKOTO et al., 1995).

En 1995, le rapport Henrion incite à développer la substitution pour réduire l'exclusion des toxicomanes et favoriser leur accès aux soins (BEGOU, 1997). La circulaire DGS/SP3/95 n° 29 du 31 mars 1995, relative au traitement de substitution pour les toxicodépendants aux opiacés, fixe le **nouveau cadre réglementaire pour la méthadone (Méthadone®) et la buprénorphine haut dosage (Subutex®)**. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de la Méthadone® est annoncée le 21 mars 1995. Enfin, les pouvoirs publics français souhaitent mettre à la disposition des professionnels de santé un médicament de substitution aux opiacés d'accès plus facile que la méthadone. C'est ainsi que l'AMM pour le Subutex® est attribuée le 31 juillet 1995.

Actuellement, deux médicaments de substitution sont disponibles en France. Il s'agit de la Méthadone®, qui s'inscrit dans un programme à haut seuil d'exigence, et du Subutex®, dans un programme à bas seuil, accessible à un nombre plus élevé de toxicomanes.

2.3.2. Principe et objectifs de la substitution aux opiacés

Le traitement de substitution aux opiacés consiste à **remplacer l'usage d'un stupéfiant à haut risque (ici l'héroïne par voie intraveineuse) par un médicament prescrit par voie orale au long cours,** durant des mois, voire des années, afin de prévenir le syndrome de manque et de réduire le désir obsédant de la drogue. (ANONYME, 1995)

2.3.2.1. Principe du traitement de substitution

Il repose d'une part sur la **saturation durable et quasi totale des récepteurs morphiniques** (LAGIER, 1995). D'autre part, lors d'une dépendance à l'héroïne, le toxicomane traverse en permanence des états d'euphorie et de manque. Le traitement de substitution permet alors de réduire les dérèglements dus à ces variations. **Il agit de manière corrective en stabilisant le dysfonctionnement neurohormonal des systèmes endorphiniques déréglés par un usage prolongé de stupéfiants** (DEGLON, 1994). Ainsi, il réduit les phénomènes de tolérance et de renforcement vis-à-vis de la drogue, aidant le sujet à réapprendre à se contrôler et à vivre sans drogue (ANONYME, 1996 b). Ceci se rapproche de la théorie avancée par Dole et Nyswander, qui supposaient que la consommation prolongée d'héroïne provoque des perturbations biologiques qui seraient à l'origine des rechutes. (MINO, 1995)

Ainsi, un traitement de substitution ne cherche pas seulement à supprimer ou remplacer l'héroïne, mais à corriger les troubles des systèmes neuro-hormonaux centraux et leurs conséquences physiologiques, qui sont parfois irréversibles.

2.3.2.2. Les objectifs

L'utilisation des médicaments de substitution comporte à la fois des objectifs médicaux et sociaux.

D'un **point de vue médical**, elle vise à éliminer l'envie de consommer de l'héroïne, et en conséquence réduire durablement cette consommation, à diminuer le risque de morbidité c'est à dire les risques liés aux injections intraveineuses, et le risque de mortalité par overdose. Toutefois, elle ne met pas à l'abri de tous les risques, et la prévention en matière de transmission des maladies par voie parentérale et par voie sexuelle reste de vigueur.

D'un **point de vue social**, le traitement de substitution doit permettre de réduire la délinquance, d'aider à la prise de recul du toxicomane. La substitution n'est pas une fin en soi, c'est à dire un traitement médicamenteux qui guérit. Elle permet d'instaurer un dialogue, d'accompagner le toxicomane, de favoriser son insertion socio-professionnelle et affective notamment par la modification de son environnement habituel. De plus, elle permet l'accès aux soins et un suivi global, médical, psychiatrique et social, au sein d'un réseau de prise en charge multidisciplinaire. Même si c'est un travail de longue haleine, l'objectif à plus ou moins long terme, est l'arrêt du traitement et un état d'abstinence sans autre phénomène toxicomaniaque (alcool, psychotropes...). (AFCHAIN et al., 1996) (NOITON et al., 1997) (ANONYME, 1995)

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

2.3.3. La substitution : dans quels cas ?

Lorsque l'usager de drogues ne veut pas ou ne peut pas envisager un adandon des opiacés, mais désire sortir du milieu de la toxicomanie, de la recherche du produit, il est médicalement indiqué de lui proposer un traitement. Passé le cap de la dépendance physique, traitée lors du sevrage, la dépendance psychique devient prépondérante, souvent responsable de rechutes. **Lorsque plusieurs rechutes surviennent après le sevrage en héroïne**, un traitement de substitution peut s'avérer utile.

Toutefois, peu de patients héroïnomanes acceptent de se sevrer et de participer à un programme méthadone. En effet, moins de 5 % des héroïnomanes français se trouvent sous méthadone alors qu'ils sont plus de 30 % à en bénéficier au Danemark, en Suisse et aux Pays-Bas (60 % des héroïnomanes dans ce pays), selon les estimations de la European Methadone Association. Aux Etats-Unis, cette participation est environ de 10 %. (MALLARET, 1995)

Ces traitements sont réservés à des dépendances avérées et majeures à un produit opiacé, en pratique il s'agit de l'utilisation d'héroïne par voie intraveineuse, chez des malades acceptant sans restriction les modalités de prise en charge proposées. Leur cadre d'utilisation est défini par le ministère de la Santé (Circulaire DGS/SP/95 n° 29 du 31 mars 1995, Annexe 1). (AFCHAIN et al., 1996) (LAGIER, 1996)

2.3.4. Les différentes méthodes

2.3.4.1. Substitution à l'aide de produits non autorisés

Avant d'avoir à leur disposition des produits indiqués pour les traitements de substitution, certains médecins étaient amenés à prescrire des produits inapropriés, c'est à dire sans indication pour les traitements de substitution dans leur AMM, souvent sous la pression des toxicomanes en manque de produit.

<u>Les différents médicaments sont inadaptés</u> :

- par leur dosage, comme la **buprénorphine** trop faiblement dosée (0,2 mg), dans la forme sublinguale du **Temgésic®**,

- par leur durée d'action trop courte par voie orale (6 à 12 heures), comme celle du **sulfate de morphine** (Moscontin®, Skénan®), impliquant des prises multiples dans la journée, et donc, en pratique, l'obligation de confier le produit au patient. En plus des cas de tolérance, le trafic existe, les injections intraveineuses sont fréquentes et mal tolérées car les comprimés de Moscontin® se dissolvent très mal.

- par l'important potentiel de tolérance et de dépendance, comme celui du **dextromoramide** (Palfium®), dont la durée d'action est très brève et les capacités dépressives respiratoires ainsi que l'effet euphorisant particulièrement important en font un produit totalement inadapté et particulièrement dangereux.

- par le coefficient de sécurité très faible dû à l'effet dépresseur respiratoire très grand, comme pour le **dextropopoxyphène** (Antalvic®), notamment lorsque les toxicomanes se l'injectent par voie intraveineuse. (LAGIER, 1995) (LAGIER, 1996)

2.3.4.2. Autosubstitution

Les toxicomanes en manque d'approvisionnement ou lors d'un sevrage volontaire en opiacés, ont recours à différents médicaments (opiacés, benzodiazépines...). Ils entreprennent à l'aide de ces produits, une substitution "sauvage", c'est à dire la prise non programmée d'un produit souvent inaproprié, sans contact avec un médecin, et qui peut être la source de rapports limités et parfois conflictuels avec les pharmaciens.

Les médicaments les plus fréquemment utilisés sont :

- La **codéine**, immédiatement disponible en officine, du fait de sa vente libre, reste le produit de choix, il s'agit très souvent du Néocodion®.

La codéine possédant une faible activité pour les récepteurs mu, son action analgésique est en partie liée à sa métabolisation hépatique en morphine (10 %) sous l'effet du cytochrome P 450. La dégradation de la codéine lors du premier passage hépatique est beaucoup moins importante que pour la morphine. Une dose de codéine possède ainsi la particularité d'avoir un effet équivalent à deux tiers de celui d'une dose intraveineuse de morphine. Cette propriété contribue à expliquer son utilisation toxicomaniaque comme succédané de l'héroïne. (TOUZEAU, 1988)

La dose utilisée à visée substitutive par voie orale est de 900 mg à 1,8 g ou 2 g / jour selon les sources. Le surdosage en codéine provoque comme les autres agonistes opiacés, somnolence, vomissements, dépression respiratoire...(LAGIER, 1996) (BEAUVERIE et al., 1995)

- Le **dextropropoxyphène** (Antalvic®), est fréquemment utilisé par les toxicomanes dans un but substitutif.

Malgré son effet analgésique modéré comparable à celui des analgésiques périphériques, c'est un analgésique central, qui expose les utilisateurs à un risque important de dépression respiratoire. Le surdosage en dextropropoxyphène se traduit par l'apparition de troubles de la conscience (somnolence, coma). Ces caractéristiques en font un produit très peu sûr pour une substitution.

- Les **benzodiazépines** utilisées dans ce cas sont le plus souvent à demi-vie courte ou d'absorption rapide (Rohypnol®,Tranxène®, Valium®, Noctran®, Témesta®, Séresta®). Elles sont utilisées de façon régulière pour lutter contre le manque d'opiacés, rétablir un niveau d'anxiété tolérable et lutter contre les troubles du sommeil.

2.3.4.3. Substitution par un antagoniste ou soutien

Lorsque la dépendance aux opiacés résulte d'un conditionnement opérant et qu'elle est renforcée par l'autoadministration, une substance antagoniste, par un effet dissuasif, peut permettre de rompre ce cycle. Le traitement de la toxicomanie par un antagoniste morphinique vise à obtenir l'extinction de la recherche de drogue en évitant les renforcements liés à l'autoadministration d'opiacés.

Les deux antagonistes morphiniques, **naloxone et naltrexone**, bloquent les effets euphorisants de l'héroïne et des autres opiacés, préviennent le développement de la dépendance physique et apportent une protection contre la mort par overdose. Dans ce cas, la naloxone est difficilement utilisable en pratique du fait de sa courte durée d'action et de son efficacité variable lorsqu'elle est prise par voie orale. On utilise donc la **naltrexone, active par voie orale**, et dont l'effet de blocage est dose-dépendant (une dose de 100 mg antagonise les effets des opiacés durant deux jours, et 150 mg durant trois jours). (BALDWIN et al., 1995)

Une thérapie à la naltrexone ne peut être effectuée immédiatement après une prise d'opiacés, sous peine de précipiter un syndrome de sevrage. Dans le cas d'une dépendance à la morphine ou à l'héroïne, quatre à sept jours de délai sont nécessaires et dix à quatorze jours lorsqu'il s'agit de méthadone. Un sevrage préalable peut s'avérer nécessaire. Par ailleurs, il n'existe aucune dépendance à la naltrexone.

Ce concept de **traitement dissuasif** est généralement mieux accepté par le corps médical et la population, sinon par les toxicomanes, que celui du traitement de substitution. Toutefois, ce type de traitement convient mieux à une catégorie particulière de patients. Il s'agit de personnes "jeunes" dans leur toxicomanie, motivées et très entourées. Les professionnels de santé sont généralement de bons candidats à ce type de traitement. Ce produit, disposant d'une AMM et étant inscrit sur la liste I, est facilement disponible. De plus, il est remboursé depuis un an. Malgré tout, il demeure assez peu utilisé en France, contrairement à ce qui se passe aux Etats-Unis, en Espagne ou au Portugal. (LAGIER, 1996)

2.3.4.4. Substitution par la Méthadone®

• **Historique du produit**

La méthadone est un opiacé de synthèse découvert au cours de la Seconde Guerre mondiale en Allemagne lors de travaux visant à produire des substituts de synthèse de la morphine, pour pallier à l'absence d'approvisionnement en opium, donc en morphine. La méthadone a connu un usage limité jusqu'au début des années 1960, époque à laquelle les programmes de substitution des héroïnomanes ont commencé à se développer aux Etats-Unis.

Introduite en France en 1971 et produite par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris (PCH-HP) dès 1972, la méthadone comme d'autres médicaments "orphelins" possédait un statut de préparation hospitalière. Sous l'impulsion des pouvoirs publics, la PCH-HP a constitué et déposé un dossier d'AMM auprès de l'Agence du médicament. **L'AMM pour la méthadone dosée à 5 mg, 10 mg et 20 mg, est attribuée le 21 mars 1995.** Elle permet de donner un statut de médicament à la méthadone, afin d'en faire un traitement reconnu de la dépendance aux opiacés. (ANONYME, 1995)

Par ailleurs, il convenait de rayer la méthadone de la liste des stupéfiants, qui interdisait son usage, sa production et sa mise sur le marché. Ce changement a été publié au Journal officiel du 3 février 1995 (LAMBERT et al., 1996).

Reste alors la question de la production de la méthadone puisque la PCH-HP n'ayant pas le statut d'établissement pharmaceutique, ne peut à ce titre répondre officiellement aux exigences de qualité imposées aux "produits pharmaceutiques" (LAMBERT et al., 1996). Unique détenteur de l'AMM de la méthadone en France, la PCH-HP en confie l'exploitation aux Laboratoires Mayoli-Spindler. **La méthadone fait alors partie d'une nouvelle catégorie d'AMM : les médicaments à "prescription restreinte" ou "médicament à prescription initiale hospitalière"** (selon les décrets d'application parus au Journal officiel du 3 décembre 1994), dont l'utilisation en ambulatoire se fait dans des conditions très précises. (RAZAFINDRAKOTO et al., 1995)

La Méthadone® 5 mg, 10 mg et 20 mg est disponible sur le marché le 19 juin 1995 (sortie annoncée le 1er avril 1995). Par la suite, **une rectification de l'AMM du 21/03/95 est effectuée pour les monodoses de 40 mg et 60 mg, et accordée le 18/12/95.** Ces deux nouveaux dosages plus adaptés aux posologies habituelles sont commercialisées le 22 janvier 1996.

• Le produit

◆ Structure chimique

Composé de la famille des diphénylpropylamines, sa structure est très proche de celle du dextropropoxyphène. Son activité réside dans la forme lévogyre de la molécule, qui présente un effet analgésique huit à cinquante fois plus important que l'isomère dextrogyre, qui est dépourvu d'action dépressive sur la respiration et d'activité toxicomanogène. (FRANCES et al., 1995)

◆ Forme thérapeutique

Le chlorhydrate de méthadone se présente sous la forme d'**un sirop** conditionné en boîte de un **flacon unidose.** Le volume de sirop est directement proportionnel à la dose de principe actif. Sont disponibles sur le marché les formes : 5 mg/3,75 ml, 10 mg/7,5 ml, 20 mg/ 5 ml, 40 mg/15 ml et 60 mg/15 ml. Des codes couleur différents pour chaque dosage facilitent l'identification.

De nombreuses précautions ont été prises pour limiter les possibilités de fraude à tous les niveaux. Tout d'abord, la forme sirop rend très difficile l'extraction de la méthadone. De plus, les flacons sont munis d'une fermeture inviolable et le contenu fait l'objet d'une gravure dans le verre même du flacon. Enfin, le sirop est à base de xylose, pentose excrété par voie rénale sans métabolisation, et qui permettra un suivi facile de l'observance du traitement ou, en cas de doute sur l'origine d'une méthadone consommée de façon non médicalement contrôlée, de vérifier son origine.

La Méthadone® appartient à la liste des stupéfiants (ex tableau B). Elle est remboursée à 65 % par la Sécurité sociale.

◆ Pharmacologie et pharmacocinétique

La méthadone est un agoniste opioïde ayant une action prédominante sur les récepteurs mu, responsables de l'analgésie dose-dépendante et du pouvoir toxicomanogène. Après administration orale, la biodisponibilité de la méthadone est élevée, elle varie de 60 à 90 %. L'effet de premier passage hépatique est faible. La **demi-vie** est de 6 à 8 heures après une administration unique, et de **24 heures en moyenne** après administration répétée, ce qui permet une monoprise quotidienne, à l'exception d'un faible pourcentage de métaboliseurs rapides. Il existe une bonne corrélation entre les taux plasmatiques et les posologies par voie orale. Le taux plasmatique thérapeutique optimal se situe entre 150 et 600 ng/ml.

Du fait de sa liposolubilité, la diffusion dans l'organisme est importante. En effet, après ingestion, 98 % de la méthadone se retrouve sous forme liée dans les tissus où elle s'accumule, et un équilibre s'établit entre les concentrations tissulaires et plasmatiques. Ceci entraîne d'une part un taux sérique constant et l'absence de syndrome de manque, car les récepteurs aux opioïdes sont constamment occupés par cette substance opiacée mais n'induisent plus d'effets narcotiques à cause de la tolérance qui s'est installée, et d'autre part l'absence du pic sérique et donc de flash.

Contrairement à la morphine et à l'héroïne, la méthadone franchit peu la barrière hémato-encéphalique et n'entraîne donc pas d'oscillations entre moments d'euphorie et périodes de manque. Par contre elle franchit la barrière placentaire, donc lors d'une administration chronique chez une femme enceinte, le foetus ainsi que le nouveau-né seront dépendants de la méthadone. (SENAY, 1994)

Les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques particulières de la méthadone (longue durée d'action, dépendance faible, absorption importante, fixation tissulaire élevée) en font donc une molécule de choix pour une administration orale quotidienne. De plus elle présente une bonne tolérance croisée avec les autres drogues opiacées utilisées par les toxicomanes et en limitera donc l'utilisation. (FRANCES et al., 1995)

• Intérêts du produit et efficacité

Le traitement à la méthadone semble intéressant durant la **grossesse.** La méthadone traversant la barrière placentaire, elle permet d'éviter au foetus de subir de successifs sevrages et surdosages dus à un apport irrégulier d'héroïne chez la mère et qui peuvent être responsables de fausse-couche. D'autre part, le sevrage de la mère accroît également le risque de fausse-couche. Mais il faut retenir que le foetus et le nouveau-né seront dépendants à la méthadone. L'allaitement est possible, sauf en cas de séropositivité au VIH ou d'abus d'autres drogues et médicaments. Ce traitement doit se faire avec une attention particulière, notamment en raison du risque de sous-dosage de la mère, dont une partie serait relative à l'hémodilution du troisième trimestre de la grossesse. De plus, une surveillance particulière du nouveau-né est indipensable à la naissance, en raison du risque de syndrome de sevrage. (MARRA et al., 1996)

Par ailleurs, la mise sous méthadone présente l'avantage, pour les femmes comme pour les hommes, de **normaliser** les **fonctions endocriniennes**, ainsi que les **fonctions immunitaires.** En effet, la méthadone prise à long terme, contrairement à l'héroïne qui diminue les défenses contre l'infection, ne modifie pas le système immunitaire. Il en découle que le taux de

séroconversion des patients sous méthadone inférieur à celui des héroïnomanes sans traitement. (ANONYME, 1996 c)

La comparaison de l'efficacité des traitements par la méthadone des différentes études cliniques est rendue difficile par deux facteurs. D'une part du fait de la réalisation possible de ***deux types de protocoles différents*** : les essais contrôlés randomisés, qui permettent de démontrer que le traitement expérimenté produit des résultats supérieurs à l'absence de traitement, à un traitement minimal et aussi au traitement existant, et les études observationnelles, qui comparent soit différentes modalités thérapeutiques, soit un même groupe de patients avant et pendant l'intervention thérapeutique. D'autre part, il existe une ***grande variabilité de la qualité des programmes*** (doses de méthadone plus ou moins importantes, services psychosociaux plus ou moins présents...) (MINO, 1995). Toutefois, cette comparaison permet de montrer certains effets positifs des traitements par la méthadone.

Les résultats obtenus dans le cadre de l'évaluation des programmes de la Fondation Phénix (DEGLON, 1995), et lors de plusieurs études réalisées aux Etats-Unis sous l'initiative de The National Institute on Drug Abuse (NIDA) (SENAY, 1994), montrent par la diminution du nombre des arrestations et des incarcérations et par la diminution de la durée de ces dernières, une **réduction de la criminalité**. Ceci met en évidence que les héroïnomanes seraient délinquants par nécessité et non par nature.

De plus, il apparaît dans plusieurs études, qu'un traitement de substitution par la méthadone est plus efficace que le placebo ou l'absence de traitement médicamenteux pour **réduire l'usage d'héroïne**. Ces résultats ont été chiffrés, et montrent une diminution de 98 % de la consommation d'héroïne par voie intraveineuse (Fondation Phénix, DEGLON, 1995). En conséquence la méthadone participe à la diminution du risque lié aux injections (infections, complications...). Aux Etats-Unis, les toxicomanes qui ont participé à un traitement au long cours par la méthadone et qui y sont rentrés avant l'augmentation de la prévalence du VIH ont une séroprévalence inférieure à celle des autres toxicomanes. D'autres études, en Suède et en Suisse, montrent également un effet protecteur des traitements par la méthadone contre l'infection par le VIH. Cependant cette diminution des risques ne peut être attribuée uniquement au traitement par la méthadone, mais également à la mise en place de programmes d'échanges de seringues. (ANONYME, 1995)

Par ailleurs, une facilitation de la consommation concomitante de cocaïne sous méthadone a été quelquefois signalée, mais une étude a mis en évidence au contraire une **diminution de la consommation de cocaïne** à condition que les patients cessent leur consommation d'héroïne. (ANONYME, 1995)

Enfin, l'effet de la méthadone sur la **mortalité** a été étudié par une équipe suédoise (GRÖNBLACH et al., 1990) et montre une **réduction** de celle-ci. Il apparaît que les toxicomanes non traités par la méthadone ont un risque de mortalité multiplié par 63 par rapport à la population du même âge et du même sexe, que les toxicomanes ayant quitté précocement un programme de méthadone sans amélioration significative ont un risque de mortalité multiplié par 53, que les toxicomanes sous méthadone ont un risque de mortalité multiplié par 8 et que les toxicomanes devenus abstinents après un traitement par la méthadone ont un risque de mortalité multiplié par 4.

L'efficacité du traitement par la méthadone est conditionnée par trois facteurs qui semblent jouer un rôle important. Tout d'abord, la **dose de méthadone** doit être constamment adaptée aux besoins du patient, et doit être suffisamment élevée, car il existe une relation inversement proportionnelle entre la dose de méthadone reçue et le prise d'héroïne durant le traitement. Ensuite, une **durée de traitement** suffisamment longue est nécessaire. En moyenne, les patients qui ont arrêté la méthadone et sont restés abstinents ont suivi un traitement pendant 3 à 4 années. Enfin, les **mesures d'accompagnement** sont indispensables pour le bon démarrage et le bon déroulement du traitement. Il s'agit de la psychothérapie, de la thérapie familiale, de soins médicaux et psychiatriques, de la prise en charge sociale avec aide à l'emploi. (ANONYME, 1995)

• Caractéristiques du traitement

• Posologie

Lors de l'instauration d'un traitement de substitution aux opiacés, la posologie initiale de méthadone est adaptée à chaque patient. Elle dépend du niveau de dépendance aux opiacés et de l'intensité du syndrome de sevrage. La posologie initiale peut varier de 10 mg à 40 mg. Des doses supplémentaires peuvent être administrées dans la journée s'il apparaît un syndrome de sevrage. Les doses quotidiennes sont ensuite augmentées progressivement et assez rapidement en fonction de la réponse du jour précédent. Il faut respecter une durée de 10 à 12 heures entre la dernière prise d'opiacés et la première dose de méthadone.

La dose d'entretien est également individualisée. Elle est ajustée constamment, en ayant comme objectif d'engendrer ni euphorie ni sédation, de supprimer le syndrome de manque et de réduire la consommation de substances narcotiques. **La dose efficace la plus basse de méthadone se situe aux alentours de 50 mg par jour, et les dosages optimaux sont compris entre 60 et 120 mg par jour, avec une prise quotidienne unique. La posologie maximale est de 120 mg par jour.** (SENAY, 1994) (AFCHAIN et al., 1996)

Toutefois, les doses doivent être suffisamment importantes afin que la tolérance croisée avec les autres drogues opiacées (héroïne, morphine) existe, et que la méthadone puisse jouer sont rôle de substitution. (FRANCES et al., 1995)

- Tolérance et dépendance

L'imprégnation chronique à la méthadone (comme aux autres opiacés) entraîne une **accoutumance** qui repose sur un catabolisme plus rapide et plus efficace chez les sujets dépendants, et requiert des doses supérieures à la dose dangereuse chez un sujet non dépendant (1 à 1,5 mg/Kg) sans pour autant faire courir de risque vital (GEISMAR-WIEVIORKA et al., 1997). De plus, il existe une dissociation entre la tolérance acquise pour l'euphorie et la dépression respiratoire lors des prises massives de drogues (DUHAUX et al., 1996).

L'usage prolongé de méthadone engendre un **phénomène de dépendance**, avec apparition d'un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement. Le syndrome de sevrage qui est dose-dépendant, est moins intense que celui induit par l'arrêt des injections de morphine ou d'héroïne, son début est plus tardif, mais sa durée est nettement supérieure (10 à 15 jours). De par son intensité moindre, il est mieux accepté par les toxicomanes, qui redoutent par contre sa durée (FRANCES et al., 1995). Toutefois, la dépendance représente l'inconvénient majeur de la prescription au long cours de méthadone (GEISMAR-WIEVIORKA et al., 1997).

- Effets indésirables

Les effets indésirables sont **évolutifs au cours du traitement.** Certains s'observent surtout en début de traitement (6 premiers mois) puis disparaissent. Il s'agit de céphalées, euphorie, sédation, somnolence ou au contraire insomnie et agitation, vertiges, dysurie, nausées. D'autres effets indésirables apparaissent plus tardivement et sont plus persistants : hypersudation, constipation, troubles de la libido, insomnie, bradycardie, hypotension artérielle, œdèmes des membres inférieurs, arthralgies. (SENAY, 1994) (ANONYME, 1995)

- Les risques

L'injection est rendue impossible par la forme galénique, mais des risques subsistent comme le surdosage ou la sédation. La méthadone comme les autres dérivés opioïdes, peut donner lieu à un **surdosage** responsable d'une paralysie des centres respiratoires. Le surdosage peut survenir en **début de traitement** si la dose de méthadone est trop importante, **lors d'une association médicamenteuse** (dépresseurs du système nerveux central, inhibiteurs enzymatiques) ou de **prise concomitante d'alcool.**

Les symptômes (oedème pulmonaire, dépression respiratoire, troubles de la conscience, hypotension artérielle et bradycardie) apparaissent après quelques heures et peuvent être antagonisés par la naloxone. Compte tenu de la courte durée d'action de la naloxone (2 heures) et de la longue durée d'action de la méthadone (24 heures), la durée d'observation sera nécessairement plus longue que lors d'overdose avec d'autres opiacés, et la répétition des doses s'avérera nécessaire. (SENAY, 1994)

Le traitement par la méthadone est contre-indiqué en cas d'insuffisance respiratoire et d'hypersensibilité à la méthadone.

- Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses avec la méthadone sont nombreuses, et parfois mortelles.

• Les **dépresseurs du système nerveux central** (antihistaminiques sédatifs, barbituriques, neuroleptiques sédatifs, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques, clonidine, alcool ...) vont potentialiser les effets sédatifs de la méthadone avec augmentation du risque d'overdose.

• Les **agonistes partiels** (buprénorphine, nalbuphine et pentazocine) et les **antagonistes** (naloxone, naltrexone) entraîneront l'apparition d'un syndrome de sevrage aigu par blocage compétitif des récepteurs.

• Les **inhibiteurs enzymatiques** (cimétidine, érythromycine, antidépresseurs sérotoninergiques ...) vont potentialiser les effets de la méthadone en diminuant son inactivation hépatique.

• Les **inducteurs enzymatiques** (rifampicine, phénytoïne, phénobarbital ...) peuvent provoquer un syndrome de sevrage par métabolisation accélérée de la méthadone.

• Les **IMAO** sont à éviter durant un traitement à la méthadone et lors des deux semaines précédentes, il s'agit d'une contre-indication classique des morphiniques. (ANONYME, 1995) (VIDAL, 1997)

• Cadre d'utilisation

- Indications thérapeutiques

La méthadone est indiquée dans le **"traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique"** (VIDAL, 1997). En pratique il s'agit de l'utilisation d'héroïne par voie intraveineuse, chez des malades acceptant sans restriction les modalités de prise en charge proposées.

- Prise en charge en CSST

La Méthadone® a un statut de médicament à prescription restreinte. Elle relève donc d'une législation particulière quant à sa prescription et sa délivrance, définie dans la circulaire de la DGS, du 31/03/95. (Circulaire DGS/SP/95 n°29)

L'instauration du traitement doit être effectuée par un médecin exerçant en centre spécialisé de soins aux toxicomanes conventionné, et qui propose une prise en charge diversifiée avec une surveillance particulière pendant le traitement. Les patients sont volontaires, majeurs et doivent accepter les contraintes de la prise en charge : prise journalière de la méthadone au centre sous contrôle médical ou infirmier, analyses urinaires de contrôle.

Suivant la stabilisation du patient, le médecin peut décider d'**espacer progressivement la distribution des prises**, et peut confier au patient jusqu'à **sept jours de traitement.** Ensuite, quand le patient est stabilisé (capacité du patient à gérer de façon autonome son traitement, posologie de méthadone stabilisée, dosages urinaires négatifs aux opiacés, situation sociale stabilisée, amélioration de l'équilibre personnel), le médecin peut lui proposer un **relais de prescription en médecine ambulatoire.** Le passage au suivi ambulatoire permet parfois d'éviter une éventuelle chronicité au sein de l'institution.

- Mise en place et suivi du traitement

Avant de débuter un traitement, une première analyse urinaire permettra de vérifier la pharmacodépendance actuelle et de s'assurer que le patient ne bénéficie pas d'un autre suivi avec prescription de Méthadone®, ceci en détectant la présence du traceur spécifique de la Méthadone®, le xylose. Le suivi du traitement inclut la **recherche des principales substances toxicomanogènes dans les urines.** Durant la prescription en centre de soins spécialisés aux toxicomanes (CSST), les analyses urinaires sont pratiquées une à deux fois par semaine pendant les trois premiers mois du traitement, et ensuite deux fois par mois. Les produits susceptibles d'être testés sont : la méthadone, les opiacés naturels (héroïne, morphine ...) et synthétiques (buprénorphine, dextromoramide, dextropropoxyphène ...), la cocaïne, le cannabis, le L S D, l'amphétamine et ses dérivés, les benzodiazépines, les barbituriques. Toutes les recherches ne sont pas systématiques, mais sont effectuées sur demande du prescripteur.

Lors de la prise en charge en ambulatoire, le médecin de ville estimera les contrôles urinaires nécessaires, qui seront réalisés au CSST.

- Prise en charge en médecine de ville

- Prescription initiale

Le médecin généraliste choisi par le patient, est contacté par le médecin du centre. Après accord des trois parties, **le médecin du centre établit une prescription initiale de sortie du centre pour 7 jours, sur ordonnance extraite du carnet à souches, sur laquelle doit figurer le nom du médecin-relais en ville.**

A partir de cette prescription initiale, **le médecin généraliste rédige pour la poursuite du traitement, une nouvelle ordonnance extraite de son propre carnet à souches, pour une durée maximale de 7 jours.** Le patient ne peut faire renouveler les prescriptions de Méthadone® qu'auprès de ce seul médecin. En cas de changement de généraliste, le patient doit alors obtenir une nouvelle prescription initiale. En aucun cas les médecins libéraux ne peuvent être primo prescripteurs de Méthadone®, cependant, ils peuvent modifier la prescription initiale en fonction de l'évolution de l'état du patient.

- Procédure de dispensation en officine

Le médecin et son patient choisissent l'officine dans laquelle s'effectuera la dispensation. **Après avoir contacté le pharmacien, le médecin devra noter obligatoirement son nom sur l'ordonnance extraite du carnet à souches.** En accord avec le pharmacien, le médecin précise les conditions de la délivrance, qui peut être fractionnée de façon quotidienne, notamment en début de traitement. Ensuite **la délivrance peut être effectuée pour sept jours de traitement au maximum,** selon la réglementation des produits stupéfiants.

Si le patient veut changer de pharmacien, il doit retourner auprès de son médecin généraliste qui établit une autre ordonnance précisant le nom du nouveau pharmacien, après l'avoir contacté.

La délivrance du médicament ne pourra se faire qu'au vu :

- soit de la **prescription initiale sur ordonnance extraite du carnet à souches du médecin du centre,**
- soit de la **prescription initiale du médecin du centre et de la prescription du médecin traitant**, également sur carnet à souches.

En plus des précautions habituelles prises lors de la délivrance d'un médicament, le pharmacien devra vérifier que le nom du médecin généraliste indiqué sur l'ordonnance initiale correspond bien à celui aura établi la prescription en cabinet libéral.

Enfin, en cas de problème, le patient pourra être réorienté vers le centre spécialisé de soins aux toxicomanes.

- *Approvisionnement du pharmacien officinal*

La méthadone appartenant à la liste des stupéfiants (ex Tableau B), les commandes chez le grossiste répartiteur s'effectuent sur les volets foliotés du carnet à souche (à conserver 3 ans). Le registre des stupéfiants doit être tenu à jour. Le produit doit être stocké dans un local ou une armoire fermée à clef et muni d'un système de sécurité.

• Sevrage de la méthadone

Le choix de l'arrêt du traitement ne doit pas être précipité et nécessite l'accord du malade. Un **sevrage très lentement dégressif** (diminution par paliers de 5 à 10 % maximum de la dose d'entretien toutes les deux semaines) sur une période pouvant aller de plusieurs mois à un ou deux ans donne en général de bons résultats. Au contraire, les sevrages de courte durée aboutissent souvent à des rechutes, car troubles des systèmes neuro-hormonaux centraux et leurs conséquences physiologiques se rééquilibrent très lentement. (DEGLON, 1995)

2.3.4.5. Substitution par le Subutex®

• **Historique du produit**

En France, la buprénorphine a fait l'objet de modifications successives quant à sa réglementation, du fait de l'émergence de nombreux d'abus.

Le **Temgésic® injectable** (buprénorphine dosée à 0,3 mg par ampoule) est disponible sur le marché français **en ville et à l'hôpital** en septembre **1987**, et commercialisé par les laboratoires Schering-Plough. Il est indiquée dans les douleurs intenses en particulier postopératoires et néoplasiques. Ce produit est inscrit sur la **liste I des substances vénéneuses** par arrêté du 26 mai 1987. (Il remplace l'arrêté du 16 mai 1984, qui classait la buprénorphine parmi les stupéfiants). (FALGAYRAC, 1995)

La **forme sublinguale** (comprimés dosés à 0,2 mg), est commercialisée en janvier **1990**. Mais déjà, une toxicomanie au Temgésic® semble être née. Les ventes de produit, relevées par la Commission des Stupéfiants et des Psychotropes, ont considérablement augmenté et plusieurs études révèlent une utilisation détournée du produit (FALGAYRAC, 1995). **Les autorités profitent alors de la commercialisation de la forme sublinguale pour réserver la forme injectable à l'usage hospitalier**, et la buprénorphine reste inscrite sur la liste I. Toutefois l'usage détourné de ce produit perdure. Très vite, les comprimés sublinguaux de Temgésic® sont injectés quand l'héroïne vient à manquer. **Des modalités de prescription et de délivrance plus strictes sont définies par l'arrêté du 10/09/92.** La buprénorphine reste inscrite sur la liste I, mais avec certaines restrictions. **La prescription sera effectuée sur un bon extrait du carnet à souches et la quantité délivrée en une fois correspondra à un mois de traitement** (comme les autres médicaments de la liste I).

La buprénorphine étant reconnue comme un agent de substitution efficace, **la prescription du Temgésic® 0,2 mg, à des doses supérieures à celles prévues par l'AMM, est autorisée dans un but substitutif, pour une durée maximale de 28 jours et sur une ordonnance extraite du carnet à souches, d'après l'arrêté du 02/10/95.** (LAMBERT et al., 1997)

Un dosage plus adapté aux traitements de substitution apparaît nécessaire. Les laboratoires Schering-Plough obtiennent, le **31/07/95**, une AMM pour des **comprimés sublinguaux de buprénorphine dosés à 0,4 mg, 2 mg et 8 mg,** commercialisés en le 12 février 1996 sous le nom de **Subutex®**.

• Le produit

◆ Structure chimique

La buprénorphine est une molécule de synthèse dérivée de la thébaine, un des alcaloïdes de l'opium. Dans le produit fini Subutex®, la buprénorphine se présente sous forme de chlorhydrate. Le **caractère hydrosoluble** de la buprénorphine représente l'inconvénient majeur de ce produit dans le cadre de la substitution. (GEISMAR-WIEVORKA et al., 1997)

◆ Forme pharmaceutique

Le Subutex® se présente sous forme de **boîtes de 7 comprimés sublinguaux non sécables.** La forme sublinguale permet d'éviter la dégradation subie par la buprénorphine dans l'intestin (N-désalkylation et glycuronoconjugaison) et l'important effet de premier passage hépatique, qui ont lieu lors de l'administration par voie orale. Il est donc impératif de laisser fondre les comprimés sous la langue. (ANONYME, 1996 b)

Le Subutex® appartient à la liste I, il est remboursé à 65 % par la Sécurité sociale.

◆ Pharmacologie et pharmacocinétique

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs morphiniques mu et un antagoniste des récepteurs kappa, ce qui lui confère des propriétés pharmacologiques particulières.

Employée seule, elle se comporte comme un agoniste et à posologie croissante reproduit les effets de la morphine de façon dose-dépendante jusqu'à l'obtention d'un effet maximal. Au delà de ce seuil, si l'on continue à augmenter les posologies, les effets pharmacologiques diminuent. Cet effet plafond permet d'éviter les risques de surdosage à condition d'être utilisé seul. Au contraire des antagonistes, la buprénorphine n'antagonise pas les agonistes purs, mais sa grande affinité pour les récepteurs mu empêche partiellement la fixation des agonistes purs. (Ainsi les agonistes ne peuvent agir que 8 à 30 heures après arrêt de la buprénorphine.)

L'action agoniste sur les récepteurs mu est responsable de l'effet analgésique puissant. L'action antagoniste sur les récepteurs kappa lui confère un effet anti-dépresseur, l'absence d'effet dysphorique (variations d'humeur) et un blocage des effets de l'héroïne ou d'autres agonistes morphiniques utilisés simultanément.

La buprénorphine ayant une forte affinité pour les récepteurs morphiniques et une défixation très lente, elle a une longue durée d'action, développe peu de tolérance et entraîne un sevrage minime et retardé à l'arrêt du traitement.

Après administration sublinguale, l'absorption est rapide (8 minutes maximum), et le délai d'action est de 30 minutes. La biodisponibilité est comprise entre 35 et 55 %, le taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 96 %. La buprénorphine étant liposoluble, elle passe la barrière hémato-encéphalique et se fixe fortement dans les tissus. Ceci explique sa **durée d'action d'environ 29,5 heures**, malgré sa demi-vie plasmatique brève (3 à 5 heures). Le métabolisme est essentiellement hépatique (N-désalkylation, glycuronoconjugaison et cycle entéro-hépatique), et l'élimination principalement digestive (bile et selles). (ANONYME, 1996 b)

• Intérêts du produit et efficacité

Chez les sujets dépendants à l'héroïne, **le traitement par Subutex® supprime efficacement le syndrome de manque et le désir obsédant de la drogue.** Les patients ressentent une sensation de bien être, sans ressentir d'effets psychiques comme l'euphorie ou la sensation de flash. De plus, l'arrêt progressif du traitement entraîne l'apparition retardée de signes de sevrage minimes quoique sur une période assez longue (ANONYME, 1996 a). Une étude évalue les effets physiologiques et comportementaux de la buprénorphine, durant les 4 premiers jours de la phase d'induction rapide de buprénorphine (2, 4 et 8 mg), faisant suite à un sevrage rapide d'héroïnomanes. Elle aboutit aux mêmes observations que l'étude précédente. (JOHNSON et al., 1989)

Une étude réalisée en double aveugle chez des sujets dépendants à l'héroïne a permis d'évaluer l'efficacité du traitement à la buprénorphine à une posologie de 8 mg par jour, comparativement à la méthadone (20 mg par jour et 60 mg par jour). En ce qui concerne la **compliance au traitement** et la **diminution de consommation d'héroïne** durant le traitement , la **buprénorphine administrée à raison de 8 mg par jour montre une efficacité équivalente à celle de la méthadone administrée à raison de 60 mg par jour.** (JOHNSON et al., 1992)

La **consommation de cocaïne** donne des résultats controversés. Selon certains auteurs, il semblerait que la buprénorphine puisse atténuer les effets de la cocaïne et qu'elle ne soit pas un complément agréable, contrairement à l'association cocaïne/héroïne ou cocaïne/méthadone. L'étude de JOHNSON et al., 1992, ne met en évidence aucune différence significative concernant la réduction de consommation de cocaïne, entre les groupes recevant de la méthadone et ceux traités

par la buprénorphine. Au contraire, deux autres études montrent l'intérêt d'utiliser la buprénorphine lors de dépendance à la cocaïne et à l'héroïne. L'une évalue uniquement la sécurité d'utilisation de la buprénorphine, et montre que l'administration de buprénorphine n'accentue pas les modifications cardiovasculaires, respiratoires et les variations de températures causées par la cocaïne et la morphine (TEOH et al., 1993). L'autre ne montre pas de différences significatives entre les résultats obtenus chez les patients sous buprénorphine et sous méthadone. Par contre il semblerait qu'une dose de buprénorphine de 6 mg par jour soit plus efficace qu'une dose de 2 mg par jour pour réduire les prises de cocaïne. (KOSTEN et al., 1992)

Certaines stratégies thérapeutiques visant à obtenir un **sevrage total**, lors d'une dépendance à l'héroïne ou d'un traitement par la méthadone, préconisent un sevrage suivi d'un traitement par un antagoniste. Or le passage de l'agoniste à l'antagoniste nécessite une période d'abstinence afin d'éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage ; et durant cette longue période de transition (10 à 14 jours), les risques de rechute sont grands. La buprénorphine pourrait servir de relais entre l'usage de l'agoniste (drogue) et le traitement antagoniste. L'utilisation de la buprénorphine dans ce cas a l'avantage d'entraîner un syndrome de sevrage moindre et d'en minimiser les symptômes par son action agoniste partielle. De plus à l'arrêt brutal de l'administration chronique de buprénorphine (30 jours), le syndrome de sevrage est modéré. L'induction de l'antagoniste se fait alors dans des conditions favorables. Ainsi, **le passage de l'agoniste** (héroïne) **à l'antagoniste** (naltrexone) **semble facilité par une utilisation transitoire de buprénorphine.** (KOSTEN et al., 1991)

• Caractéristiques du traitement

◆ Posologie et schéma thérapeutique

Le schéma thérapeutique se déroule en trois phases.

La ***phase d'induction du traitement***, consiste en quelques jours à augmenter progressivement la posologie par paliers de 2 mg jusqu'à disparition des signes de manque, apparition d'un état d'amélioration du patient et réduction de l'envie de drogue. La dose initiale est de 0,8 à 2 mg par jour en une prise. Un délai minimal de transition est à respecter avant la prise de la première dose de Subutex®, suivant la dose et la cinétique d'élimination du dernier produit opiacé consommé, et afin d'éviter de précipiter un syndrome de manque aigu (dû à l'effet antagoniste du Subutex®). Lors d'une consommation antérieure de codéine ou d'héroïne, le délai est de 4 heures. Chez les patients traités avec de la morphine, la transition nécessite une diminution des doses de morphine par paliers jusqu'à 180 à 300 mg/jour avant de débuter l'induction au

Subutex®. Lors d'un traitement antérieur à la Méthadone®, le schéma de transition est identique, les doses de méthadone étant abaissées jusqu'à 30 mg par jour.

La phase d'induction du traitement par la buprénorphine a fait l'objet d'une étude qui a permis de démontrer l'intérêt d'une induction rapide et à dose suffisamment élevée mais qui n'entraîne pas de syndrome de sevrage, afin de limiter la consommation de concomitante de drogues illicites. (JOHNSON et al., 1989)

La ***phase de stabilisation*** est la plus longue (de quelques mois à quelques années) et doit être maintenue tant que le patient n'a pas retrouvé un équilibre sur tous les plans. Durant cette période, outre l'équilibrage du traitement, qui nécessite une mise au point régulière, une prise en charge sociale et psychologique sera indispensable pour la réussite du traitement. En effet, si le patient est désinséré ou au chômage, un syndrome dépressif peut survenir dans un contexte de désoeuvrement, pouvant entraîner la consommation d'autres drogues ou une rechute.

La posologie moyenne de substitution est de 8 mg par jour, avec une adaptation possible entre 4 et 16 mg maximum par jour, en prise unique par voie sublinguale. Cette posologie équivaut à 60 mg par jour de Méthadone®. (ANONYME 1996 b)

D'après les résultats de plusieurs études, l'administration de buprénorphine à des doses supérieures à celles préconisées, permettrait en toute sécurité une administration moins fréquente qu'un rythme quotidien, par exemple un jour sur deux en doublant les doses. (WALSH et al.,1994) (ANONYME 1996 a)

La ***phase de réduction*** du traitement se fait d'un commun accord avec le patient, sans précipitation. Lorsque le patient est stabilisé, la réduction progressive par paliers de 2 mg puis de 0,4 mg se fera sur plusieurs mois. Certains patients pourront réduire progressivement le traitement jusqu'à le stopper. L'arrêt conduit soit directement à l'abstinence, soit à un traitement antagoniste (naltrexone). Pour d'autres patients, plus pharmacodépendants, un traitement de substitution plus long, voire sans durée déterminée est parfois nécessaire.

- Tolérance et dépendance

Ce produit a une dépendance moindre, avec un très faible effet euphorisant, même par voie veineuse, et un syndrome de sevrage peu important, mais relativement durable. (LAGIER, 1996)

- Effets indésirables

Les manifestations les plus fréquemment observées avec la buprénorphine sont : constipation, céphalées, insomnie, asthénie, somnolence, nausées, vomissements, vertiges. D'autres effets indésirables plus rares sont : dépression respiratoire, atteintes hépatiques cytolytiques et hépatites rares, hallucinations. Leur survenue dépend du seuil de tolérance, qui est plus élevé chez les toxicomanes que dans la population générale. (VIDAL, 1997) (ANONYME, 1997)

- Les risques

La forme galénique du Subutex® ne met pas à l'abri des risques habituels liés aux conditions dans lesquelles les toxicomanes s'effectuent les injections. En effet, **les comprimés écrasés de Subutex® peuvent être injectés**, notamment par les patients particulièrement dépendants de l'injection. En dehors des complications locorégionales, les conséquences majeures sont les contaminations infectieuses et virales, et les accidents mortels par embolies gazeuses ou de particules.

Les propriétés d'agoniste partiel morphinique de la buprénorphine lui confèrent une utilisation en toute sécurité, le surdosage n'apparaissant pas, même à des doses quotidiennes élevées. En effet, une étude réalisée chez des volontaires non dépendants mais ayant déjà expérimenté un produit opiacé, a permis de montrer que la buprénorphine est bien tolérée à des doses pouvant aller jusqu'à 4 fois la dose recommandée pour la substitution (8 mg) et 70 fois la dose analgésique (0,3 mg) (WALSH et al., 1994). Toutefois, une consommation abusive associant à la buprénorphine, de l'alcool ou un dépresseur du système nerveux central, notamment les benzodiazépines, peut entraîner une **dépression respiratoire d'origine centrale**. Des cas de décès par dépression respiratoire ont été rapportés (REYNAUD et al., 1997). De plus, la buprénorphine peut induire une dépression respiratoire pas toujours antagonisée par la naloxone.

- Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses avec la buprénorphine sont potentiellement mortelles.

• Il y a majoration de la dépression centrale, avec sédation et altération de la vigilance, lors d'utilisation concomitante d'**alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central** : analgésiques et antitussifs morphiniques, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques (autres que les benzodiazépines), neuroleptiques, antidépresseurs, clonidine et apparentés. Ces associations sont déconseillées.

• De plus, comme nous l'avons vu précédemment, l'association avec les **benzodiazépines** expose au risque de décès par dépression respiratoire d'origine centrale.

• Administrée en association avec un **opiomimétique** (méthadone, morphine, héroïne...), la buprénorphine peut entraîner un syndrome de sevrage. En effet, la buprénorphine déplace ces produits des récepteurs morphiniques, et comme son effet est moins intense, il y a un risque de syndrome de sevrage.

• Il existe avec les **IMAO** un risque possible d'exagération des effets des opiacés par extrapolation des effets observés avec la morphine.

◆ Contre-indications et précautions d'emploi

Les contre-indications sont : hypersensibilité à la buprénorphine, enfants de moins de 15 ans, insuffisance respiratoire sévère, insuffisance hépatique sévère, intoxication alcoolique aiguë et delirium tremens.

Comme pour tout nouveau produit, des études spécifiques chez la femme enceinte n'ayant pas été réalisées, l'administration de la buprénorphine n'est pas recommandée pendant la grossesse. Dans le cas où une femme ayant accouché serait traitée avec Subutex®, l'allaitement n'est pas recommandé car la buprénorphine est très liposoluble et passe dans le lait.

• Cadre d'utilisation

◆ Indication

L'indication officielle du Subutex® est : **"le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique"** (ANONYME, 1996 b). En pratique, il s'agit des patients présentant moins de 10 ans de consommation quotidienne d'héroïne, avec des intervalles d'abstinence et consommant peu d'autres drogues (alcool, psychotropes, cocaïne). Pour des patients dépendants de l'héroïne de façon plus ancienne et plus forte, la Méthadone® sera plus adaptée. (NOITON et al., 1997)

Des précautions sont à prendre pour les usagers de drogue ayant déjà utilisé de la buprénorphine à haut dosage par voie intraveineuse, et qui s'injectent d'autres comprimés. La prescription de Subutex® devra faire l'objet d'une surveillance particulière en accord avec le pharmacien, notamment une délivrance fractionnée en début de traitement, et la prise sublinguale sous son contrôle. En cas d'échec, l'autre alternative est le traitement par Méthadone®.

Les **hospitalisations en urgence** sont fréquentes chez les toxicomanes, en raison de causes multiples : infections locales ou régionales (abcès géants suite à l'injection de cocaïne, cellulites...), infections générales (infections opportunistes du SIDA, tuberculose, hépatites virales B, C et delta...), accidents de la voie publique (nécessitant parfois une hospitalisation prolongée) et enfin les tentatives de suicide, une des principales causes de décès chez les héroïnomanes. Lors de ces hospitalisations, la prise en charge du manque d'opiacés sera déterminante pour le pronostic du patient et le déroulement du séjour à l'hôpital. Lorsque le patient prend déjà un traitement de substitution celui-ci doit être poursuivi, après avis du prescripteur. Dans le cas contraire, il est licite de mettre en place une substitution pour la durée de l'hospitalisation. Dans ce cas, **la buprénorphine est le traitement de substitution de première intention.** (GOUARIER, 1995)

- Prescription et délivrance

Tout médecin, exerçant en milieu hospitalier ou en ville peut initier le traitement. La prescription est effectuée sur **une ordonnance nominative classique accompagnée d'un bon extrait du carnet à souches dûment rédigé, pour une durée maximale de 28 jours.** Le Subutex® étant inscrit à la liste I, la nécessité de rédiger un bon extrait du carnet à souches représente une particularité par rapport aux règles de prescription habituelle des autres médicaments de la liste I.

Lors de **l'initiation du traitement**, il est fortement recommandé au médecin de **prescrire pour une durée plus courte (7 jours par exemple), de noter le nom du pharmacien sur l'ordonnance extraite du carnet à souches et de préciser le fractionnement de la délivrance et son rythme (quotidienne ou un jour sur deux au départ).** Lorsque le patient est stabilisé, la prescription peut être délivrée pour 28 jours, sans fractionnement, et il n'y a plus lieu d'identifier le pharmacien sur le bon.

Le pharmacien délivre le produit au vu le l'ordonnance nominative et du bon extrait du carnet à souches, pour une durée maximale de 28 jours. Lors du renouvellement d'un traitement, le patient devra obligatoirement présenter au pharmacien un nouveau bon extrait du carnet à souches.

Les modalités de prise en charge sont également précisées. Il est recommandé au médecin de travailler en collaboration avec le pharmacien d'officine, avec qui il établira les modalités de délivrance adaptées à chaque patient, mais également d'intégrer une pratique de réseau comprenant les centres spécialisés de soins aux toxicomanes, les médecins généralistes, les pharmaciens d'officine, un centre hospitalier et les travailleurs sociaux. Cette collaboration permet d'articuler le suivi médical du patient avec un suivi psychosocial concomitant si nécessaire.

Le Subutex® étant inscrit à la liste I, son approvisionnement se fait par simple commande au grossiste répartiteur. Le stockage du produit dans l'officine est libre.

- Mise en place et suivi du traitement

Aucun contrôle urinaire de l'usage de drogues illicites n'est obligatoire lors d'un traitement par Subutex®. En fait, la pratique de ces dosages en médecine de ville n'est pas possible, car ils ne sont pas pris en charge par la Sécurité sociale. "La mise à disposition en médecine de ville de la buprénorphine en traitement de substitution, sans la pratique de dosages urinaires opiacés pris en charge par la Sécurité sociale, ..., nous apparaît similaire à la mise à disposition de l'insuline sans pratique ni prise en charge de la glycémie" M. Auriacombe et J.Tignol. (AURIACOMBE et al., 1995)

D'autre part, il est fortement conseillé au personnel soignant, qu'un document de suivi et d'évaluation soit créé par le réseau, afin d'optimiser le suivi des patients sous Subutex®.

2.3.5. Aspects communs aux traitements par Méthadone® et Subutex®

2.3.5.1. Prise en charge multidisciplinaire

Jusque là, en France, le traitement de la toxicomanie s'appuyait surtout sur une approche psychodynamique de la dépendance, qui consistait à faire cheminer le toxicomane vers l'abstinence en l'absence de traitement de substitution. L'attitude actuelle des pouvoirs publics, notamment l'attribution d'une AMM pour la buprénorphine haut dosage dans le traitement de la substitution, ce qui constitue une première au niveau mondial, ne doit pas conduire à une dérive en sens inverse, celle de distribuer des produits à tout prix sous la menace de l'épidémie de SIDA.

Dans ce domaine thérapeutique comme dans les pathologies chroniques nécessitant la prescription de médicaments psychotropes, la prescription ne représente qu'un élément de la prise en charge.

L'administration d'un produit substitutif agit sur la composante biologique de la dépendance. En contrôlant le manque et en diminuant l'attirance pour la drogue, elle permet à terme de retrouver un équilibre physiologique et de mieux maîtriser la situation. En contrepartie le sujet doit accepter les contraintes du traitement, et les effets indésirables du médicament, qui ne sont pas compensés par un effet euphorisant ou sédatif agréable. De plus, cette thérapeutique dégage du temps libre et peut engendrer un sentiment de vide, conduisant fréquemment à des rechutes.

Les mesures d'accompagnement, réalisées par une équipe présente, disponible, malgré une rigueur nécessaire, sont synonymes de convivialité, de dialogue et d'accueil. Elles permettent de compenser en partie les frustrations. Mais c'est en abordant la prise en charge de façon globale que l'on saisit mieux la complémentarité de ces deux éléments. Grâce à un médicament de substitution, l'équipe soignante a un outil supplémentaire en main, une sorte de monnaie d'échange, qui peut la rassurer lui donner plus de recul vis à vis des patients. De leur côté, les patients se sentent reconnus, acquièrent une certaine stabilité grâce au traitement. **Le traitement substitutif sert en fait de terrain de rencontre, d'entrée en matière, permet de franchir certains blocages, qui sans lui n'auraient jamais été franchis, et les mesures d'accompagnement sont indispensables à l'initiation du traitement et à son bon déroulement.** (PIQUET et al., 1996)

Lors de l'initiation d'un traitement à la Méthadone®, ces conditions de multidisciplinarité sont réunies dans les centres spécialisés de soins aux toxicomanes. Par contre, lors du passage au traitement en ambulatoire, comme dans le cas de prises en charge sous Subutex® en ville, la mise en place de liens entre les différents professionnels de santé s'impose.

La structure des programmes de substitution diffère en fonction de la "qualité" et de la "quantité" des mesures d'accompagnement. Ce choix dépend des orientations du programme : objectif de Santé publique, et sa nécessité d'accueillir un maximum de personnes, ou programme plus restreint en terme d'accueil avec un haut niveau d'intervention (large palette de services médico-psychosociaux), ces programmes représentant une part importante des budgets. L'essentiel étant de définir les conditions optimales qui permettent d'atteindre les objectifs fixés.

2.3.5.2. Le travail en réseaux

Définis selon la circulaire DGS/DH n° 15 du 7 mars 1994, les **réseaux Ville-Hôpital** font partie du dispositif spécialisé de soins, de prévention et d'insertion pour toxicomanes. Médecins et pharmaciens devant travailler en collaboration, les deux conseils nationaux de l'Ordre ont élaboré, le 28 septembre 1994, un protocole commun formalisant le rôle des médecins et des pharmaciens dans le cadre des réseaux Ville-Hôpital, dont voici les principales lignes. (Annexe 1)

"Le réseau comprend des médecins et des pharmaciens, des travailleurs sociaux, des psychologues, des structures d'accueil, des éducateurs, des systèmes d'associations et des structures administratives (DDASS). De plus, il est attaché à une structure spécialisée référente (hôpital ou consultation spécialisée). Le réseau fait l'objet d'un enregistrement auprès de la DDASS, et les Ordres des médecins et des pharmaciens en sont tenus informés.

Les médecins et pharmaciens qui acceptent la prise en charge des toxicomanes dans le cadre des réseaux doivent être motivés et volontaires, formés et engagés à participer à une action pluridisciplinaire. L'objectif des réseaux est de créer des filières de soins efficaces, strictes, qui engagent les différentes parties en place.

L'engagement au sein d'un réseau implique quelques règles à respecter. **Il limite de 5 à 10 le nombre maximal de toxicomanes pris en charge par les médecins et les pharmaciens. Au sein du réseau doivent être organisés l'instruction, le suivi et l'évaluation des prises en charge.** Les évaluations sont réalisées en collaboration avec la DDASS et dans un but épidémiologique et de santé publique. Un carnet de liaison sera créé pour assurer un suivi efficace par les différents membres du réseau. Les noms du médecin et du pharmacien choisis par le toxicomane seront mentionnés sur le carnet à souche afin d'éviter un nomadisme de la part de celui-ci."

En tant qu'observateur de proximité, le pharmacien pourra déceler d'éventuels problèmes (rechute, injection du médicament...), et transmettre, via le réseau, les observations ou les informations utiles à la prise en charge du patient. Ainsi, lorsque il peut avoir un échange avec les médecins et d'autres professionnels de santé, son rôle dépasse la simple délivrance d'un produit. Il contribue à la relation de confiance et au soutien du patient. De même, la collaboration entre le médecin et le pharmacien et le dialogue entre le pharmacien et le patient sont des facteurs déterminants pour la compliance du traitement. Enfin, lorsqu'un produit sort sur le marché, il est rapidement détourné et fait souvent l'objet d'un marché parallèle. La mise en place et le bon fonctionnement des réseaux doit permettre d'enrayer ce phénomène, en ce qui concerne la Méthadone® et le Subutex®.

2.3.6. Produits autorisés pour les traitements de substitution : évolution de la législation

Avant 1995, régnait un vide juridique quant à l'utilisation des stupéfiants et des médicaments à base de buprénorphine pour la substitution aux opiacés. Faute de thérapeutique adaptée, ces médicaments faisaient l'objet de prescriptions non autorisées par leurs AMM respectives, de la part de médecins engagés dans la lutte contre la toxicomanie. Plusieurs textes de loi vont peu à peu enrayer ce vide juridique, auquel ont été confrontés, non sans problèmes les pharmaciens d'officine.

En ce qui concerne la **buprénorphine**, la délivrance du Temgésic® 0,2 mg, à doses supérieures à celles prévues par l'AMM, avait été autorisée pour une durée maximale de 28 jours au regard d'une ordonnance extraite du carnet à souches, dans l'attente de la mise sur le marché d'une forme plus adaptée aux traitements de substitution (Arrêté du 02/10/95) (LAMBERT et al., 1996). Cette autorisation prend fin avec l'AMM du Subutex® pour les traitements de substitution (31/07/95).

Le **Palfium®** est strictement contre-indiqué dans cette indication. "La prescription et la délivrance de Palfium® dans le cadre d'un traitement de substitution sont totalement inadaptées et particulièrement dangereuses. Le dextromoramide, de par la brièveté de son action, a un profil équivalent à celui de l'héroïne, conduisant le patient à augmenter les doses et induisant un risque létal majeur". (Circulaire de la DGS du 31/03/95, Annexe 1)

Le **sulfate de morphine** ne bénéficie pas d'une AMM pour une indication dans le traitement de substitution. Même si à long terme les patients toxicomanes stabilisés sous sulfate de morphine doivent bénéficier d'un traitement autorisé (méthadone, BHD), il paraissait délicat d'interrompre ce traitement en cours. C'est **pour permettre un relais par la Méthadone® ou le Subutex®** que la DGS avait autorisé la poursuite de traitements par sulfate de morphine (Moscontin® et Skénan®), dans le cadre de la substitution jusqu'au 30 juin 1996 (Note d'information de la DGS du 14/12/95). Cependant, en cas de nécessité thérapeutique absolue (contre-indications, inadaptation des traitements à la Méthadone® ou au Subutex® aux besoins des patients), lorsque l'état du patient l'imposait, la prescription de médicaments à base de sulfate de morphine à des fins de substitution pouvait être poursuivie après concertation entre le médecin traitant et le médecin-conseil de la Sécurité sociale (conformément à l'article L. 324-1 du Code de la Sécurité sociale). Dans ce cas, **l'ordonnance extraite du carnet à souches devait porter la mention manuscrite : "concertation avec le médecin conseil"**. De plus, l'initiation de nouveaux traitements au sulfate de morphine pour la substitution n'est plus autorisée. (ANONYME, 1996 f)

L'interruption du traitement substitutif à cette date butoir n'a pas été facilement réalisable en pratique. A l'expiration de la période transitoire définie par la note d'information précédemment citée, la DGS a de nouveau fait le point sur la situation, par la note d'information du 28/06/96. **Actuellement la prescription du sulfate de morphine à des fins de substitution doit rester exceptionnelle avec la mention manuscrite "concertation avec le médecin conseil".** Elle peut être indiquée dans deux cas : **les femmes enceintes** qui ne parviennent pas à se sevrer totalement, pour éviter un risque de souffrance in utero, et pour minorer la durée du sevrage de l'enfant, **certains toxicomanes relativement insérés socialement,** qui privilégient l'aspect agoniste des opiacés et pour lesquels les tentatives de substitution par la méthadone ont échoué pour des raisons sociales ou psychologiques. Aucune date butoir n'a été fixée, quant à l'application de ce texte. (Note d'information du 28/06/96, Annexe 1)

Actuellement, seuls la **Méthadone® et le Subutex®** ont une AMM pour les traitements de substitution de la dépendance aux opiacés. En dehors de le tolérance prévue par la note de la DGS du 28/06/96, l'utilisation d'autres médicaments est contraire à la réglementation.

2ème partie

ENQUETES ET DISCUSSION

I. MATERIEL ET METHODE

1 - INTRODUCTION

Lors de la mise en place des traitements de substitution à une large échelle, avec la commercialisation de la Méthadone® et du Subutex® en ville, les pouvoirs publics français, plus précisément le ministère de la Santé, a encouragé la mise en place de structures permettant de mener à bien la dispensation de ces médicaments. Les **Comités Départementaux de Suivi des Traitements de Substitution** ont été mis en place par les pouvoirs publics en 1995 afin d'assurer la réussite de cette action de santé publique qu'est la dispensation en officine des traitements de substitution. Ils sont sous la présidence du médecin inspecteur de la santé publique (DDASS) et regroupent des médecins, pharmaciens et travailleurs sociaux impliqués dans la substitution qu'elle soit effectuée dans le cadre hospitalier ou en ambulatoire. (Circulaire DGS/SP3/95 n°29 du 31 Mars 1995, Annexe 1)

Ces comités sont investis d'une triple mission :

- contribuer à l'organisation de la prescription et de la délivrance des médicaments de substitution, notamment par la mise en place de réseaux entre centres spécialisés de soins aux toxicomanes, médecins et pharmaciens,

- conseiller les professionnels de santé. Les médecins et les pharmaciens qui rencontreraient des difficultés dans la conduite et la dispensation de ces traitements pourront demander l'assistance de ce comité. A l'inverse, le comité de suivi pourra solliciter, en cas de difficultés ou pour son information, l'audition de professionnels impliqués dans cette prise en charge,

- veiller à la bonne utilisation des nouveaux médicaments de substitution (Méthadone® et Subutex®) .

Pour mener à bien ces missions, le comité pourra bénéficier de **l'appui technique des Centres d'Etude et d'Information sur les Pharmacodépendances (CEIP)**. Six centres sont implantés en France (Bordeaux, Caen, Grenoble, Marseille, Nancy et Paris). Ils ont été créés en 1990 par le Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité sur proposition de la Commission des Stupéfiants et des Psychotropes, en vue d'évaluer la pharmacodépendance, de lutter contre la toxicomanie et d'informer les différents professionnels. (Pour détails, voir : 2ème partie 3.3.1.1. Les CEIP)

Le Comité de Suivi Départemental des Traitements de Substitution de l'Isère travaille ainsi en collaboration avec le CEIP de Grenoble.

Les enquêtes réalisées en mars et en décembre 1996 correspondent à l'évaluation des traitements de substitution, menée par le Comité de Suivi Départemental des Traitements de Substitution de l'Isère, suite à la sortie en ville de la Méthadone® et du Subutex®.

2 - METHODE

Le premier questionnaire (mars 1996) a été rédigé par le Comité de Suivi Départemental des Traitements de Substitution de l'Isère. Nous avons participé au recueil des résultats, à la relance téléphonique et épistolaire ainsi qu'à l'analyse des données. Nous avons ensuite rédigé le deuxième questionnaire (décembre 1996), légèrement modifié en raison de quelques imperfections constatées après la première enquête. Nous avons ensuite effectué la relance, le recueil et l'analyse des données.

2.1. Elaboration des questionnaires

Le **premier questionnaire** a été élaboré lors des réunions du **Comité de Suivi de l'Isère** afin de dresser un premier état des lieux quant à la substitution dans la région grenobloise.

Il semblait intéressant de pouvoir effectuer une comparaison par rapport à la situation observée grâce aux résultats de la première étude. En effet, elle avait eu lieu en mars 1996, c'est à dire quelques semaines après la mise en vente du Subutex® (12/02/96). C'est pourquoi le **Comité de Suivi a décidé de réaliser une seconde enquête en décembre 1996, et nous a confié cette mission.**

En tenant compte des biais observés lors de la première étude et des remarques faites par le membres du Comité de Suivi, nous avons rédigé un nouveau questionnaire en apportant quelques modifications à la grille de mars. Afin de pouvoir effectuer une étude comparative des deux séries de résultats, il était impératif de recueillir le même type d'informations.

Au cours de la réunion du Comité de Suivi du 23/10/96, nous avons présenté les résultats de la première enquête, ainsi que le questionnaire de la seconde enquête, qui a été approuvé.

2.2. Méthodologie : réalisation pratique

Concernant la **première enquête**, qui couvrait la période du mois de **mars 1996**, le questionnaire accompagné d'une lettre explicative a été envoyé par la DDASS, aux 126 pharmacies de l'échantillon, à la fin du mois de mars, c'est à dire à la fin de la période d'étude. Les pharmaciens étaient priés de renvoyer le questionnaire avant le 15 Mai 1996. (Annexe 2)

Après avoir recueilli les questionnaires, **en juin nous avons effectué une relance téléphonique auprès des pharmacies n'ayant pas répondu.** Ceci a été rendu difficile car tous les questionnaires n'étaient pas nominatifs, donc pas identifiables. En effet, faute d'avoir réservé un emplacement au tampon de l'officine, celui-ci ne figurait pas sur toutes les réponses. Nous avons donc renvoyé des questionnaires aux pharmaciens qui n'avaient pas répondu et qui s'engageaient oralement à participer à l'enquête épistolaire.

Pour la **seconde enquête** dont la période d'étude couvrait le mois de **décembre 1996**, le questionnaire a été envoyé mi novembre à l'ensemble de 150 officines de l'échantillon. Il nous a semblé important de faire parvenir le questionnaire aux pharmaciens avant le début de la période d'étude. Il était accompagné d'une part d'un résumé des résultats de l'enquête de mars, qui permettait de montrer aux pharmaciens que leur participation avait permis de réaliser un travail concret et qui en quelque sorte les remerciait de leur participation antérieure. D'autre part, un second questionnaire était joint, il s'agissait de l'enquête réalisée par BEGOU, auprès de l'ensemble des pharmacies de la région Rhône-Alpes.

Il était demandé aux pharmaciens de renvoyer le questionnaire avant le 31 janvier 1997. (Annexe 3)

Nous avons réalisé **une relance téléphonique systématique fin décembre**, c'est à dire durant la période d'étude, afin de sensibiliser les pharmaciens à cette étude et de les motiver à répondre.

3 - POPULATION ETUDIEE

La population étudiée pour la **première enquête** a été choisie par les membres du Comité de Suivi de l'Isère et les personnes en charge de ce travail à la DDASS, qui ont élaboré le questionnaire. La zone d'étude de l'enquête réalisée en mars 1996 est constituée de **Grenoble et d'une partie de son agglomération**, qui correspond à la plupart des communes limitrophes de Grenoble : Echirolles, Eybens, Fontaine, Pont de Claix, Sassenage, Saint Martin d'Hères, Saint Martin le Vinoux, Seyssins, Seyssinet, La Tronche. Les 66 pharmacies de Grenoble ainsi que 60 pharmacies d'une partie de l'agglomération, soit au total **126 pharmacies constituent l'échantillon étudié.**

Quant au **choix de l'échantillon étudié lors de la seconde enquête**, nous avons estimé qu'il serait intéressant de prendre en compte l'ensemble des pharmacies de l'agglomération grenobloise dans sa totalité. Ainsi, la zone d'étude de l'enquête effectuée en décembre 1996, a été élargie aux 23 localités constituant la communauté de communes, anciennement Sieparg, et nommée depuis l'été 1996 **Grenoble Alpes Métropole ou "Métro"** (Annexe 4).

12 communes s'ajoutent ainsi aux 11 constituant la première zone d'étude. Seulement 9 d'entre elles ont une ou plusieurs pharmacies, soit 24 pharmacies supplémentaires dans les localités suivantes : Claix, Corenc, Domène, Le Fontanil, Gières, Meylan, Noyarey, Poisat et Saint Egrève. L'échantillon étudié en décembre 1996 est alors constitué des **150 pharmacies de Grenoble et son agglomération.**

Lors du dernier recensement datant de 1990, la "Métro" comptait 366 783 habitants. Les chiffres de la population de Grenoble (ville) ne sont pas disponibles.

4 - LES QUESTIONNAIRES

4.1. Objectifs

Ces questionnaires permettent de répondre à plusieurs interrogations.

L'enquête réalisée en mars avait pour but de **dresser un premier état des lieux sur la substitution avec la connaissance des consommations des médicaments à visée substitutive (officiellement reconnus ou non), le nombre de prescripteurs de patients et de pharmacies concernés et sur l'abus des substances psychotropes.**

La substitution étant récente en France et la mise en vente du Subutex® ayant eu lieu le 12 février 1996, c'est à dire quelques semaines avant l'étude de mars, il était intéressant de pouvoir **effectuer une comparaison quelques mois plus tard afin de suivre l'évolution de cette pratique en terme de consommations, patients, médecins et pharmaciens impliqués.** Pour cela, des modifications ont été apportées au premier questionnaire et la nouvelle version envoyée en **décembre** a permis de recueillir des informations similaires mais plus précises et complètes.

4.2. Forme

Les deux questionnaires sont construits sur le même plan, le second découlant du premier. (Questionnaires en Annexe 5)

Chaque questionnaire figure entièrement sur une page recto. Ceci signifie que le nombre d'informations recherchées n'est pas excessif, et que les pharmaciens peuvent y répondre assez rapidement sans risque d'oublier une question.

Ils comportent chacun deux questions fermées présentées sous forme de tableaux à compléter, ainsi qu'une question à réponse ouverte.

4.3. Contenu

4.3.1. Premier tableau

Il concerne la vente par les pharmacies de neuf spécialités qui sont utilisées dans le cadre de la substitution, et de médicaments psychotropes pouvant être abusés (trois spécialités dans le questionnaire de mars et quatre dans celui de décembre).

- **Médicaments pouvant être utilisés de façon officielle ou non pour la substitution**

Ils sont au nombre de neuf, et sont tous des médicaments opiacés. On peut les classer en trois sous groupes : les opiacés faibles, les opiacés mixtes et opiacés forts.

- ***Les opiacés faibles***

Ce sont des produits codéinés.

Le **Néocodion®** (camphosulfonate de codéine) est utilisé pour ses propriétés antitussives au niveau central. L'indication figurant dans son AMM est le traitement symptomatique des toux non productives gênantes. Ce médicament est en vente libre. Ainsi, il est bien connu des toxicomanes et leur permet de réaliser une autosubstitution lorsqu'ils se trouvent en situation de manque d'héroïne.

Le **Dicodin®** (dihydrocodéine) a une activité analgésique et est indiqué classiquement dans le traitement des affections douloureuses d'intensité moyenne. Il appartient au palier 2 défini par l'O.M.S., figure à la liste I des substances vénéneuses et n'est pas remboursé par la Sécurité sociale.

Quelques cas de dépendance ayant été décrits avec la dihydrocodéine, il convient de prescrire ce médicament avec prudence chez des malades ayant un passé de toxicomanie.

L'**Antalvic®** (dextropropoxyphène) est un antalgique qui fait partie du palier 2 de la classification de l'O.M.S. . Il appartient à la liste I des substances vénéneuses et est prescrit dans le traitement symptomatique des affections douloureuses ne répondant pas à l'utilisation d'analgésiques périphériques en première intention. Il est utilisé par les toxicomanes pour une autosubstitution.

- ***les opiacés mixtes***

Le seul représentant ici est la buprénorphine, qui se présente sous deux spécialités : Subutex® et Temgésic®.

Pour le **Temgésic®**, le dosage en buprénorphine est de 0,2 mg. Ce médicament est indiqué uniquement dans les douleurs intenses, en particulier les douleurs postopératoires et les douleurs néoplasiques. Il fait partie de la liste I mais nécessite une prescription sur un bon extrait du carnet à souches.

Le **Subutex®** est disponible en trois dosages : 0.4, 2 et 8 mg. Il est indiqué dans les traitements de substitution aux opiacés. Il fait partie de la liste I des substances vénéneuses.

- ***les opiacés forts***

Ils regroupent quatre spécialités : Méthadone®, Moscontin®, Palfium® et Skénan®.

La **Méthadone®** (chlorydrate de méthadone) a l'indication officielle du traitement de substitution aux opiacés. Elle appartient à la liste des stupéfiants.

Moscontin® et **Skénan ®** (sulfate de morphine) ont des formes galéniques différentes. Le Moscontin® se présente sous forme de comprimés et le Skénan® sous forme de gélules.

Ce sont des analgésiques centraux très puissants, agonistes des récepteurs opioïdes qui appartiennent à la liste des stupéfiants. Ils sont indiqués dans les douleurs intenses et / ou rebelles aux autres produits, notamment les douleurs d'origine néoplasique.

Le **Palfium®** (dextromoramide) appartient à la liste des stupéfiants. C'est un analgésique morphinique de synthèse apparenté à la Méthadone®, ayant une action antalgique supérieure à celle de la morphine mais de courte durée et un fort pouvoir toxicomanogène. C'est pourquoi son utilisation doit être limitée au traitement de douleurs très intenses et supposées ne durer que quelques heures. (MAGISTRETTI, 1992)

Ces médicaments ont une action antalgique plus ou moins forte exprimée en équivalence par rapport à la morphine (Tableau I), et des pouvoirs toxicomanogènes plus ou moins marqués. Ils sont fréquemment utilisés par les toxicomanes afin de combler un manque d'héroïne (syndrome de sevrage), pour éviter une rechute vers l'héroïne ou par manque de disponibilité en héroïne. Le Néocodion® est une spécialité à visée antitussive, mais la codéine est également utilisée pour son activité analgésique, en association avec des analgésiques du palier 1 de l'O.M.S. (paracétamol et aspirine).

Tableau I - Equivalences analgésiques des différents analgésiques

Conversion en Morphine (Voie orale)	
Codéine (Néocodion®)	Diviser par 4
Dihydrocodéine (Dicodin®)	Diviser par 2 (variable)
Dextropropoxyphène (Antalvic®)	Diviser par 10 (variable)
Dextromoramide (Palfium®)	Multiplier par 2 (variable)
Buprénorphine (Temgésic® Subutex®)	Multiplier par 60
Chlorydrate de méthadone (Méthadone®)	Multiplier par 3
Morphine parentérale	Multiplier par 6

(O'BRIEN, 1996) (SANG et al., 1995)

➡ ***Les informations recherchées*** pour chacun de ces produits sont la **quantité de boîtes vendues uniquement à des fins substitutives durant la période d'étude**, ainsi que le **nombre de patients et de prescripteurs concernés.**

• **Médicaments psychotropes dont l'usage est détourné**

Ils figurent dans la partie inférieure du tableau : Rohypnol®, Orténal®, Artane® et Survector®.

Seulement deux d'entre eux figuraient dans le questionnaire de mars (Rohypnol® et Orténal®) avec en plus un item intitulé "Correcteurs des effets secondaires des neuroleptiques" qui incluait Artane®. Dans la grille de décembre, ces quatre médicaments constituent la seconde partie du tableau, qui correspond à une utilisation non classique, c'est à dire à un usage détourné.

Le **Rohypnol®** (flunitrazépam) est l'une des benzodiazépines les plus abusées par les toxicomanes. Le plus souvent utilisées avec de l'alcool ou en association avec d'autres produits, les benzodiazépines permettent de corriger partiellement l'état de manque. Ce médicament est inscrit sur la liste I et en tant qu'hypnotique sa prescription est limitée à quatre semaines.

L'**Orténal®** (phénobarbital, amphétamine) est utilisé comme anticonvulsivant. L'amphétamine permet de corriger les effets dépresseurs du phénobarbital. Mais cette association est à réserver aux personnes se plaignant de l'action dépressive du barbiturique.

Ce produit, inscrit à la liste I, est bien connu des toxicomanes qui par une réaction chimique simple séparent les deux principes actifs pour obtenir de l'amphétamine, utilisée pour ses propriétés psychostimulantes. Cette spécialité est la seule forme d'amphétamine disponible sur le marché. Les amphétamines ne sont plus disponibles et les amines de synthèse ont été retirées.

L'**Artane®** (trihexyphénidyle) fait partie de la classe des antiparkinsoniens anticholinergiques, utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson et pour les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques. Utilisé à dose importante et en association avec de l'alcool, il produit un effet euphorisant (et éventuellement hallucinogène), qui est recherché par les toxicomanes.

Les autres produits du même groupe comme Akineton® et Lepticur® sont moins recherchés, notamment Lepticur® qui l'est très rarement.

Le **Survector®** (amineptine), antidépresseur dopaminergique psychotonique de la classe des tricycliques, est le plus stimulant des antidépresseurs non IMAO. Il peut être à l'origine d'une pharmacodépendance et entraîner une euphorie ainsi qu'une psychostimulation ou effet "amphétamine like" quasi immédiat.

Tous ces produits appartiennent à la liste I.

➡ ***Les informations recherchées*** pour chacun de ces quatre produits, sont le **nombre de boîtes vendues pour un usage détourné ou abusif, le nombre de prescripteurs ainsi que le nombre de patients concernés.**

4.3.2. Question à réponse ouverte

➡ Il était demandé au pharmacien d'**indiquer d'autres produits qui sont à sa connaissance utilisés à des fins toxicomaniaques.**

4.3.3. Second tableau

➡ Il permet d'obtenir une information importante. Il s'agit d'**évaluer le nombre de patients bénéficiant de traitements de substitution fréquentant en moyenne les pharmacies.** Il suffisait pour répondre de cocher la case correspondante.

4.4. Les biais du premier questionnaire

Des imprécisions dans la première version de la grille laisseront en suspens quelques interrogations quant à l'exactitude des résultats de l'étude de mars.

- **Premier tableau :**

Dans cette question , il s'agissait de ne comptabiliser que les ventes des produits visiblement utilisés à des fins substitutives. La notion de "fins substitutives" n'était peut être pas suffisamment soulignée et visible. On ne peut pas exclure l'utilisation de certains produits, par exemple Moscontin® et Skénan®, dans le traitement de la douleur.

De plus, l'absence de la précision des différents dosages de Méthadone® et Subutex® ne permet pas d'établir ensuite une comparaison précise quant au nombre de boîtes vendues de chaque produit.

- **Question à réponse ouverte :**

Il est possible que la question "Avez-vous connaissance d'autres produits utilisés à des fins toxicomaniaques ?", ait entraîné des réponses correspondant à des connaissances bibliographiques, alors qu'elle appelait des réponses relatives à l'expérience personnelle des pharmaciens. De plus la durée d'étude n'était pas précisée : mois de mars ou une autre période.

- **Deuxième tableau :**

Le type de patient n'est pas précisé : patients prenant un traitement de substitution officiel, non officiel, ou les toxicomanes au sens large (abus de Rohypnol®, etc.) ?

D.U. MÉD. LYON

4.5. Le deuxième questionnaire

Compte tenu des biais observés dans la grille de mars, quelques améliorations ont été apportées lors de l'élaboration du questionnaire de décembre.

• Tout d'abord, un **espace est réservé au tampon de l'officine** afin de pouvoir identifier le questionnaire. De plus, les **questions sont numérotées**, ce qui simplifie la réalisation des commentaires.

• **Modifications de la première question :**

◆ La **période d'étude** ainsi que la notion de **"produits utilisés à des fins substitutives"** ont été noircies, ce qui les rend plus visibles.

◆ Le **tableau est séparé en deux parties distinctes** : la partie supérieure correspond aux traitements de substitution (officiels et officieux), la partie inférieure aux médicaments dont l'usage est détourné.

• Dans la partie supérieure du tableau :

- les **différents dosages de Méthadone® et de Subutex® sont mentionnés,**

- une **précision est apportée concernant Moscontin® et Skénan®.** D'après leur AMM, ces médicaments sont indiqués dans le traitement de la douleur. Dans cette version du questionnaire, il est précisé de ne prendre en compte pour l'enquête, que les ordonnances qui comportent la mention : **"Médecin conseil informé"**. Ceci signifie que le prescripteur a obtenu dans ce cas particulier l'accord du médecin conseil de la Sécurité sociale pour utiliser ces produits à des fins substitutives. En effet, la délivrance de ces produits n'est tolérée qu'exceptionnellement, et que s'il s'agit d'une poursuite de traitement . Une initiation à visée substitutive avec ces produits est dorénavant inacceptable.(Voir : 1ère partie 2.3.6. Produits autorisés pour les traitements de substitution : évolution de la législation)

• Dans la partie inférieure du tableau, figurent **deux spécialités supplémentaires par rapport à la grille de mars : Artane® et Survector®.**

• L'ensemble du tableau comporte les colonnes correspondant au nombre de prescripteurs et de patients. Pour Méthadone® et Subutex® le nombre de prescripteurs correspond au nombre total pour l'ensemble des dosages de chaque produit. En effet, un médecin prescrivant plusieurs dosages d'un même produit ne doit pas être comptabilisé plusieurs fois. Il en est de même pour le nombre de patients. Un patient prenant simultanément un des médicaments sous

plusieurs dosages afin de réaliser une adaptation posologique ne doit pas figurer plusieurs fois dans le tableau.

• **Modifications de la deuxième question :**

Afin de s'intéresser à la vente réelle de produits utilisés à des fins toxicomaniaques, et ceci pendant la période d'étude uniquement, les précisions : **"expérience personnelle"** et **"mois de décembre 1996"** ont été apportées et mises en évidence.

• **Modifications de la troisième question :**

Elle concerne le nombre de patients bénéficiant de traitements de substitution. **Les cases "0" et "1 à 5" remplacent la précédente case "0 à 5".**

Dans cette question une imprécision subsiste. En effet, dans l'estimation de la fréquentation des pharmacies par les patients bénéficiant de traitements de substitution, nous n'avons pas précisé s'il s'agissait des traitements de substitution officiels ou non officiels. A l'avenir, en vue de réaliser le même type d'enquête, il faudrait apporter cette précision. Toutefois, il est délicat d'aborder le sujet des médicaments utilisés dans un but substitutif, et ne possédant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication, la véritable utilisation des médicaments n'étant pas toujours connue par les pharmaciens qui délivrent ces produits.

5 - TRAITEMENT DES RESULTATS

Les informations recueillies à partir des grilles de réponse ont été codées "oui / non" ou en valeurs numériques, suivant les données, et intégrées une à une dans le Système de gestion de base de données relationnelles pour Windows version 2.0, Microsoft Access®. (Grilles de saisie en Annexe 6)

Les chiffres obtenus grâce à cette base de données ont ensuite été exploités sur le logiciel Excell® afin d'effectuer des tableaux et graphiques.

1 - TAUX DE REPONSE

Pour l'enquête de **mars 1996**, la participation globale après un courrier et une relance téléphonique éventuelle est de **54,7 %** (69 réponses sur 126 envois). Le taux de réponse est de 41,5 % pour Grenoble (27 réponses sur 66 envois) et de 69 % pour la banlieue (42 réponses sur 60 envois).

Concernant l'enquête réalisée en **décembre 1996**, le taux de réponse global après un courrier et une relance téléphonique systématique durant la période d'étude est de **30,6 %** (46 réponses sur 150 envois), avec 30,7 % pour Grenoble et 30,2 % pour la banlieue. Si l'on considère séparément les réponses provenant des neuf localités nouvellement inclues à l'échantillon de départ (enquête de mars), le taux de participation est de 12,5 % (3 réponses sur 24 envois). On peut alors comparer les chiffres qui correspondent à l'**échantillon étudié en mars**. Le taux de réponse est de **34,1 %** (43 réponses sur 126 envois), soit une participation légèrement supérieure au chiffre global de 30,6 %.

Il apparaît clairement que les pharmaciens qui avaient été contactés lors de la première enquête, ont répondu plus fréquemment à celle de décembre, que les pharmaciens pour lesquels l'enquête de décembre était le premier contact. Les pharmaciens appartenant à l'échantillon de départ se sont probablement sentis plus concernés. Ceci s'explique, peut-être, par le fait que le second questionnaire était accompagné des résultats de la précédente étude.

Toutefois, on observe une nette diminution par rapport à la forte participation des pharmaciens lors de l'étude de mars. Cette diminution n'est-elle pas due à la forte activité de la période hivernale en officine ?

2 - COMPARAISON DES RESULTATS GRENOBLE / BANLIEUE

Lors de la saisie des résultats de l'enquête de mars, la provenance géographique des questionnaires a été codifiée suivant deux items : Grenoble et banlieue. L'analyse des résultats a donc été effectuée en parallèle pour chacun des deux groupes et a permis d'effectuer une comparaison des résultats. (Tableaux récapitulatifs des résultats en Annexe 7)

Globalement, pour l'ensemble des spécialités de la première question, les pharmacies de Grenoble vendent en moyenne 2,3 fois plus de boîtes de chaque produit que les pharmacies de la banlieue. Cependant, il existe trois exceptions : Subutex® et Rohypnol® sont vendus en moyenne en quantité plus importante en banlieue qu'en ville (respectivement 10 et 5 fois), quant à Antalvic®, il est vendu en moyenne en quantité deux fois plus importante en banlieue qu'en ville. Mais la proportion des ventes des différents médicaments au sein de chaque groupe est proche quelque soit la provenance des questionnaires.

Concernant les produits dont l'usage est abusé et qui sont cités dans la deuxième question, le nombre de boîtes n'étant pas indiqué et le taux de réponse à cette question n'étant pas très élevé, il est difficile de comparer les résultats des deux sous groupes Grenoble et banlieue.

Au vu de ces constatations et étant donné le nombre assez peu élevé de questionnaires récupérés lors de l'étude de décembre, aucune distinction n'a été faite lors de la saisie des résultats de la seconde enquête. Si une distinction avait été effectuée en fonction de l'origine géographique des questionnaires retournés, les sous groupes n'auraient pas été représentatifs car peu importants en nombre. Nous avons étudié les réponses de manière globale, c'est à dire en regroupant les résultats des pharmacies de Grenoble et de la banlieue.

En conclusion, l'analyse des résultats des deux enquêtes a été réalisée de façon globale, c'est à dire en n'effectuant aucune distinction entre les données provenant de Grenoble et de la banlieue.

3 - FREQUENTATION DES PHARMACIES PAR LES TOXICOMANES

Dans la dernière question il était demandé aux pharmaciens d'évaluer le nombre de patients bénéficiant des traitements mentionnés dans le questionnaire et qui fréquentent régulièrement leur officine. Il s'agissait évidemment des patients bénéficiant de traitements de substitution.

Résultats

Dans quelles pharmacies vont les patients bénéficiant de traitements de substitution ? (Tableau II)

Tableau II - Fréquentation des pharmacies par les patients prenant un traitement de substitution (mars et décembre)

	Pourcentage d'officines recevant en moyenne					
	0 à 5 patients	6 à 10 patients	11 à 20 patients	21 à 40 patients	41 à 60 patients	> 61 patients
Mars 1996	65	23	5	2	2	3,5
Décembre 1996	87	4,5	2	2	0	4,5

Pour les deux périodes étudiées, la répartition entre les pharmacies recevant plus de 11 patients varie peu. Par contre, de nettes différences s'observent pour les deux autres items.

Pour chacune des études, le premier choix **"0 à 5" représente la majorité des réponses**, mais la proportion entre "0 à 5" et "6 à 10" est différente. En décembre, plus nombreuses sont les officines qui reçoivent de 0 à 5 patients, proportionnellement à celles qui reçoivent de 6 à 10 patients.

La réponse "0 à 5 patients" regroupe en fait deux types de situations très différentes : les pharmacies dont la clientèle habituelle ne compte aucun toxicomane et celles qui en reçoivent régulièrement de 1 à 5. C'est pourquoi lors de la seconde étude, la case "0 à 5" a été remplacée par deux items : "0 patient" et "1 à 5 patients". Les résultats obtenus sont les suivants. (Tableau III)

Tableau III - Fréquentation des pharmacies par les patients prenant un traitement de substitution (décembre)

	Pourcentage d'officines recevant en moyenne						
	0 patient	1 à 5 patients	6 à 10 patients	11 à 20 patients	21 à 40 patients	41 à 60 patients	> 61 patients
Décembre 1996	13,3	73,3	4,5	2	0	0	4,5

En décembre, la plupart des pharmacies (73,3 %) reçoit en moyenne de 1 à 5 patients toxicomanes et 13,3 % n'en accueillent aucun. Malheureusement, il nous est impossible de comparer ces valeurs à celles de mars.

Toutefois, ces chiffres permettent d'observer une tendance. **Il semblerait qu'en moyenne, une pharmacie qui accueille des patients suivant un traitement de substitution officiel ou non, en reçoive un nombre plus limité en décembre qu'en mars**, ce qui apparaît souhaitable. Ce qui signifierait soit une augmentation du nombre de pharmacies délivrant ces traitements soit une diminution du nombre de patients en traitement.

Commentaires

Une pharmacie qui accueille des patients toxicomanes suivant un traitement de substitution officiel ou non, semble en recevoir un nombre plus limité en décembre qu'en mars. Il apparaît plus loin dans les résultats que de plus en plus de traitements de substitution, notamment au Subutex® sont délivrés.

Le fait qu'un nombre croissant de pharmacies reçoivent en moyenne un nombre réduit de toxicomanes (0 à 5 patients), semble dû au fait que de plus en plus d'officines délivrent des traitements de substitution, officiels ou non. Cette tendance est plutôt favorable à la bonne prise en charge de ces clients par les pharmaciens concernés.

Une enquête menée en juin 1996 par les laboratoires Schering-Plough auprès de 2646 officines, révèle selon 57,2 % des pharmaciens, que les patients traités par Subutex® étaient tous nouvellement traités par ce produit, et que 14,5 % d'entre eux ne prenaient précédemment aucun traitement de substitution et n'entraient pas dans le système de soins (Anonyme, 1996 d). Ceci met en évidence un plus grand recours aux soins de la part des toxicomanes.

De plus, la mise à disposition sur le marché de la Méthadone® et du Subutex® élargit l'arsenal thérapeutique utilisable par les médecins, et surtout leur permet de prescrire des traitements de substitution dans un cadre légal.

Enfin, la mise en place de réseaux Ville-Hôpital visant à réaliser une prise en charge des toxicomanes permet un suivi correct de leur traitement ainsi qu'une meilleure accessibilité aux soins (médicaux, psychologiques...).

4 - METHADONE® ET SUBUTEX® : PRESCRIPTION ET DISPENSATION

La prescription de Méthadone® doit être initialisée dans un centre spécialisé de soins aux toxicomanes agréé, une fois le patient stabilisé sous ce traitement, une prescription en ambulatoire est possible par un médecin-relais en ville, avec accord du médecin du centre. Pour le Subutex®, la prescription pouvant être initialisée par tout médecin généraliste, on pouvait craindre une nomadisation de la prescription.

4.1. Prescripteurs et patients

Il était intéressant de pouvoir évaluer le nombre de prescripteurs et de patients pour chaque produit.

Résultats (Tableau IV)

Globalement, en mars comme en décembre, **le nombre de prescripteurs et de patients concernés par la Méthadone® est faible par rapport aux chiffres relatifs au Subutex®.**

Par ailleurs, le nombre de patients traités par Subutex® a presque triplé en 10 mois, et comme l'évolution suit la même tendance pour le nombre de prescripteurs, le nombre moyen de patients suivis par un médecin est stable, voire en très faible diminution : 2,1 patients suivis par un médecin en mars et 1,9 en décembre.

La situation est stable pour la Méthadone®. En décembre, 3 patients étaient suivis par 3 médecins alors qu'en mars 2 patients étaient suivis par 2 médecins, soit en moyenne un patient pris en charge par un prescripteur.

En conclusion, les pourcentages d'augmentation du nombre de prescripteurs et du nombre de patients entre mars et décembre sont égaux pour la Méthadone® (150 %), et quasiment égaux pour le Subutex® (330 % d'augmentation pour les prescripteurs et 295 % pour les patients).

4.2. Pharmacies et patients

Résultats (Tableau IV)

En mars, 2 patients suivaient un traitement à la Méthadone®, qui était délivrée par 2 pharmacies, et en décembre, 3 patients suivaient un traitement et fréquentaient 3 pharmacies, soit **un pourcentage d'augmentation égal du nombre de patients sous Méthadone® et du nombre de pharmacies délivrant ce médicament (150 %)** entre mars et décembre.

En décembre, une pharmacie suivait en moyenne 11 patients sous Subutex® alors qu'en mars ce chiffre était de 6. Le chiffre élevé de patients en décembre peut s'expliquer par le fait que 4 des 15 pharmacies prenaient en charge en moyenne 36,5 patients sous Subutex®, alors que pour les 11 autres pharmacies concernées ce chiffre est de 2.

Ainsi, **l'augmentation du nombre de patients sous Subutex® est de 295 %** entre mars et décembre, avec une **augmentation de 167 % du nombre de pharmacies dispensant du Subutex®** durant cette même période. **Pour la Méthadone®, l'augmentation du nombre de patients est égale à celle du nombre de pharmacies (150 %).**

Tableau IV - Nombre de prescripteurs et de patients pour Méthadone® et Subutex® (mars et décembre)

	Médicament	Mars 1996	Décembre 1996	Pourcentage d'augmentation
NOMBRE DE PRESCRIPTEURS	Méthadone®	2	3	150
	Subutex®	27	89	330
NOMBRE DE PATIENTS	Méthadone®	2	3	150
	Subutex®	57	168	295
NOMBRE DE PHARMACIES	Méthadone®	2	3	150
	Subutex®	9	15	167

Commentaires 4.1. et 4.2.

Les résultats mettent en évidence que l'explosion des ventes de Subutex® n'a pas été suivie par l'augmentation en conséquence du nombre de pharmacies délivrant ce médicament. En fait, il est certain que de plus en plus de pharmacies participent à cette activité mais il apparaît qu'un faible nombre d'officines "monopolisent" la dispensation du Subutex®. Ceci était vrai surtout au début, mais ce phénomène tend à s'améliorer un peu. Une meilleure répartition de la prise en charge des toxicomanes par les pharmacies serait bénéfique afin d'éviter de s'acheminer vers un phénomène de "ghetto". En ce qui concerne la Méthadone®, en décembre comme en mars, la répartition semble idéale (un médecin prescrit le traitement à un patient , et une pharmacie prend en charge un patient pour la délivrance du médicament).

De façon globale, **une pharmacie prend en charge la délivrance de Méthadone® ou de Subutex® pour un nombre beaucoup plus élevé de patients qu'un médecin prescrivant ces médicaments.** Il est certain que la prise en charge d'un toxicomane nécessite beaucoup plus de temps de la part du prescripteur que de la part du pharmacien. Mais il serait préférable que le nombre de pharmacies délivrant ces produits progresse à la même vitesse que le nombre de traitements au Subutex® initiés en ambulatoire, comme c'est le cas pour les médecins.

Selon le protocole commun établi le 28/09/94 par les conseils nationaux de l'Ordre des médecins et des pharmaciens, formalisant le rôle de ces deux acteurs dans le cadre des réseaux Ville-Hôpital, les médecins et pharmaciens qui prennent en charge des toxicomanes dans le cadre des réseaux sont tenus d'en limiter le nombre (de 5 à 10) afin de pouvoir effectuer un suivi correct. Même si quelques pharmaciens impliqués semblent accueillir de plus en plus de toxicomanes, en moyenne, ce nombre reste raisonnable et une prise en charge correcte peut être effectuée pour la plupart d'entre eux.

Il semblait intéressant de voir si les pharmacies qui délivrent des médicaments de substitution étaient les mêmes en mars et en décembre. Plusieurs conditions sont nécessaires pour pouvoir répondre à cette question. Tout d'abord, il faut que les grilles de réponses soient identifiées au nom de la pharmacie, ce qui n'est pas toujours le cas puisqu'un espace réservé au tampon de l'officine ne figurait pas sur la grille de mars. De plus, il faut que le pharmacien ait renvoyé les deux questionnaires.
De nombreuses informations faisant défaut, il serait imprécis de répondre de façon chiffrée. Toutefois il semble qu'à l'exception de quelques rares cas, la plupart des questionnaires récupérés lors de la seconde étude proviennent d'officines qui ne pratiquaient pas une activité de substitution en mars. Ce qui signifierait l'implication de nombreux nouveaux pharmaciens sollicités par ce type de dispensation.

5 - SUBSTITUTION ET ABUS DE PSYCHOTROPES : REPARTITION DES PRODUITS

5.1. Répartition des pharmacies en fonction des produits délivrés

Elle permet d'analyser l'attitude des pharmaciens face à des demandes spontanées ou sur prescription, d'un ou des produits étudiés.

Pour cette question nous avons pris en compte :

- en mars : tous les médicaments opiacés + Rohypnol®, Orténal® et Artane®.

Artane® figurait parmi le groupe des "Correcteurs des effets secondaires des neuroleptiques". Puisqu'il est le produit le de ce groupe le plus fréquemment détourné par les toxicomanes, et pour faciliter la comparaison des résultats, les ventes des "Correcteurs des effets secondaires des neuroleptiques" figureront sous le nom de spécialité Artane®.

- en décembre : tous les médicaments opiacés + Rohypnol®, Orténal®, Artane® et Survector®.

Résultats (Figure 1)

On observe grâce aux résultats de décembre, une nette évolution quant à la délivrance de ces différents médicaments.

En mars, 7 % des pharmacies ne délivraient aucun produit, que ce soit un traitement de substitution officiel ou non, ou un médicament psychotrope abusé, et qu'il soit ou non inscrit à une des liste des substances vénéneuses, ce qui est peu. La plupart des pharmacies délivraient tout, c'est à dire les opiacés ainsi que Rohypnol®, Orténal® et Artane®.

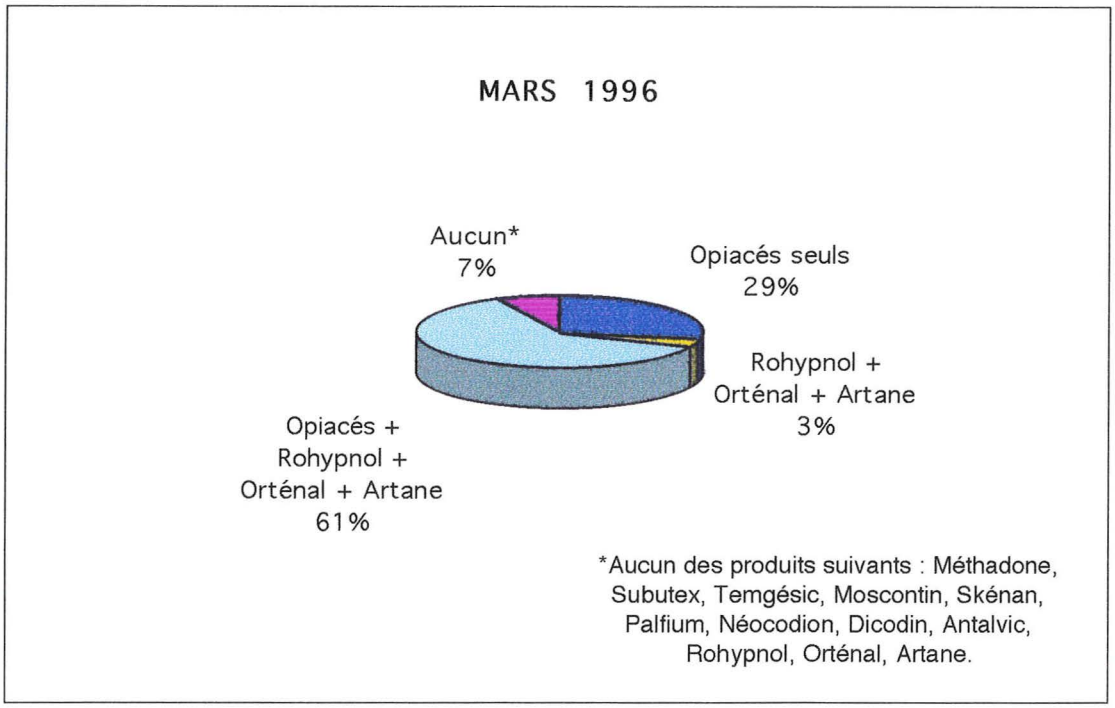
En décembre, le nombre de pharmacies ne délivrant aucun des produits a nettement augmenté et représente alors 11 %. Quelque pharmaciens justifient leur attitude par une localisation dans un quartier difficile, ceci entraînant de nombreux problèmes : trafics, fausses ordonnances, casse, ... De même, la délivrance des opiacés seuls est devenue plus fréquente. De ce fait, les pharmacies délivrant à la fois les deux types de produits ont nettement diminué. Enfin, le nombre de pharmacies qui dispensent uniquement des médicaments psychotropes détournés, sans vendre d'opiacés, reste faible et stable. En mars 3 % des pharmacies vendent uniquement Rohypnol®, Orténal®, Artane® et en décembre 2 % vendent uniquement Rohypnol®, Orténal®, Artane® et Survector®.

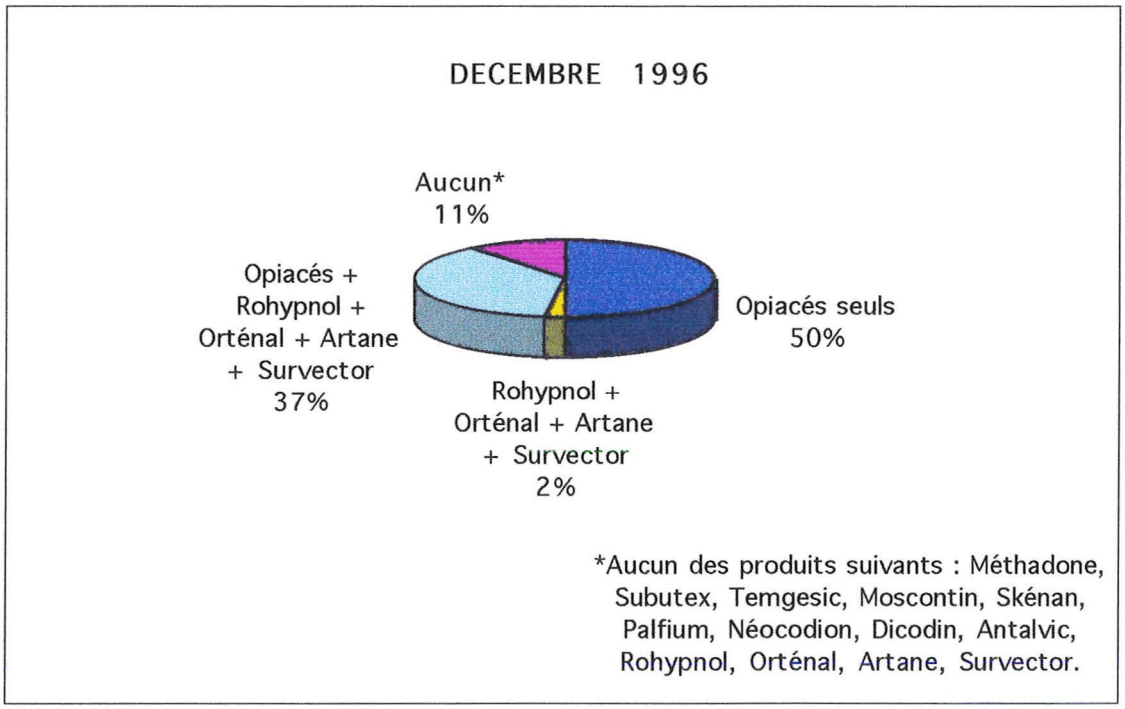
Pour Rohypnol®, Orténal®, Artane® et Survector®, on ne peut pas différencier une réticence à délivrer d'une absence de demande (c'est à dire de prescription).

Commentaires

Depuis la mise à disposition sur le marché de traitements de substitution officiels, la pratique des pharmacies en terme de vente des médicaments opiacés et des médicaments psychotropes dont l'usage est détourné par les toxicomanes, semble avoir évolué. Il s'agit certainement d'un changement des prescriptions, mais aussi d'un changement d'attitude des pharmaciens quant à la délivrance de ces produits.

Figure 1 - Répartition des pharmacies en fonction des produits délivrés (Boîtes)





5.2. Produits de substitution opiacés

Les dérivés de l'opium ou opiacés renferment de nombreux produits. Le plus utilisé en Europe dans un but toxicomaniaque est l'héroïne. Dérivant de façon plus ou moins directe de l'opium, ses agonistes sont classés en plusieurs groupes. Parmi les agonistes purs, on trouve la méthadone (Méthadone®), la morphine (Moscontin®, Skénan®), le dextromoramide (Palfium®), qui sont des agonistes forts. Les agonistes faibles regroupent la codéine (Néocodion® ...), la dihydrocodéine (Dicodin®), et le dextropropoxyphène (Antalvic®). Le groupe des agonistes partiels est constitué par la buprénorphine (Temgésic®, Subutex®). Il est également possible de classer ces produits en dérivés codéinés et non codéinés.

Résultats (Figure 2)

On observe une **forte diminution des ventes du groupe des produits codéinés (Dicodin® et Néocodion®)** (70 % des ventes d'opiacés en mars et 45 % en décembre). Les ventes de Dicodin® étant stables, cette forte diminution est due à **la chute des ventes de Néocodion®** par rapport aux autres produits de ce groupe.

En contrepartie, en décembre, **la part des ventes de produits non codéinés est importante** (55 % des ventes d'opiacés). Ce chiffre traduit la très **nette progression des ventes de Subutex®** ainsi qu'une **régression notoire de celles de Temgésic®** et **Antalvic®**. En effet, les autres produits du groupe ne présentent pas d'évolution significative.

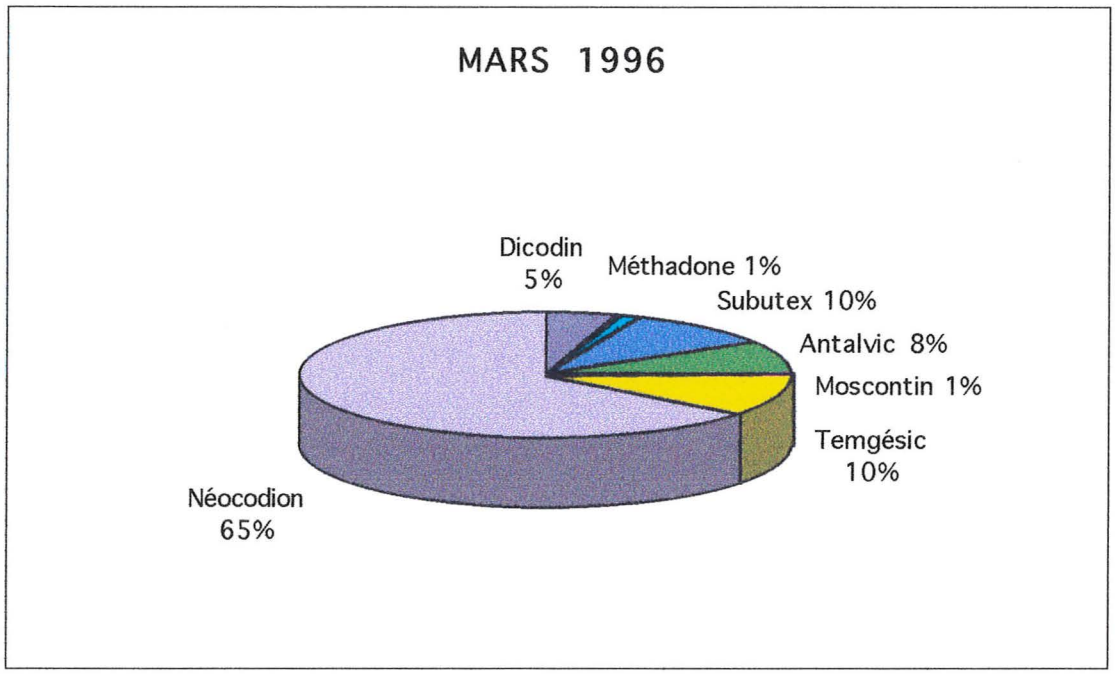
Durant cette période, la situation a beaucoup évolué puisqu'en décembre la part la plus importante des opiacés est revenue au Subutex® avec 49 % des ventes, alors qu'en mars le Néocodion® arrivait en tête avec 65 % des ventes d'opiacés.

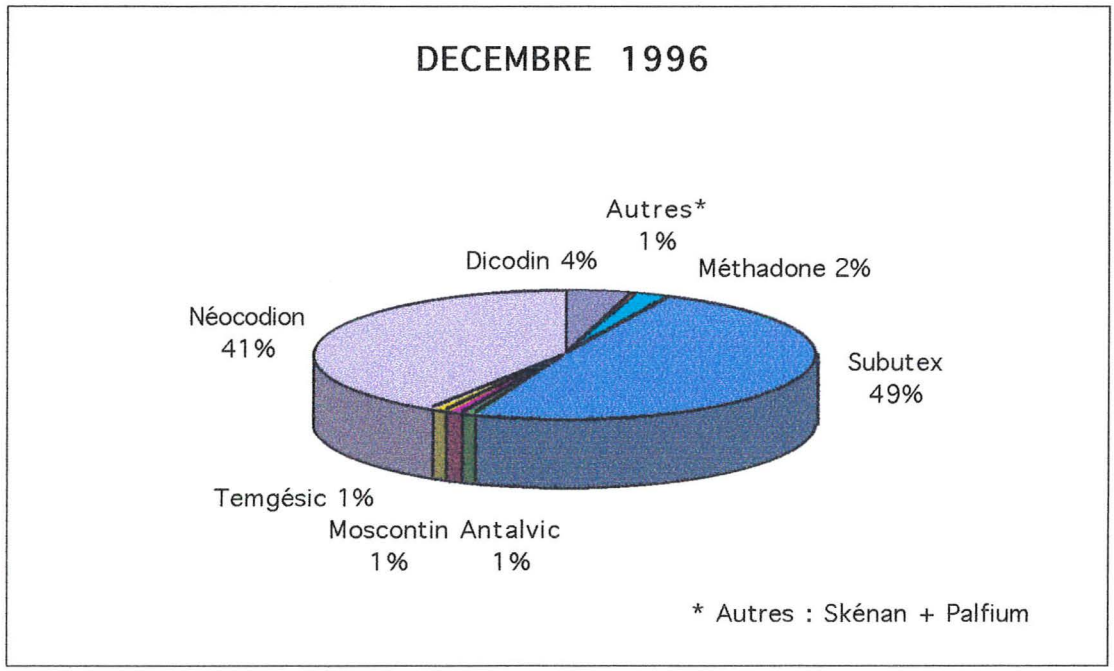
Commentaires

Il semble que la situation évolue vers une augmentation des spécialités de substitution officielles comme le Subutex® aux dépends des produits de substitution non officiels tels le Néocodion®, Temgésic® et Antalvic®.

En mars le Néocodion® était vendu par 87 % des pharmacies contre 72 % en décembre, le Subutex® passant, lui de 13 % des pharmacies en mars à 33 % en décembre.

Figure 2 - Produits de substitution opiacés (Boîtes)





5.3. Cas des produits codéinés

L'activité antalgique de la codéine présente une action synergique avec les analgésiques périphériques. Il existe un grand nombre de spécialités associant la codéine soit à du paracétamol (Codoliprane®, Claradol codéiné®, Efferalgan codéiné®, Lindilane®, Algisédal®, Oralgan codéiné®, Panadol codéiné®...), soit à paracétamol et aspirine (Compralgyl®, Véganine®).

Mais la codéine et ses dérivés sont également utilisés pour leurs propriétés antitussives. De nombreuses spécialités renferment soit de la codéine en association avec d'autres principes actifs (Dinacode®, Nétux®, Eucalyptine Lebrun®, Pulmosérum® ...), soit de la codéine seule (Néocodion ®), soit la codéthyline (Codéthyline Houdé®, Végétosérum®, Humex® ...), qui est un dérivé de la codéine.

Les caractères pharmacologiques de la codéine contribuent à expliquer son utilisation toxicomaniaque comme succédané de l'héroïne (pour détails, voir : 1ère partie 2.3.4.2. Autosubstitution). En effet, la codéine représente le produit de choix des héroïnomanes pour une autosubstitution le plus souvent occasionnelle, c'est à dire pour pallier au syndrome de manque quand l'approvisionnement en héroïne n'est pas possible. Les doses orales journalières utilisées par les héroïnomanes et les codéinomanes peuvent aller de 900 mg à 2 g par jour. (BEAUVERIE et al., 1995)

Aspect réglementaire

La codéine est une substance psychotrope stupéfiante pouvant être exonérée à condition qu'elle ne soit pas présentée sous forme injectable. Le poids maximal en vente libre est de 300 mg avec une dose maximale par unité de prise de 20 mg. (SANG et al., 1995) On trouve sur le marché de nombreuses spécialités renfermant de la codéine ou ses dérivés à dose exonérée. Cependant, d'après une mesure prise en 1987 et visant à réduire l'abus de ces médicaments, la délivrance des produits codéinés est limitée à une seule boîte lors de demandes spontanées.

Résultats (Tableaux récapitulatifs des résultats en Annexe 8)

En mars les deux produits les plus fréquemment vendus par les pharmacies ayant répondu, étaient le **Néocodion®** (87 % des pharmacies) et le **Rohypnol®** (61 % des pharmacies). **En décembre le Néocodion® demeure le produit le plus fréquemment vendu** (72 % des pharmacies) mais la **seconde position** revient, en proportion égale, au **Subutex® et au Rohypnol®** (33 % des pharmacies).

Nous venons de voir que le Néocodion® reste le produit le plus souvent vendu dans un but toxicomanogène bien qu'en baisse, mais comment évoluent les ventes de façon quantitative ? Le nombre de boîtes vendues en fonction du nombre de pharmacies ayant répondu à chacune des deux études est stable (34 boîtes en moyenne par pharmacie en mars et 33 en décembre).

Commentaires

Parmi les produits codéinés utilisés par les toxicomanes, le Néocodion® comprimés demeure le leader incontesté.

5.4. Groupe des opiomimétiques plus puissants que le palier 2 de l'O.M.S.

Résultats (Figure 3)

En mars, la majeure partie des ventes est constituée à part presque égale par les deux spécialités à base de buprénorphine (Temgésic® et Subutex®). Méthadone® et Moscontin® représentent respectivement 6 et 5 % des ventes d'opiomimétiques plus puissants que le palier 2 de l'O.M.S.. Enfin, sont vendus en très faible proportion Skénan® et Palfium® (correspodant à "autres" dans la Figure 3).

La vente en quantité quasi identique de Temgésic® et Subutex® correspond respectivement à 16 et 9 pharmacies, mais toutes ne délivrent pas simultanément ces deux produits. En effet, on constate que la majorité des pharmacies délivrent du Temgésic® sans Subutex® (53 %), et qu'un faible nombre délivre le Subutex® seul (sans Temgésic®) (16 %). Ceci peut s'expliquer par la récente mise sur le marché du Subutex®, sans exclure la persistance des anciennes habitudes quant à la prescription et à la délivrance de ces produits.

La situation est totalement modifiée **en décembre**, puisque **91 % des boîtes d'opiomimétiques plus puissants que le palier 2 de l'O.M.S. vendues sont du Subutex®**, dont la part a plus que doublé en dix mois.

Pour la Méthadone®, les résultats sont difficilement interprétables tels quels. En effet, par rapport au total des opiomimétiques plus puissants/palier 2, la part des ventes de Méthadone® diminue entre mars et décembre alors qu'elle augmente par rapport au total des opiacés. Ceci est dû au fait que les ventes de produits opiomimétiques plus puissants/palier 2 ont plus que doublé (825 boîtes au total en mars, et 2019 en décembre), alors que les ventes d'opiacés n'ont que très légèrement augmenté durant la même période (3657 boîtes au total en mars, et 3753 en décembre).

La solution pour pouvoir estimer l'évolution réelle des ventes de **Méthadone®** est de prendre en considération le **nombre d'unités vendues en fonction du nombre de pharmacies ayant répondu** à chacune des deux enquêtes. **En mars, le nombre d'unités vendues par pharmacie est de 0,7 et passe à 1,8 en décembre.**

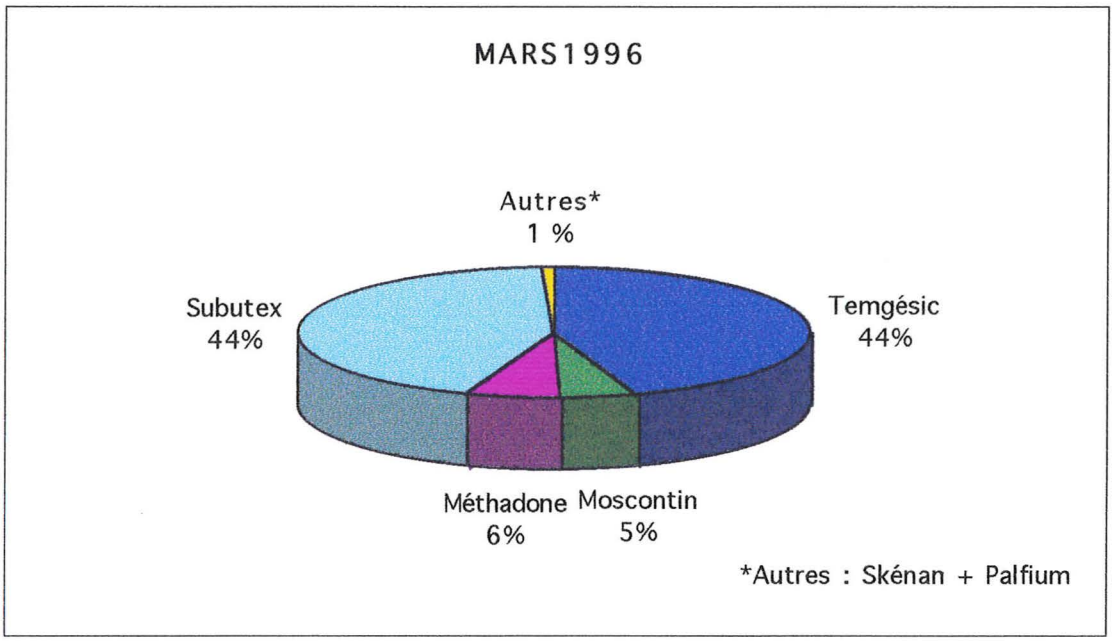
Il est également intéressant de voir combien de pharmacies délivrent de la Méthadone® parmi l'ensemble des pharmacies ayant répondu. En mars, 2,9 % des pharmacies effectuaient cette délivrance contre 6,5 % en décembre. Ainsi, il semble que **la proportion de pharmacies délivrant de la Méthadone® soit en augmentation et qu'en moyenne une officine délivre en quantité plus de produit.**

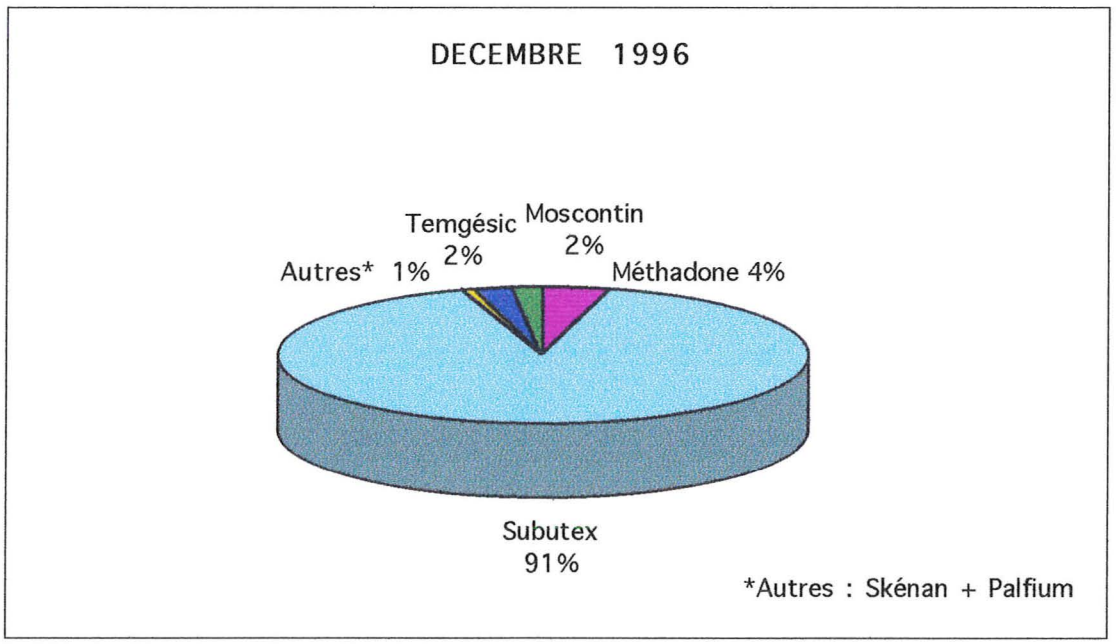
Les ventes de **Temgésic®** ont chuté, elles passent entre mars et décembre de 44 à 2 % des ventes d'opiomimétiques plus puissants/pallier 2 de l'O.M.S.. Enfin, on observe une très légère diminution des ventes de **Moscontin®, Skénan® et Palfium®**. Elles représentent 6 % du total des morphiniques en mars, contre 3 % des ventes de ce groupe en décembre.

Commentaires

On observe une légère évolution de la situation concernant la Méthadone®. Celle-ci est sans commune mesure avec le bouleversement des ventes des autres opiomimétiques plus puissants/pallier 2 de l'O.M.S.. En effet, la sortie du Subutex® a totalement modifié les ventes des médicaments de ce groupe jusque là prescrits dans un but substitutif, notamment celles de Temgésic®.

Figure 3 - Opiomimétiques plus puissants que le pallier 2 de l'O.M.S. (Boîtes)



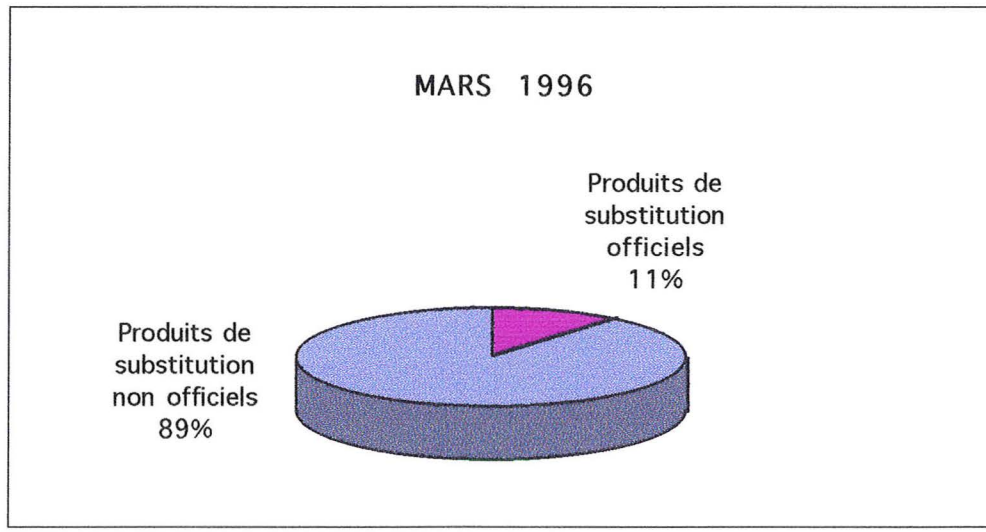


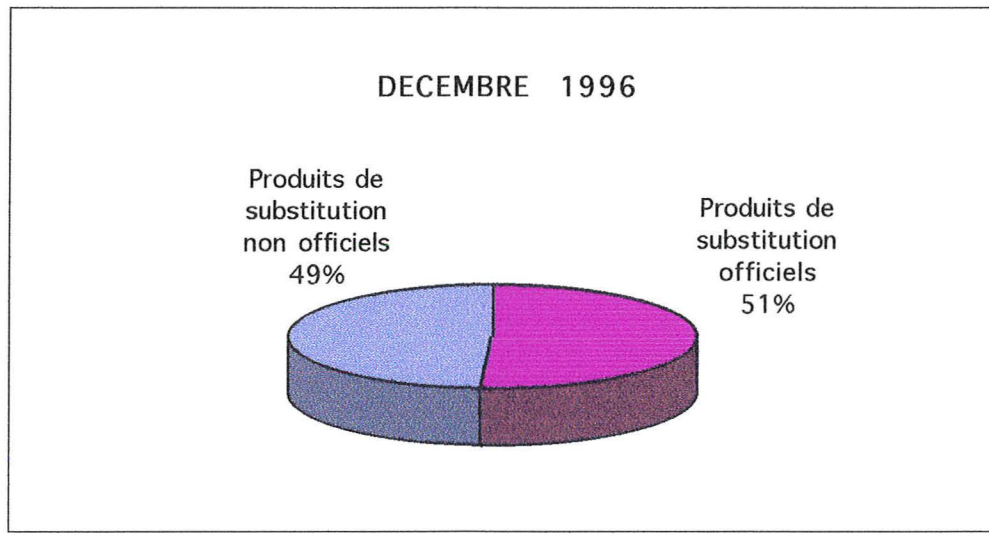
5.5. Méthadone® et Subutex® / Autres produits de substitution

Résultats (Figure 4)

On constate qu'**en décembre les deux produits de substitution officiels représentent 51 % des ventes d'opiacés**. En mars la situation était inversée, avec l'écrasante majorité des produits de substitution non officiels (Antalvic®, Dicodin®, Moscontin®, Néocodion®, Palfium®, Skénan® et Temgésic®) qui totalisaient la majorité des ventes d'opiacés.

Figure 4 - Méthadone® et Subutex® / Autres produits de substitution (Boîtes)





5.6. Médicaments de substitution officiels

Résultats (Figure 5)

• Les différents dosages de la Méthadone® et du Subutex® ne figurant pas sur le questionnaire de mars, dans un premier temps, les résultats pour chacun des deux produits seront traités de façon globale, c'est à dire tous dosages confondus.

En mars, on observe déjà une **nette préférence de prescription pour le Subutex®**, alors qu'au début de l'enquête il était en vente en officine depuis trois semaines seulement. La Méthadone® représentait en terme de vente 12 % des traitements de substitution officiels. En réalité deux patients seulement étaient suivis en officine pour un traitement par la Méthadone®. L'un prenait 70 mg/jour de Méthadone®, l'autre avait débuté un traitement de substitution en ville depuis la mi-mars, c'est à dire 15 jours sur la période d'étude. La progression attendue est constatée puisqu'**en décembre 96 % des ventes de produits de substitution officiels sont du Subutex®.**

• La précision des différents dosages de Méthadone® et Subutex® sur le questionnaire de décembre nous permet :

- d'une part d'analyser les ventes respectives de chaque dosage pour chacun des deux produits,
- d'autre part d'établir une comparaison en terme de quantités entre les ventes de ces deux produits durant ce mois.

◆ Part respective des ventes de chaque dosage en décembre

Les chiffres concernant la Méthadone® sont peu représentatifs, du fait de la faible quantité de produit vendu en décembre (82 boîtes). Toutefois, le **dosage 40 mg** constituait la **majorité des ventes de Méthadone®** (68 %). Les formes 20 mg et 60 mg représentaient respectivement 22 et 10 % des ventes. Aucun flacon de Méthadone® 5 mg ni 10 mg n'a été vendu en décembre 96.

Les différents dosages de Subutex® ne sont pas vendus en quantité égale. En décembre, **55 % des ventes de Subutex®** correspondaient au **dosage 2 mg.** Les dosages 8 mg et 0,4 mg représentaient respectivement 25 et 20 % des ventes.

- Comparaison des ventes de Méthadone® et Subutex® en décembre

Afin d'établir cette comparaison en terme de quantité, nous avons pris en compte la quantité totale en mg vendue pour chaque molécule. Puis en ramenant celle-ci au nombre de patients concernés, nous avons obtenu la dose moyenne en mg consommée par patient et par mois de traitement, en l'occurrence le mois de décembre 1996. Ensuite, il est aisé de transcrire cette dose moyenne par patient et par jour de traitement. On obtient 34,22 mg pour la méthadone et 8,09 mg pour le Subutex®. En extrapolant, on peut donc considérer dans cette étude qu'**un flacon de Méthadone® 40 mg®** d'une part, et qu'**un comprimé de Subutex 8 mg®** d'autre part, représentent chacun la **dose moyenne journalière** pour chacun de ces traitements de substitution.

De là, on déduit que la **quantité totale de Méthadone® vendue en décembre représente 77 traitements journaliers moyens** et que la quantité totale de **Subutex®** vendue représente elle **5100 traitements journaliers moyens.** Il apparaît donc que **le nombre de traitements journaliers moyens de Subutex® représente 98,5 % du total des traitements journaliers confondus des deux spécialités.**

D'autre part, chacune des trois pharmacies délivrant de la Méthadone® vend en moyenne 25,6 traitements journaliers par mois. Concernant le Subutex®, chacune des 15 pharmacies délivrant ce produit vend en moyenne 340 traitements journaliers par mois, soit environ 13 fois plus que pour la Méthadone®.

Commentaires

- Concernant les posologies à visée substitutive trouvées lors de la comparaison des ventes de Méthadone® et Subutex® en décembre, le chiffre de 8,09 mg trouvé pour le Subutex® correspond à la limite supérieure de la fourchette généralement indiquée allant de 4 à 8 mg/j. Par contre, la dose de 34,22 mg/j pour la Méthadone® est inférieure à la limite inférieure de la posologie substitutive de référence qui est suivant les sources de 40 à 80 mg/j ou 60 à 80 mg/j. (LAMBERT et al., 1996) (BEAUVERIE et al., 1995)(AFCHAIN et al., 1995)

- La délivrance de la Méthadone® et du Subutex® diverge en de nombreux points. D'une part, ils ne répondent pas aux mêmes obligations réglementaires, et d'autre part, la forme galénique très différente n'impose pas les mêmes exigences quant au stockage et à la délivrance du produit. En effet, pour la Méthadone® quelque soit le dosage, un flacon correspond à une dose unitaire. L'adaptation posologique étant possible grâce à la disponibilité de plusieurs dosages (5, 10, 20, 40 et 60 mg) sur le marché, il est possible qu'une unité de prise corresponde à un ou plusieurs flacons.

La délivrance de la Méthadone® suit la législation des stupéfiants et correspond à une durée maximale de 7 jours. La délivrance pourra être fractionnée de façon quotidienne sur demande du prescripteur. Donc, dans tous les cas, lorsqu'un pharmacien décide de prendre en charge un patient traité par Méthadone®, la délivrance du produit aura lieu au maximum tous les 7 jours. La totalité des flacons pouvant être délivrés en une fois, représente un volume important, qui doit être conservé dans un coffre-fort dont les dimensions correspondent à la gestion d'un stock hebdomadaire. De plus, comme tous les stupéfiants, le produit devra être commandé sur un bon extrait du carnet à souches. Autant de contraintes sont à prendre en compte lors de la délivrance de ce produit.

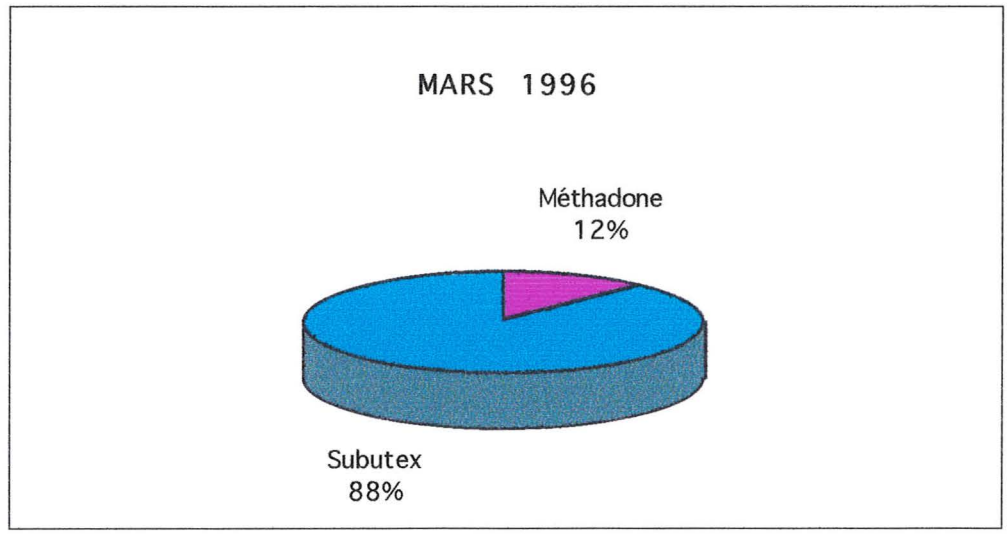
La délivrance de Subutex® est relativement moins source de contraintes. Tout d'abord la forme du médicament (comprimés sublinguaux conditionnés en boîtes de 7) est adaptée au schéma thérapeutique qui est une prise quotidienne, ainsi qu'au rythme de délivrance du produit. Tout comme pour la Méthadone®, il est tout à fait possible qu'une unité de prise journalière corresponde à plusieurs comprimés de différents dosages. Sont disponibles sur le marché les dosages 0,4, 2 et 8 mg. La délivrance du Subutex®, qui s'effectue d'après une prescription rédigée sur un bon extrait du carnet à souches, correspond à une durée maximale de 28 jours. Elle peut être limitée à 7 jours notamment en début de traitement, et le prescripteur peut demander une délivrance fractionnée quotidienne.

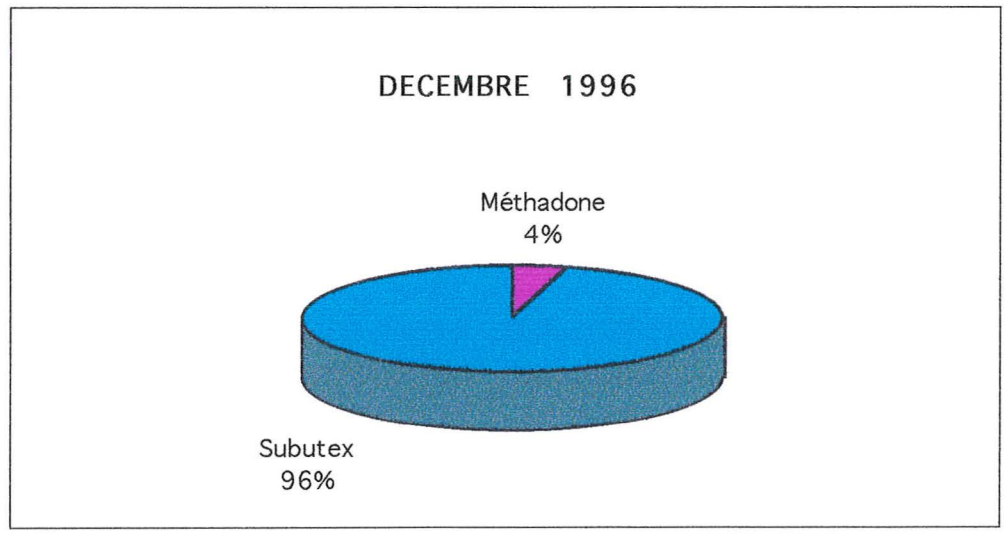
Ces éléments permettent de comprendre que les **pharmaciens peuvent effectuer un nombre plus élevé de délivrances de Subutex® que de Méthadone®** tout en effectuant un suivi correct des patients. En effet, la charge de travail et surtout les contraintes en terme de gestion de stock et d'approvisionnement sont nettement diminuées pour le Subutex® par rapport à la Méthadone®.

• En mars 1996, soit trois semaines après la mise en vente du Subutex®, celui-ci totalise déjà la majorité des ventes de produits de substitution officiels, alors qu'à ce moment précis, la Méthadone® 5, 10 et 20 mg était en vente depuis le 19 juin 1995 et les formes 40 et 60 mg, depuis le 22 janvier 1996. Comme on pouvait s'y attendre, la part des ventes de Subutex® a augmenté entre mars et décembre. Par contre, les ventes de Méthadone® n'ont progressé que très légèrement.

Mais il faut garder à l'esprit le cadre réglementaire d'utilisation de la Méthadone®, avec la prescription initiale en centre spécialisé de soins pour toxicomanes. **Il semblerait que durant ces deux périodes** (mars et décembre 1996), **peu de toxicomanes soient pris en charge en ville pour un traitement par la Méthadone®.**

Figure 5 - Médicaments de substitution officiels (Boîtes)





5.7. Substitution : pratique des pharmacies

Afin d'observer le profil des pharmacies en matière de substitution, **nous avons classé les produits en trois groupes** qui sont :

- substitution officielle : Méthadone® et Subutex®
- substitution "officieuse à grand risque" : Moscontin®, Palfium®, Skénan® et Temgésic®
- substitution "officieuse à moyen risque" : Antalvic®, Dicodin® et Néocodion®.

Choix de ce classement :

- Le groupe des produits de substitution officiels correspond aux deux spécialités qui ont l'AMM pour cette indication.

- Le groupe des produits de substitution "officieuse à grand risque" correspond aux produits dont l'utilisation par voie injectable peut entraîner des complications graves : contamination par le VIH, l'hépatite B et C, overdose. Bien qu'il puisse être injecté au même titre que le Temgésic®, nous n'avons pas classé le Subutex® dans ce groupe, puisqu'il dispose de l'AMM dans les traitements de substitution.

- Le groupe des produits de substitution "officieuse à moyen risque", correspond aux produits dont l'utilisation la plus fréquente est par voie orale. Donc le risque de complications infectieuses est beaucoup moins fréquent, en revanche il existe un risque d'overdose et de complications toxiques. L'usage intraveineux est rare, du fait des risques de complications locales liées à l'injection du produit (phlébites, abcès ...), de tolérance pharmacodynamique et de toxicité intrinsèque (convulsions ...), liés au principe actif ou aux excipients.

La délivrance par les pharmacies de produits d'une ou plusieurs classes de produits nous permet de classer les pharmacies en huit groupes. (Tableau V)

Tableau V - Divers groupes de substitution

Groupe 1	Substitution officielle
Groupe 2	Substitution officielle + Substitution "officieuse à grand risque"
Groupe 3	Substitution officielle + Substitution "officieuse à moyen risque"
Groupe 4	Substitution officielle + Substitution "officieuse à grand risque" + Substitution "officieuse à moyen risque"
Groupe 5	Substitution "officieuse à grand risque"
Groupe 6	Substitution "officieuse à moyen risque"
Groupe 7	Substitution "officieuse à grand risque" + Substitution "officieuse à moyen risque"
Groupe 8	Absence de substitution

Résultats (Figure 6)

Bien qu'en baisse, on voit la **prédominance des pharmacies qui délivrent uniquement des produits de substitution officieux à moyen risque**, dont le représentant principal est le Néocodion® **(groupe 6)**. A l'inverse, très peu nombreuses, sont les pharmacies délivrant uniquement les produits de substitution officiels (groupe 1 : aucune pharmacie en mars, 2 en décembre). A noter la stabilité des chiffres concernant les pharmacies ne vendant aucun de ces produits (groupe 8 : 10 % en mars, 13 % en décembre).

Les pharmacies qui vendent des **produits de substitution quelqu'en soit le groupe**, c'est à dire qui effectuent une substitution officielle, officieuse ou les deux, voient leur chiffre passer entre mars et décembre de 62 à 40 (nombre total d'officines - groupe 8). Ce qui représente par rapport au total une très légère baisse : **90 % en mars et 87 % en décembre.** En moyenne chacune des pharmacies ainsi définies vend 46 boîtes de Subutex® par mois en décembre contre seulement 6 en mars.

En décembre, l'ensemble des groupes 1 à 4, correspondant aux **pharmacies qui délivrent des produits de substitution officiels seuls ou accompagnés de produits de substitution officieux à moyen et grand risque, est en augmentation par rapport à mars** (10 en mars et 17 en décembre, soit respectivement 14 et 37 %). Parmi ce groupe, en décembre une pharmacie délivre en moyenne 108 boîtes de Subutex® contre 36 en mars.

D'autre part, il est intéressant de suivre l'évolution du nombre de pharmacies délivrant des **produits de substitution officieux à grand risque**. Ceci correspond à l'ensemble des groupes (2 + 4 + 5 + 7) qui est en baisse : 23 en mars et 13 en décembre, soit respectivement 33 et 28 %.

Commentaires

La mise à disposition des prescripteurs et des pharmaciens, de médicaments de substitution officiels a-t-elle modifié l'attitude générale quant à l'utilisation de ces produits ?

• Globalement quelques tendances demeurent :

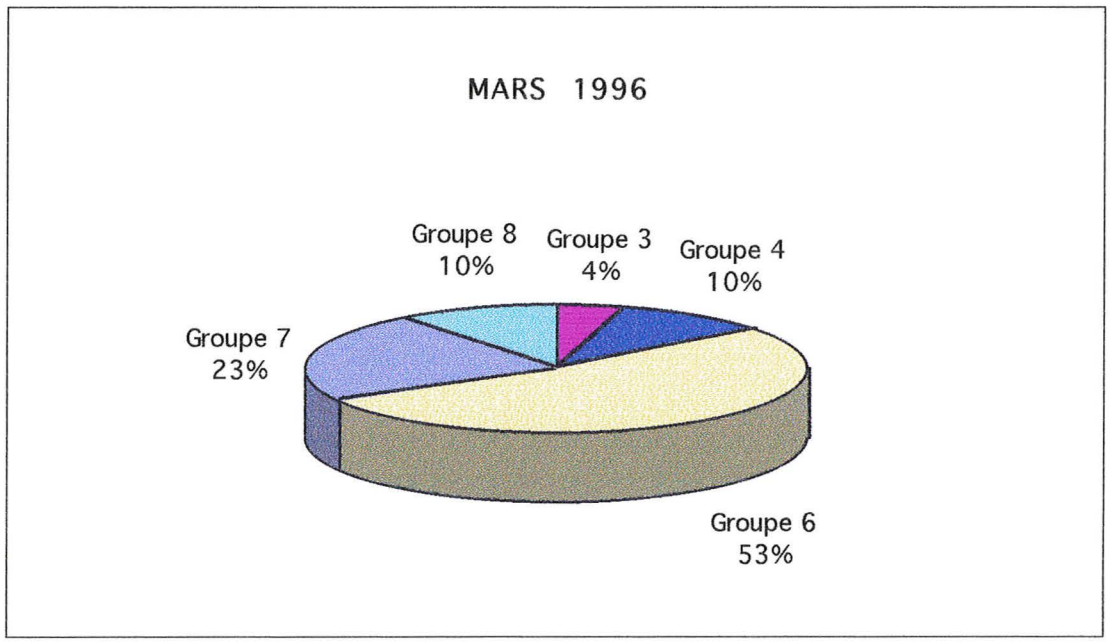
Par rapport au total des pharmacies ayant répondu, la proportion de celles ne délivrant aucun produit de substitution est stable. Il en découle que les **pharmacies effectuant tous types de substitution confondues**, représentent **environ 90 %** de l'ensemble des pharmacies, chiffre en très légère diminution en décembre.

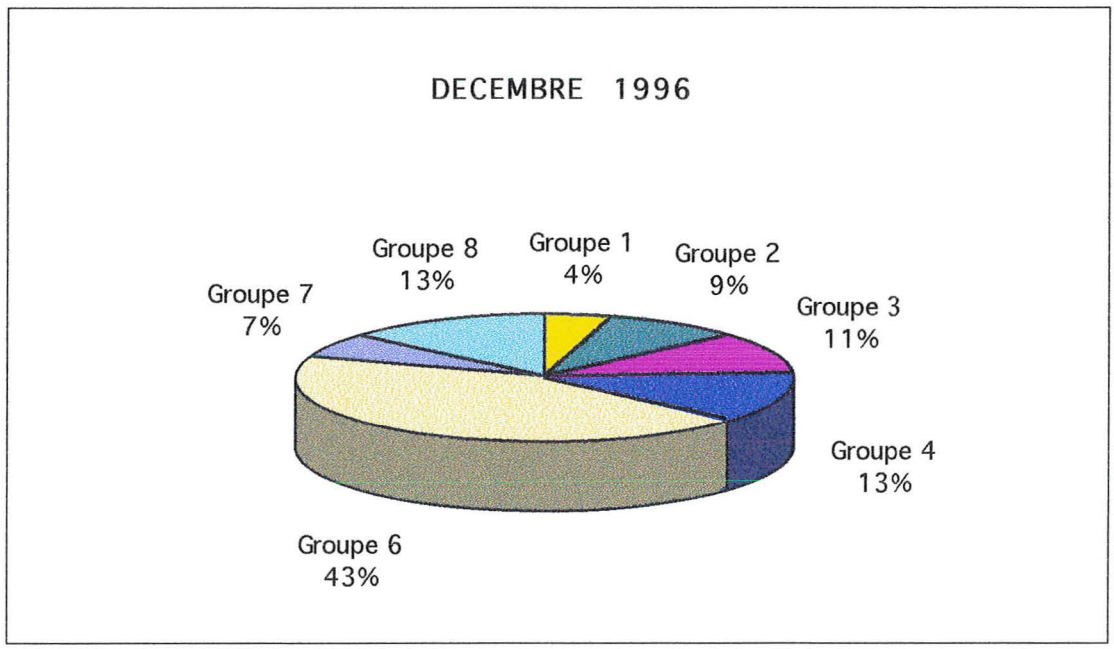
De plus, le groupe des pharmacies vendant des **produits de substitution officieux à moyen risque** (groupe 6) représente la **majorité dans les deux enquêtes**. Ce chiffre en légère baisse en décembre pourrait annoncer une nouvelle tendance : la diminution de l'autosubstitution par les toxicomanes qui peuvent à présent accéder plus facilement à un traitement de substitution grâce à un suivi médical par un généraliste et éventuellement une prescription de Subutex®. Cette tendance doit être confirmée ou infirmée.

• On peut observer quelques évolutions notoires .

Le groupe des pharmacies vendant à la fois des produits de substitution officiels et officieux est en hausse (groupe 1 + 2 + 3 + 4). Parallèlement, moins de pharmacies vendent des produits de substitution officieux à grand risque (groupe 2 + 4 + 5 + 7). **On peut en déduire qu'un nombre élevé de pharmacies vendent des produits de substitution officiels seuls, ou simultanément à des produits de substitution officieux à moyen risque.**

Figure 6 - Substitution : pratique des pharmacies





6 - MEDICAMENTS DONT L'USAGE EST DETOURNE

Ceci correspond à la question ouverte de l'enquête : "Avez-vous connaissance d'autres produits utilisés à des fins toxicomaniaques ?" et aux données concernant les ventes de médicaments psychotropes de la première question.

6.1. Réponse à la question : "Avez-vous connaissance d'autres produits utilisés à des fins toxicomaniaques ?"

Les résultats de mars sont à considérer avec précaution, car la forme de la question a pu inciter les pharmaciens à répondre de façon théorique. En effet, dans plusieurs réponses, des spécialités étaient citées à ce niveau alors qu'aucun autre médicament n'était délivré que ce soit pour la substitution ou pour un usage détourné. C'est pourquoi la formulation de la question a été modifiée lors de la seconde enquête faisant apparaître la notion d'"**expérience personnelle**" ainsi que la **période d'étude "décembre 1996"**.

Visiblement ces précisions ont repositionné la question dans le contexte adéquat. En effet, le taux de réponse à cette question, qui était assez important en mars, avec 54 % (37 réponses sur 69) a nettement diminué en décembre, où seulement 37 % des pharmacies (17 réponses sur 46) ont répondu à cette question. Il est possible également qu'en décembre le manque de temps ait conduit les pharmaciens à éluder cette question. Comme nous l'avons déjà évoqué, décembre est un mois de forte activité en officine.

La précision de la forme galénique ne figurant pas toujours dans la réponse, lors du recueil des données, les différentes formes d'une spécialité ont été regroupées. En règle générale, quand cette précision figurait, la forme comprimé ou gélule était préférée.

Résultats (Tableau VI et Tableau VII)

Sur le total des 27 médicaments cités, 10 appartiennent à la liste I des substances vénéneuses.

• Parmi les **17 spécialités en vente libre** citées, 11 sont à base de codéine ou de ses dérivés.

◆ Les dérivés codéinés représentent **en nombre, la majorité des produits en vente libre abusés.** De plus, parmi l'ensemble des 27 médicaments, ils sont **les plus fréquemment cités.**

Les produits codéinés en vente libre les plus fréquemment cités sont soit à base de codéine en association avec un principe actif analgésique (paracétamol), soit à base de codéine, codéthyline ou pholcodine en association avec un antispasmodique atropinique (belladone, datura), un expectorant (gaïacol) .... On obtient donc deux classes de produits, qui regroupent les **quatre médicaments de ce groupe les plus fréquemment achetés par les toxicomanes pour un usage détourné ou abusif** :

- les antitussifs codéinés : **Codéthyline Houdé®, Dinacode®, Nétux®**
- les analgésiques codéinés : **Codoliprane®.**

◆ Les produits non codéinés en vente libre cités appartiennent à différentes classes thérapeutiques :

- antitussifs non codéinés : Dexir®, Tussifed®
- antinauphatiques : Mercalm®, Transmer®
- décongestionnants ORL : Actifed®
- antihistaminiques orexigènes : Périactine®.

Les produits de de groupe les **plus fréquemment cités** par les pharmaciens pour être **détournés** sont **Tussifed®** et **Mercalm®.**

• Parmi les **9 spécialités inscrites au tableau**, plusieurs classes médicamenteuses sont représentées :

- produits exerçant des propriétés psychostimulantes de type amphétaminique : Ordinator®
- antidépresseurs tricycliques : Survector®
- benzodiazépines anxiolytiques : Valium® et Xanax®
- benzodiazépines myorelaxantes : Myolastan®
- analgésiques codéinés : Efferalgan codéiné® (dont la dose de codéine n'est pas exonérée)
- analgésique morphinique mineur : Diantalvic®
- anorexigènes : Dinintel®
- antidiarrhéiques : Imodium®
- bronchodilatateurs béta 2 stimulant : Ventoline®.

La plupart de ces médicaments sont cités par une seule pharmacie durant les deux périodes. Toutefois, **trois spécialités se démarquent légèrement**. Il s'agit d'**Ordinator®**, **Ventoline®** et **Survector®** cités respectivement 5, 2 et 3 fois au total, durant les deux périodes d'étude. (Survector®, qui est cité par 2 pharmacies en mars, ne figurait pas dans la première question.)

Commentaires

Les produits codéinés constituent le groupe de produits le plus fréquemment demandé lors d'achat spontané dans un but toxicomanogène. Le Néocodion® n'apparaît pas dans cette question, car il figurait dans la question 1, mais il est sans conteste le produit codéiné le plus largement utilisé par les toxicomanes.

Par ailleurs, des médicaments antitussifs non codéinés à base de dextrométorphane comme le Tussifed®, ou encore des antinauphatiques à base d'antihistaminiques H1 comme le Mercalm®, sont également recherchés par les toxicomanes dans un but toxicomanogène.

Enfin, il apparaît dans cette étude, que 9 spécialités citées sont inscrites sur la liste I des substances vénéneuses, et nécessitent évidemment une prescription médicale. Pour ces médicaments, les abus ou usages détournés sont donc cautionnés par autant de prescriptions médicales, ou alors font l'objet d'ordonnances falsifiées ou volées.

Tableau VI - Produits codéinés : Nombre de pharmacies par rapport aux pharmacies ayant répondu

	MARS 1996	DECEMBRE 1996
SPECIALITES : **PRODUITS CODEINES**	**Nombre de pharmacies** (pharmacies ayant répondu n=37)	**Nombre de pharmacies** (pharmacies ayant répondu n=17)
Codéthyline Houdé®	16	6
Codoliprane®	6	4
Dinacode®	17	5
Efferalgan codéiné ® *	-	1
Eucalyptine Lebrun®	1	-
Migralgine®	1	-
Nétux®	22	9
Oralgan®	-	1
Panadol codéiné®	-	1
Pectosan®	-	1
Pulmosérum®	2	1
Végétosérum®	3	2

* : Liste I

Tableau VII - Produits non codéinés : Nombre de pharmacies par rapport aux pharmacies ayant répondu

	MARS 1996	DECEMBRE 1996
SPECIALITES : PRODUITS NON CODEINES	Nombre de pharmacies (pharmacies ayant répondu n=37)	Nombre de pharmacies (pharmacies ayant répondu n=17)
Actifed®	-	1
Dexir®	1	-
Diantalvic® *	1	-
Dinintel ® *	1	-
Imodium ® *	1	-
Mercalm®	2	2
Myolastan ® *	-	1
Ordinator ® *	2	3
Périactine®	1	-
Survector ® *	2	-
Transmer®	1	-
Tussifed®	1	3
Valium 10 mg ® *	-	1
Ventoline ® *	3	-
Xanax ® *	1	-

* Liste I

6.2. Cas particulier des psychotropes

La vente des médicaments psychotropes à des toxicomanes pour un usage détourné représente une part non négligeable de l'activité des officines recevant ce type de clients.

Ces produits figurent dans la partie inférieure du tableau de la première question.

Pour la première enquête, il s'agissait de **Rohypnol®**, **Orténal®** et des **"Correcteurs des effets secondaires des neuroleptiques : Artane®...)"**. Artane® étant la spécialité la plus déviée de ce groupe de produits, les ventes de cet item correspondront à celles d'Artane®.

Pour la deuxième enquête, il s'agissait d'**Artane®**, **Orténal®**, **Rohypnol®** et **Survector®**.

Les quatre médicaments étudiés dans cette question appartiennent à des classes thérapeutiques différentes, et sont utilisés par les toxicomanes dans un but précis pour chacun d'entre eux. Toutefois, pour Orténal® et Survector®, l'effet recherché est une psychostimulation de type amphétaminique. Il aurait éventuellement été possible de regrouper ces deux produits lors de l'analyse les résultats, mais Survector® ne figurant pas dans la grille de mars, nous traiterons les résultats en considérant chaque produit séparément.

Résultats

La totalité des produits ne figurant pas dans les deux grilles, il aurait été imprécis de comparer la part respective de chaque produit par rapport au total de ce groupe en terme de ventes, pour chacune des deux périodes étudiées. Nous allons donc prendre en compte le **pourcentage de pharmacies qui délivrent ces produits par rapport au nombre de pharmacies ayant répondu** (% de pharmacies dans le Tableau VIII).

De mars à décembre, on observe une **diminution du pourcentage des pharmacies** (en fonction du nombre de pharmacies ayant répondu) **délivrant les trois premiers produits.** Par contre, **chaque pharmacie délivrant une de ces spécialités en vend en moyenne une quantité plus importante en décembre qu'en mars.** En effet, en mars une pharmacie vendait en moyenne 4 boîtes d'Artane® , 4 d'Orténal® et 28 de Rohypnol®. En décembre ces chiffres deviennent 8 pour Artane®, 8 pour Orténal® et 38 pour Rohypnol®.

Le Rohypnol® demeure, pour les deux périodes, le plus fréquemment vendu des quatre produits. Le Survector® est vendu en décembre par 15,2 % des pharmacies (par rapport au nombre de pharmacies ayant répondu), ce qui est significatif.

Commentaires

On observe une diminution du nombre de pharmacies délivrant ces produits pour un usage détourné ou abusif. De plus, les pharmacies concernées vendent en moyenne ces produits en quantité plus importante. Il semblerait que certains pharmaciens refusent de délivrer ces produits, et que les toxicomanes se "fournissent" dans un nombre plus restreint d'officines, d'où l'apparition d'un phénomène de "ghetto".

Concernant le Rohypnol®, une précision doit être apportée quant au dosage. En mars 1996 les deux dosages 1 et 2 mg étaient disponibles sur le marché, mais le dosage n'était pas précisé sur le questionnaire. Certains pharmaciens en répondant ont apporté cette précision, et dans ce cas il s'agissait la plupart du temps du plus fort dosage, 2 mg. Cette information semble par ailleurs évidente car lors de l'abus d'un médicament, le dosage le plus fort disponible sur le marché est utilisé. Sachant que le Rohypnol® 2 mg a été retiré du marché en août 1996 et en considérant que les ventes de mars correspondaient à du Rohypnol® 2 mg, l'augmentation des ventes observée en décembre correspondrait alors à une substitution du dosage 2mg par le dosage 1 mg.

Tableau VIII - Pourcentage de pharmacies qui délivrent des médicaments psychotropes par rapport au nombre de pharmacies ayant répondu

	Mars 1996		Décembre 1996	
	% de pharmacies	nbre de boîtes vendues par pharmacie	% de pharmacies	nbre de boîtes vendues par pharmacies
Artane®	13	4	4,3	8
Orténal®	23,2	4	19,5	8
Rohypnol®	60,8	28	32,6	38
Survector®	-	-	15,2	13

III. ANALYSE DES RESULTATS ET DISCUSSION

L'objectif de cette étude est d'évaluer la prise en charge des toxicomanes dans le cadre des traitements de substitution aux opiacés, et le détournement des médicaments par les toxicomanes. Cette enquête doit permettre de faire le point sur l'évolution des ventes des différents médicaments utilisés de façon officielle ou officieuse dans le traitement de la dépendance aux opiacés, suite à la commercialisation du Subutex® et de la Méthadone®, et sur les médicaments détournés de leur usage. Les différents thèmes abordés dans cette discussion sont les suivants :

- Analyse de la prise en charge des toxicomanes par les pharmaciens et les médecins, et des médicaments utilisés dans les traitements de substitution,
- Utilisation détournée des médicaments,
- Etude de la situation actuelle des traitements de substitution par Méthadone® et Subutex® en France,
- Propositions pour optimiser ce type de prise en charge.

1 - DISCUSSION DE LA METHODOLOGIE ET DES RESULTATS DE L'ENQUETE

1.1. Critique de la méthodologie

Nous avons expliqué les raisons de la modification du deuxième questionnaire par rapport au premier en fonction des biais observés lors l'analyse de ce dernier. Les modifications effectuées portent essentiellement sur la rectification des imprécisions dans la rédaction des questions.

L'enquête permettant de dresser un premier état des lieux sur la pratique des traitements de substitution (enquête de mars) et sur l'évolution de cette pratique (enquête de décembre) s'adressait à l'ensemble des officines de l'agglomération grenobloise (126 pharmacies en mars et 150 en décembre).

Le choix du type d'enquête est conditionné par les objectifs et les moyens de faisabilité de celle-ci. L'enquête doit permettre de toucher une population relativement importante de pharmaciens, tout en restant la moins onéreuse possible. Les avantages et inconvénients de l'enquête postale réalisée dans ce travail sont résumés dans le tableau IX.

Tableau IX - Avantages et inconvénients de l'enquête réalisée dans ce travail.

Avantages	Inconvénients
- peu coûteux - limite les biais de déclaration liés à la présence de l'enquêteur - procédure permettant de toucher une population importante - réponses écrites et nominatives : engagement de la part du pharmacien qui répond - données : chiffres de ventes (données concrètes)	- réponse nominative : réticence à répondre - taux de réponse imprévisible (volontariat) -biais de recrutement : les pharmaciens qui sont intéressés participent - données manquantes : incompréhension de la question ou manque de motivation

Les deux autres types d'enquêtes utilisés sont le face à face et l'enquête téléphonique, dont les principaux avantages et inconvénients figurent dans le tableau X.

Tableau X - Avantages et inconvénients selon le type d'enquête

Type d'enquête	Avantages	Inconvénients
Téléphonique	- limite les incompréhensions et permet un remplissage correct du questionnaire - peu coûteux - procédure permettant de toucher une population importante	- biais de déclaration liés à l'influence de l'enquêteur - biais d'observation - données moins précises / réponse écrite - procédure mal adaptée lorsque des recherches sont nécessaires (chiffres de vente, etc...)
Face à face	- limite les incompréhensions et permet un remplissage correct du questionnaire - peu ou pas de données manquantes	- biais de déclaration liés à la présence de l'enquêteur - biais d'observation - permet de toucher une population localisée et peu importante - procédure nécessitant du temps

(BEGOU, 1997)

1.2. Critique des résultats de l'enquête

1.2.1 Taux de participation

Le taux de participation est assez élevé pour une enquête postale (54,7 % en mars et 30,6 % en décembre). Toutefois, il ne permet pas de connaître la situation correspondant à toutes les pharmacies de l'agglomération grenobloise, on ne pourra pas généraliser les résultats à l'ensemble de la zone d'étude.

1.2.2. Valeur des informations recueillies

Globalement, les informations recueillies dépendent de l'avis personnel du pharmacien qui répond. En effet, l'ensemble des données relatives aux ventes (excepté celles de Méthadone® et de Subutex®) concernent soit l'utilisation hors AMM de médicaments, soit le détournement des médicaments, qui sont donc des utilisations non classiques et illicites. Les données obtenues doivent donc être prises en compte en tenant compte du caractère subjectif des réponses.

Pour les réponses à la première question, concernant la vente de différents produits opiacés dans un but substitutif, les chiffres de ventes devraient correspondre uniquement aux produits utilisés dans cette indication.

Pour les médicaments à base de **sulfate de morphine**, la mention "médecin conseil informé" devrait écarter toute confusion, et les chiffres de vente de Moscontin® et Skénan® devraient correspondre uniquement à une utilisation dans un but substitutif. Toutefois, on ne peut pas exclure la prise en compte d'une utilisation de ces médicaments dans un but analgésique.

Pour les **médicaments de substitution officiels**, il paraît difficile de pouvoir évaluer l'utilisation détournée de ces médicaments durant un traitement substitutif uniquement par l'intermédiaire des chiffres de ventes des produits. Des informations supplémentaires s'avèrent nécessaires pour évaluer le détournement de ces produits, par exemple le questionnement des toxicomanes sur l'utilisation réelle des médicaments de substitution.

Pour **l'ensemble des autres opiacés** (excepté Méthadone® et Subutex®), l'information dépend en grande partie de l'évaluation subjective du pharmacien, à savoir, la vente correspond-elle réellement à un usage substitutif ou à un mésusage ? En effet, il n'est pas exclu que le médicament ne soit pas détourné de son utilisation.

1.2.3. Les apports de l'enquête

Les résultats des deux enquêtes ont permis de montrer l'évolution des ventes des différents opiacés utilisés dans un but substitutif, suite à la sortie de la Méthadone® et du Subutex® en médecine de ville, et de chiffrer cette évolution, qui était prévisible, du fait de la demande de soins importante. Globalement, **nous avons observé une diminution des ventes de produits de substitution non officiels, et une forte progression des ventes de médicaments de substitution officiels (surtout du Subutex®).**

Par ailleurs nous avons pu évaluer **l'aspect quantitatif de la prise en charge des toxicomanes par les médecins et par les pharmaciens,** c'est à dire le nombre moyen de patients suivis par chacun des deux professionnels de santé.

Enfin, nous avons fait le point sur le **détournement des médicaments par les toxicomanes.** A savoir les médicaments qui sont le plus fréquemment suspectés par les pharmaciens d'être détournés par les toxicomanes.

En conclusion de cette critique, malgré les difficultés rencontrées lors de l'élaboration du questionnaire et de l'analyse des résultats, cette étude a permis de dégager des informations intéressantes.

De plus, les études sur la pratique des traitements de substitution en médecine ambulatoire, qui est relativement récente, sont peu nombreuses. Ceci rend la réalisation et l'analyse d'une telle enquête d'autant plus délicates.

2 - ANALYSE DES RESULTATS

2.1. Substitution

Les traitements de substitution ont été introduits en France il y a 25 ans à titre expérimental et plus largement développés depuis un peu plus de trois ans. Aujourd'hui on estime entre 150 000 et 300 000 usagers de drogues opiacées en France, et seulement 10 % environ d'entre eux utiliseraient la substitution.

2.1.1. Les médicaments utilisés

Aujourd'hui, en France, environ **4 500 toxicomanes prennent un traitement substitutif à la Méthadone®, 35 000 au Subutex® et 1 000 au sulfate de morphine (Moscontin®, Skénan®)** (OUBRIER, 1997). La mise en place d'un programme de traitement de substitution aux opiacés par la méthadone en 1994, puis l'élargissement de cette action de santé publique, notamment avec la vente en officine de la Méthadone® et du Subutex®, a profondément modifié le paysage de la substitution aux opiacés en France ces dernières années.

Notre enquête, retrace l'évolution de l'utilisation des différents produits utilisés (officiellement et officieusement) pour la substitution dans l'agglomération grenobloise, à partir des chiffres des ventes de ces médicaments dans l'ensemble des officines de ce secteur, durant les mois de mars et de décembre 1996. Soit une période de 10 mois, à compter de trois semaines après la date de mise en vente en officine du Subutex®.

2.1.1.1. Groupe des opiacés

Durant cette période, parmi le groupe des produits opiacés, on observe des changements significatifs :

- **diminution des ventes de produits codéinés, qui s'explique par la chute des ventes de Néocodion®**

- **progression des ventes de produits non codéinés, due à l'augmentation des ventes de Subutex®** (tous dosages confondus), **et à la baisse des ventes de Temgésic® et d'Antalvic®**. Les chiffres relatifs aux autres produits non codéinés (Méthadone®, Moscontin®, Skénan®, Palfium®) montrent une certaine stabilité .

En fait, **la part des ventes de produits de substitution officiels progresse au dépends de celle des produits de substitution non officiels.**

2.1.1.2. Produits codéinés

En mars comme en décembre, le Néocodion® est le produit le plus fréquemment vendu aux toxicomanes (87 % des pharmacies le vendent en mars et 72 % en décembre). Toutefois, malgré les 11 millions de boîtes vendues en France en 1996, les ventes de Néocodion® à l'échelle nationale sont pour la première fois en baisse par rapport aux années précédentes (LOWENSTEIN, 1997).

Le Néocodion®, qui est dans notre pays le dérivé codéiné le plus détourné de son usage, a conduit en 1990 la Commission des stupéfiants à s'interroger sur son statut. Elle s'est prononcée pour le maintien d'un accès relativement facile de ce produit, qui peut être délivré sans ordonnance, une boîte à la fois (GEISMAR-WIEVIORKA et al., 1997). Cependant on ne peut pas exclure le passage des toxicomanes dans différentes pharmacies plusieurs fois par jour ou plusieurs jours de suite. Cette tolérance représente une soupape de sécurité qui pose aux pharmaciens un véritable cas de conscience. La vente de millions de boîtes de Néocodion® chaque année, laisse dans la clandestinité des milliers de toxicomanes, dont 30 % environ sont séropositifs pour le VIH et ne connaissent pas toujours leur statut sérologique. La vente de produits codéinés aide-t-elle les toxicomanes ou entretient-elle leur toxicomanie ?

Pendant de nombreuse années, l'idée prévalait que seule la codéine par voie injectable pouvait entraîner une toxicomanie. Aujourd'hui, l'existence de véritables toxicomanies à la codéine par voie orale n'est plus contestable. Il s'agit le plus souvent de toxicomanies secondaires, chez d'anciens toxicomanes, ou d'appoint, dans le cadre de polytoxicomanies. Les cas de dépendance primaire sont plus rares (< 1 %).

2.1.1.3. Groupe des opiomimétiques plus puissants que le palier 2 de l'O.M.S.

Au sein de ce groupe (opiacés moins codéine, dihydrocodéine et dextropropoxyphène), quelques grandes tendances se dessinent quant aux chiffres des ventes dans l'agglomération grenobloise :

- **progression importante des ventes de Subutex®** (tous dosages confondus)
- **réduction importante des ventes de Temgésic®**
- **légère hausse des ventes de Méthadone®** (tous dosages confondus)
- **stabilité des ventes de Moscontin®, Skénan® et Palfium®.**

Une étude des prescriptions de produits stupéfiants et des spécialités à base de buprénorphine, a été réalisée par MILLET et al., du CEIP de Marseille, d'après les copies d'ordonnances fournies par les pharmacies de 15 villes de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA).

La région PACA et la région Rhône-Alpes ont une prévalence pour la toxicomanie supérieure à la moyenne nationale. En l'absence de données disponibles sur les chiffres de ventes en région Rhône-Alpes, et malgré la différence géographique des deux zones d'études, il paraissait intéressant de comparer les données concernant les prescriptions de produits stupéfiants et des spécialités à base de buprénorphine en région PACA aux chiffres de vente des mêmes produits dans l'agglomération grenobloise.

Les ventes de stupéfiants et des spécialités à base de buprénorphine dans l'agglomération grenobloise semblent suivre les **principaux changements observés quant aux prescriptions des mêmes produits en région PACA**.

En effet, à partir du 12 février, et jusqu'au 4 mars 1996, les **prescriptions de Subutex®** (tous dosages confondus) connaissent **une très forte progression**, qui devient ensuite moins rapide, mais demeure jusqu'à la fin de la période d'étude (30/06/96). Durant la même période, et à partir du 5 février, **les prescriptions de Temgésic® chutent considérablement.** (MILLET et al., 1998)

On observe quelques différences mineures entre l'évolution des ventes dans l'agglomération grenobloise et les prescriptions en région PACA, de Moscontin® et Méthadone® et Skénan®. Ces différences s'expliquent probablement par des habitudes de prescription différentes d'une région à l'autre. Toutefois, **il semble que la tendance à la hausse observée pour Subutex® et à la baisse pour Temgésic®, soit commune à ces deux régions.**

2.1.1.4. Médicaments de substitution officiels

Les ventes des médicaments de substitution officiels prennent une place de plus en plus importante, avec 51 % des ventes totales de produits en décembre contre 11 % en mars.

Le Subutex®, tous dosages confondus, représentait déjà 88 % des ventes de ce groupe en mars 96. La progression attendue est effective, puisqu'il totalise **96 % des ventes de produits de substitution officiels en décembre**, ou encore représente 98,5 % du total des traitements de substitution journaliers officiels délivrés durant ce mois.

Les différents dosages de Subutex® ne sont pas vendus en quantité égale. En effet, en décembre le dosage 2 mg représente 55 % des ventes de Subutex®, et les dosages 0,4 et 8 mg respectivement 20 et 25 % des ventes. Nous ne disposons pas des chiffres de ventes relatifs aux différents dosages pour la première enquête, afin de comparer leur part respective. Néanmoins, l'enquête réalisée par le CEIP de Marseille dans la région PACA nous informe sur l'évolution des prescriptions des différents dosages de Subutex®. Durant les trois premiers mois suivant la mise en vente du Subutex®, le dosage intermédiaire (2 mg), a été préféré des prescripteurs, puis rapidement, les prescriptions de Subutex® 8 mg ont égalé celles de Subutex® 2 mg. Durant toute cette période (01/01/96 au 30/06/96), le dosage 0,4 mg est resté peu prescrit. Il semble qu'il ait servit plutôt à réaliser des adaptations posologiques.

2.1.1.5. Pratique des pharmacies en terme de délivrance des différents traitements de substitution.

Afin d'évaluer la pratique des pharmacies en terme de délivrance des différents traitements de substitution, nous les avons classées en huit groupes en fonction des produits qu'elles vendent. Les produits ont eux-mêmes été classés en trois groupes, en fonction du cadre législatif dans lequel ils sont utilisés pour la substitution aux opiacés (licite ou officiel, illicite ou officieux), et des risques encourus par les toxicomanes, suivant leur mode d'utilisation (voie orale, voie intraveineuse). (Pour détails, voir 2ème partie II - 5.7.)

Pour mémoire, ces groupes sont :

- les produits de substitution officiels : Méthadone® et Subutex®
- les produits de substitution officieux à moyen risque : Moscontin®, Palfium®, Skénan® et Temgésic®
- les produits de substitution officieux à grand risque : Antalvic®, Dicodin® et Néocodion®.

On observe la **prédominance du nombre de pharmacies qui vendent uniquement des produits de substitution officieux à moyen risque.** Toutefois un **léger déclin apparaît**, annonçant peut-être la diminution de la pratique de l'autosubstitution par les toxicomanes, qui peuvent accéder plus facilement aux soins depuis la possibilité de prise en charge par les médecins généralistes. Cette tendance doit être confirmée ou infirmée.

Par ailleurs, **environ 10 % des pharmacies ne vendent aucun traitement de substitution.** Ce chiffre est stable.

Enfin, il semblerait que de plus en plus de pharmacies vendent des produits de substitution officiels seuls ou simultanément à des produits de substitution officieux à moyen risque. **La tendance à la diminution du nombre de pharmacies qui vendent des traitements de substitution officieux à grand risque**, représenterait alors l'accomplissement de l'un des objectifs des traitements de substitution, qui est la réduction des risques inhérents à l'utilisation de produits par voie intraveineuse.

2.1.2. Prescription et dispensation

2.1.2.1. Fréquentation des pharmacies par les toxicomanes

Entre mars et décembre 1996, un nombre croissant de pharmacies reçoivent en moyenne un nombre réduit de patients qui prennent un traitement de substitution officiel ou non : **65 % des pharmacies en mars et 87 % en décembre, reçoivent de 0 à 5 patients.** Ceci met en évidence que de plus en plus de pharmacies délivrent des traitements de substitution, ce qui est favorable à une bonne prise en charge des patients.

D'après l'enquête réalisée en juin 1996 par les laboratoires Schering-Plough auprès de 2646 officines, un tiers des pharmaciens déclarent avoir 1 à 2 patients concernés par un traitement de substitution officiel ou non, et un autre tiers dit avoir au moins 6 patients. (ANONYME, 1996 d)

En ce qui concerne les **traitements de substitution officiels**, une pharmacie qui délivre des traitements de substitution reçoit en moyenne **1 patient sous Méthadone® en mars et en décembre, 6 patients sous Subutex® en mars et 11 en décembre.** Malgré une augmentation évidente du nombre de patients sous Subutex® pris en charge en moyenne par pharmacie, le chiffre élevé de décembre reflète une répartition inégale des patients.

Bien qu'ils semblent s'impliquer de plus en plus, la mobilisation d'un plus grand nombre de pharmaciens serait bénéfique à une meilleure prise en charge des patients concernés par les traitements de substitution. En effet, il est recommandé aux pharmaciens de limiter si possible le nombre de prises en charges à 5 ou 10, et le pharmacien doit connaître ses limites en terme d'accueil. Néanmoins, la répartition parfois inégale des toxicomanes dans les pharmacies n'est pas uniquement le fait des pharmaciens. En effet, la toxicomanie est un milieu fermé dans lequel les informations concernant les pharmacies circulent. Il arrive parfois que certains pharmaciens soient prêts à prendre en charge des toxicomanes et que ceux-ci ne profitent pas de cette possibilité d'accueil.

2.1.2.2. Patients traités par médecin

Dans notre enquête, **la situation quant au nombre de patients suivis par médecin est stable, avec en moyenne 1 patient par médecin pour la Méthadone® et 2 patients par médecin pour le Subutex®.** En effet, entre mars et décembre 1996, l'augmentation du nombre de prescripteurs a suivi celle du nombre de patients, pour chacun des deux traitements.

Globalement ces résultats sont en accord avec les informations tirées d'une enquête réalisée dans l'ensemble des pharmacies de la région Rhône-Alpes. En effet, il semblerait que la demande de soins de la part des patients soit au maximum de 3 à 4 fois plus rapide que l'offre en terme de prestation officinale, et 1 à 2 fois en terme de prestation médicale. (BEGOU, 1997)

La répartition des toxicomanes chez les médecins ne semble pas toujours homogène. Lors d'une enquête réalisée en juillet et août 1995, à la demande du Comité Départemental de Suivi des Traitements de Substitution du Vaucluse auprès de 33 médecins étant connus pour prescrire des traitements de substitution, des disparités sont observées, quant au nombre de toxicomanes suivis par médecin. En effet, chacun des 16 médecins ayant répondu à l'enquête suit en moyenne 6 patients. Mais il s'avère qu'un médecin a 21 patients et deux autres en ont 19. (REGARD, 1996)

D'après notre enquête, il semblerait qu'un nombre croissant de médecins s'impliquent dans la prise en charge de toxicomanes en prescrivant des traitements de substitution aux opiacés, et que leur progression suive celle des demandes de soins. Les pharmaciens, eux, paraissent parfois plus réticents à dispenser ces produits. Certains mettent en avant le manque de formation, les risques de violence inhérents à la prise en charge de toxicomanes. Il serait favorable qu'un plus grand nombre s'implique, afin d'optimiser la prise en charge des patients, et d'éviter un phénomène de "ghetto" dans certaines pharmacies, notamment pour la délivrance du Subutex®.

2.2. Usage détourné des médicaments

De nombreux médicaments sont détournés de leur usage, mais les toxicomanies médicamenteuses revêtent un aspect différent selon la nature des substances consommées et le contexte de cette utilisation. Il peut s'agir de la **recherche d'effets positifs**, les médicaments étant utilisés comme produits de la "défonce" ou comme adjuvants de la "défonce" dans les polytoxicomanies. Par ailleurs, les médicaments peuvent être utilisés dans un **but correcteur**, pour pallier les symptômes du sevrage, ou **substitutif** lors du manque d'approvisionnement du produit illicite. Parfois, enfin, les médicaments sont à l'origine de **dépendances primaires**, comme cela peut se produire avec les produits codéinés.

Dans ce travail, les données concernant le détournement des médicaments par les toxicomanes, correspondent à la question 2, qui permet de connaître l'ensemble des produits éventuellement utilisés à des fins toxicomaniaques, et à la question 1, avec les chiffres de vente de quatre médicaments psychotropes (Rohypnol®, Orténal®,Survector® et Artane®). (Questionnaires en Annexe 5)

2.2.1. Ensemble des médicaments détournés

• **Médicaments en vente libre**

Ce sont des produits codéinés (analgésiques et antitussifs), et non codéinés (antitussifs, antinauphatiques, antihistaminiques orexigènes...). Parmi l'ensemble des spécialités citées sur les deux périodes étudiées, la majorité sont des produits codéinés (11 sur 17).

◆ Il est difficile de pouvoir distinguer l'utilisation réelle de la codéine par les toxicomanes (et seul un questionnement du toxicomane pourrait éventuellement y répondre).

La codéine peut être utilisée dans plusieurs cas qui sont :

- autotraitement de sevrage à l'héroïne (traitement de la dépendance physique),
- autotraitement de substitution (traitement de la dépendance psychique),
- utilisation récréative par un ancien héroïnomane plus ou moins dépendant aux opiomimétiques,
- dépendance primaire à la codéine, cas d'une personne quelle qu'elle soit, non dépendante, non toxicomane, qui devient progressivement dépendante de la codéine.

• **Lors d'achats spontanés dans un but toxicomanogène, les dérivés codéinés sont de loin les plus fréquemment cités par les pharmaciens. Parmi eux, ceux qui arrivent en tête sont : Codéthyline Houdé, Dinacode®, Nétux® et Codoliprane®.** Le Néocodion® n'apparaît pas ici, car il figurait dans la première question, avec un dérivé codéiné, le Dicodin®. Toutefois, comme en témoignent les résultats de la première question, il demeure le produit le plus vendu aux toxicomanes, bien qu'en légère baisse (vendu par 72 % des pharmacies en décembre et 87 % en mars).

• **Plusieurs études confirment ces données.**

L'enquête "Codéine un jour" réalisée en une journée auprès des pharmacies de quatre départements, révèle que le Néocodion® s'adjuge 64 % des ventes de codéinés et plus de 76 % de celles aux usagers de drogues connus ou suspectés. (ANONYME, 1996 e)

Une enquête sur l'usage détourné des médicaments a été réalisée durant une semaine en mars 1995, par DERHE et al. auprès de 79 officines de Lyon et sa banlieue. Durant la période d'étude, 76 % des unités délivrées étaient des produits codéinés (codéine seule ou en association). De plus, le Néocodion® comprimés représentait 83 % des ventes de ce groupe, et 63 % du total des produits détournés. (DERHE et al., 1996)

• **Plusieurs raisons peuvent expliquer que la codéine soit le produit le plus détourné.** Tout d'abord, ses **caractéristiques pharmacologiques** sont intéressantes pour réaliser une autosubstitution, de plus, elle est en **vente libre**, et ce choix politique délibéré la rend très accessible, à la limitation près qu'une seule boîte ne peut être délivrée à la fois, enfin, **son prix est modéré.**

• Par ailleurs, le **Néocodion® demeure le leader incontesté des produits codéinés en terme de détournement.** C'est probablement dû au fait cette spécialité ne contient que de la codéine, et que le Néocodion® représente le **meilleur "rapport qualité / prix"** par rapport aux autres antitussifs opiacés (Codéthyline Houdé®, Dinacode®, Eucalyptine Lebrun®, Nétux® et Niver®). (HOPFINGER, 1993)

• **Produits inscrits au tableau des substances vénéneuses**

Dans notre enquête, la majorité des médicaments suspectés d'être détournés et cités par les pharmaciens sont des médicaments psychotropes : produits de type amphétaminique exerçant des propriétés psychostimulantes (Ordinator®) ou anorexigènes (Dinintel®), benzodiazépines anxiolytiques (Valium® et Xanax®) ou myorelaxantes (Myolastan®) et antidépresseurs tricycliques (Survector®). Le restant des produits cités se partage entre analgésiques (Efferalgan codéiné® et Diantalvic®), antidiarhéiques (Imodium®) et bronchodilatateurs béta 2 stimulant (Ventoline®). **La plupart des ces produits sont cités par une seule pharmacie, à l'exception de trois produits : Ordinator®, Ventoline® et Survector®** (cités respectivement 5, 3 et 2 fois).

L'ensemble de ces produits nécessite pour être délivrés une **prescription médicale**. Une enquête nous permet d'identifier si les demandes de la part des toxicomanes, pour les produits qu'ils détournent probablement, sont effectuées avec ou sans ordonnance, et si celle-ci est falsifiée lorsqu'elle est présentée au pharmacien. Cette enquête a été menée auprès des 403 pharmacies de l'Isère et des 174 pharmaciens du Centre d'Assurance Qualité de l'Acte Pharmaceutique (Centre AQAP), en septembre 1992. **Environ la moitié des demandes de médicaments suspectés d'être détournés par les toxicomanes s'effectue sans ordonnance.** Dans ce cas, il s'agit presque toujours de produits codéinés. **Lorsque les demandes sont sollicitées à l'aide d'une ordonnance, dans 40 % des cas il s'agit d'une ordonnance authentique, et dans 50 % des cas d'une ordonnance falsifiée** (HOPFINGER, 1993). Les ordonnances authentiques sont autant de cas où les prescripteurs cautionnent ce type de pratique.

Par ailleurs, ces produits peuvent être obtenus sur le **marché clandestin**, lors d'un deal. En effet, la **prescription médicale** et le **deal** représentent les **deux principaux modes d'obtention des médicaments détournés** (respectivement 54 et 28 % des cas), comme en témoignent les résultats de "l'enquête OPPIDUM" (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Déviés de leur Utilisation Médicamenteuse) réalisée par ALEXANDRE, en novembre 1995, auprès des sujets à risques reçus dans des centres d'accueil pour toxicomanes ou admis en service d'urgences dans l'agglomération grenobloise, afin d'évaluer leur consommation de psychotropes. (ALEXANDRE, 1996)

Enfin, l'ensemble des produits suspectés d'avoir été détournés et cités par les pharmaciens lors de cette étude, sont également cités par les pharmaciens lors du travail de HOPFINGER, et délivrés par les pharmacies consultées lors de l'enquête de DERHE et al.

Toutefois, en plus des dérivés codéinés, des benzodiazépines et des autres classes thérapeutiques, comme les antidépresseurs tricycliques, les produits de type amphétaminique psychostimulants, etc., que les pharmaciens de notre enquête ont cités comme étant probablement détournés, figurent dans ces deux études, des opiomimétiques représentés essentiellement par le Temgésic®. **Dans notre travail, le Temgésic®, et les autres opiomimétiques n'ont pas été cités parmi les produits dont l'usage est détourné.** S'agit-il d'une crainte de la part des pharmaciens de relater cette pratique illégale ? Les ventes des dérivés morphiniques dont l'usage est détourné figurent-elles dans les chiffres de la première question ? (voir : 2ème partie III 1.2.2. Valeur des informations recueillies)

2.2.2. Cas des médicaments psychotropes

Les médicaments psychotropes déviés de leur usage par les toxicomanes et étudiés dans cette enquête, correspondent à trois grandes familles, qui sont les benzodiazépines (Rohypnol®), les dérivés amphétaminiques (Orténal®) et les antidépresseurs stimulants (Survector®), auxquelles se joint une famille supplémentaire, les anticholinergiques centraux (Artane®). Survector® ne figurant que sur la grille de décembre, la comparaison porte sur les trois autres produits.

De mars à décembre, le pourcentage des pharmacies (en fonction du nombre de pharmacies ayant répondu) **délivrant Rohypnol®, Orténal® et Artane® a nettement diminué. Parallèlement, chaque pharmacie délivrant un de ces produits en vend en moyenne une quantité supérieure en décembre qu'en mars.**

Par ailleurs, il apparaît que dans la plupart des cas, les pharmacies délivrant des médicaments psychotropes abusés, vendent également des médicaments opiacés. Or entre mars et décembre, le pourcentage de pharmacies vendant à la fois des opiacés et des médicaments psychotropes détournés, est passé de 61 à 37 %. Ceci expliquerait qu'en décembre, une pharmacie vende une quantité plus importante de médicaments psychotropes abusés. Cette tendance est plutôt regrettable, puisque l'on pourrait s'acheminer vers un phénomène de "ghetto", où les toxicomanes se "fournissent" dans les mêmes pharmacies.

Le détournement de ces médicaments par les toxicomanes est bien connu par les autorités, qui ont réagi en conséquence. Rohypnol® 2 mg a fait l'objet d'un retrait du marché en août 1997 pour des raisons de santé publique, et Orténal® va être retiré du marché fin 1997.

3 - SITUATION ACTUELLE DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION EN FRANCE

3.1. Utilisation et détournement de méthadone et de buprénorphine : les failles du système

3.1.1. La méthadone

Le traitement de substitution par la méthadone permet de diminuer les risques d'overdose d'héroïne, les conduites à risques et la séropositivité au VIH. Il n'est pas dénué de risques, en particulier en cas de mauvaise utilisation. Cela a été le cas aux Etats-Unis, où s'est produit dans les années 70 une épidémie de décès sous méthadone. (COX et al., 1983)

3.1.1.1. Cadre d'utilisation de la Méthadone® en France

Le cadre d'utilisation de la Méthadone® proposé en France, permet la prise en charge d'un grand nombre de toxicomanes en essayant de limiter les utilisations frauduleuses.

En effet, **la mise en place du traitement ne peut être initialement effectuée qu'en centre spécialisé de soins aux toxicomanes (CSST), et un ensemble de mesures permettent un suivi strict.** Il s'agit tout d'abord de la recherche urinaire d'opiacés et de méthadone avant la première prise de méthadone, qui permet à la fois d'affirmer la dépendance et d'éviter les doubles suivis. De plus, les dosages réguliers des différentes drogues durant la prise en charge sont le reflet de l'efficacité du traitement. La persistance des prises de drogues pose la question d'une posologie de méthadone trop faible, de l'émergence de troubles psychopathologiques, de la motivation du toxicomane à se sevrer ou de la qualité des prises en charge médico-psychologiques ou socio-éducatives associées. Lors de la recherche de méthadone dans les urines, l'absence de produit permet de déceler une revente du produit sur le marché illicite. Enfin, la délivrance du produit en CSST est effectuée selon un protocole strict avec la venue quotidienne du patient au centre et la prise du médicament sous contrôle médical ou infirmier, qui limite le trafic de méthadone.

Par contre, la rencontre d'autres toxicomanes au sein du CSST peut rappeler au patient en traitement, le milieu de la toxicomanie, faire resurgir le mode de vie antérieure, les phénomènes de trafics, etc. C'est pourquoi **le relais en ville peut éviter aux toxicomanes de s'habituer au CSST, et de pérenniser une chronicité au sein de l'institution.**

3.1.1.2. Exemple de détournement de la méthadone à l'étranger

L'ensemble des études qui révèlent des détournements de Méthadone®, pouvant se solder par une overdose, reflètent la situation à l'étranger. Plusieurs études soulignent l'augmentation des décès sous méthadone parallèlement à l'extension des programmes de substitution au Royaume Uni, aux Etats-Unis, Danemark. Il n'est pas question de revoir les politiques de substitution dans les pays du monde entier. Prenons **l'exemple de la Grande Bretagne**. La méthadone y est utilisée pour le traitement des toxicomanes depuis le début des années 60, et c'est en 1968 que sont ouverts les premiers centres spécialisés dans le traitement des toxicomanes. La politique de santé publique lancée à la fin des années 80 devant la menace du VIH, oriente vers une stratégie plus souple, qui a pour objectif de réduire les injections au profit de la prescription de drogues orales et prescrites. Une telle stratégie a impliqué un **développement considérable des prescriptions de méthadone** (FARREL, 1994). En effet, le nombre de patients traités par la méthadone est passé de quelques centaines en 1982 à environ 20 000 en 1994 (GEISMAR-WIEVIORKA et al., 1997). (Pour mémoire, 850 patients sont traités par la méthadone en France la même année). Parallèlement, on a observé dès 1990 une **augmentation des morts par overdose de méthadone** dans la région de Manchester (CAIRNS et al., 1996). Environ la moitié de ces décès étaient dus à une utilisation de la méthadone en dehors d'un traitement de substitution, en d'autres termes il s'agissait de l'utilisation détournée d'un traitement prescrit à une autre personne.

Ainsi, **la littérature rapporte un nombre plus élevé de décès de toxicomanes liés à la méthadone dans les pays où ce produit est largement disponible** (DUHAUX et al., 1996). Ce paradoxe est en rapport avec l'importance du trafic et de la disponibilité de la méthadone sur le marché clandestin. En effet, l'accroissement du nombre des prescriptions de méthadone, associé à la délivrance de plusieurs jours de traitement (par exemple 7 jours en France quand le patient est stabilisé), sont générateurs de trafics, de marché clandestin de la méthadone et d'overdoses.

Le cadre d'utilisation de la Méthadone® en France est-il efficace pour diminuer les risques de détournement ? Pour l'instant, aucune étude ne révèle le phénomène de détournement de la Méthadone® en France. C'est peut-être dû au fait que les traitements de substitution par la Méthadone®, à large échelle sont relativement récents en France (1994), par rapport à la situation en Grande Bretagne, aux Etats-Unis ou au Danemark. Il s'agirait alors d'un manque de recul quant aux traitements de substitution par la Méthadone®. De plus, **la plupart des patients sous Méthadone® sont suivis en CSST. Si à l'avenir la Méthadone® est plus souvent délivrée en officine, le risque de surdosage et de décès pourrait alors augmenter.** En effet, la délivrance de plusieurs jours de traitement est peut-être plus fréquente lors de la délivrance de la Méthadone® en ville qu'en CSST.

3.1.2. La buprénorphine

3.1.2.1. Cadre d'utilisation de la buprénorphine en France

Le cadre d'utilisation du Subutex® est relativement souple. **Quelques mesures simples sont prévues pour limiter le trafic et le cumul des prescriptions.** En effet des recommandations sont faites aux médecins prescripteurs afin de limiter le détournement du Subutex®, comme l'identification de la pharmacie choisie pour la délivrance sur le bon de toxique, le fractionnement de la délivrance, notamment en début de traitement, et la prise du médicament sous surveillance du pharmacien, avec son accord. Toutefois, l'absence de dosage urinaire de buprénorphine à l'instauration du traitement ne permet pas d'écarter les doubles suivis, et rien n'empêche un toxicomane de consulter plusieurs médecins.

3.1.2.2. Détournement de la buprénorphine : exemple du Temgésic®

L'**absence de recul** depuis la légalisation des traitements de substitution par la buprénorphine haut dosage (BHD) en France et la commercialisation du Subutex® en février 1996, implique qu'à ce jour les cas de détournement ce produit n'ont été que rarement mis en évidence, ou tout du moins, que les publications à ce sujet n'ont pas encore vu le jour. Par ailleurs, **il n'est pas possible comme pour la méthadone de se référer à des études étrangères, puisque la France est le seul pays occidental où la buprénorphine est ainsi accessible à des doses élevées.** C'est pourquoi il nous a semblé intéressant de revenir quelques années en arrière à **"l'époque du Temgésic®"**.

Avant l'apparition de la forme sublinguale, le détournement du Temgésic® injectable par les toxicomanes était évident. Ensuite, dès la sortie des comprimés sublinguaux de Temgésic® en 1990, les ampoules injectables ont été réservées à l'usage hospitalier. Toutefois, l'utilisation détournée de la buprénorphine sous les deux formes thérapeutiques a persisté. Les toxicomanes ont très vite compris que les comprimés sublinguaux sont très solubles et qu'ils pouvaient être injectés. Ils se procuraient le produit par le biais d'ordonnances de médecins généralistes ou hospitaliers, par de fausses ordonnances ou sur la marché de la drogue. Pour les toxicomanes, le Temgésic® était devenu une drogue comme une autre, "un nouveau produit dans l'arsenal de "défonce" des toxicomanes" (HAUTEFEUILLE, 1991). Selon les informations fournies par le CEIP de Nancy en 1992, les ventes de Temgésic® ont chuté de 60 % dans les deux mois qui ont suivi les mesures restrictives prises en 1992 par les pouvoirs publics devant l'ampleur du détournement, et qui étaient la prescription sur un bon extrait du carnet à souches, malgré

l'appartenance à la liste I. En effet, de nombreux médecins ont cessé de prescrire du Temgésic® aux toxicomanes, mais il semblerait que cette restriction ait affecté également les patients traités dans un but antalgique, ce qui est regrettable. Néanmoins, en dépit des restrictions, les prescriptions par certains médecins de Temgésic® utilisé comme substitut dans le cadre du traitement des pharmacodépendances aux opiacés se sont poursuivies. Ainsi, des falsifications ou des vols d'ordonnances ont pu continuer d'alimenter le marché de la drogue, de telle sorte que la buprénorphine n'a pas vraiment disparu du marché de la drogue en France. (FALGAYRAC, 1995)

Le statut particulier de la buprénorphine instauré en France en 1992, dans le but de contrôler la prescription de buprénorphine aux toxicomanes, a constitué une réponse de la part des pouvoirs publics à une définition erronée du problème. Les principaux problèmes n'étaient pas l'injection des comprimés de Temgésic®, ni sa présence sur le marché clandestin. **Le véritable problème était la carence de traitements de substitution face à l'extension de la toxicomanie à l'héroïne, et des risques qu'elle engendre.** Il s'agissait alors de se demander si la buprénorphine était un traitement de substitution adéquat pour les héroïnomanes, et éventuellement de songer à régulariser les prescriptions de Temgésic® dans un but substitutif. La décision adoptée par les pouvoirs publics devant la menace de l'extension de l'héroïnomanie et l'épidémie de SIDA a finalement consisté à étendre les programmes de substitution à la méthadone.

Ces épisodes plutôt défavorables à l'image du produit ont conduit au dénigrement de la buprénorphine en tant que traitement de substitution aux opiacés jusqu'au milieu des années 1990. Les détournement du Temgésic® étant toujours dans les esprits en 1996, lors de la sortie du Subutex®, on pouvait s'attendre à un accueil plutôt froid de ce nouveau médicament, de la part des différents professionnels de santé. Pourtant, comme le montre notre enquête, dès sa commercialisation, le Subutex® a connu un important succès. En effet, en mars 1996, soit trois semaines après son apparition en officine, il représentait déjà 88 % des ventes de produits de substitution officiels, et 10 % de celles du groupe des produits opiacés.

Par rapport à la situation évoquée précédemment, en 1996 le contexte de la prise en charge des toxicomanes dépendants aux opiacés est totalement bouleversé. Les toxicomanes ne sont plus sensés dévier l'utilisation d'un produit pour contrecarrer le manque de traitements de substitution, puisqu'ils y ont de plus en plus facilement accès. En effet, **le cadre d'utilisation souple du Subutex® leur permet une plus grande accessibilité aux traitements et aux soins, que celui de la Méthadone®.** Mais comment trouver le bon équilibre entre un cadre d'utilisation rigide et efficace qui permet de limiter les déviations, et une réglementation plus souple, qui donne accès aux soins à d'avantage de toxicomanes avec des contraintes réduites, mais qui est peut-être à l'origine d'avantage de mésusages et de détournements du médicament ?

3.2. Méthadone et buprénorphine : risques liés à chacun des produits lors d'un mésusage ou d'un détournement

Les risques inhérents à ces produit peuvent survenir lors de leur utilisation dans un but thérapeutique mais aussi lors d'une utilisation dans un but toxicomanogène, notamment lorsqu'ils sont dus aux caractéristiques pharmacologiques du médicament. Alors que d'autres accidents surviennent uniquement lors de mésusage du produit, par exemple lorsqu'il s'agit d'une déviation de la voie d'utilisation.

3.2.1. La méthadone

La seule forme de méthadone disponible en France, a été choisie dans la logique de la stricte limitation des indications du produit aux traitements de substitution par voie orale des pharmacodépendances, et dans le but de limiter les détournements par utilisation de la voie intraveineuse et les trafics. La forme sirop met donc normalement **à l'abri du risque d'injection**. Néanmoins, des risques persistent, le principal inconvénient de la méthadone étant le risque de survenue d'**overdose**, qui est dû à son activité agoniste pur.

L'overdose peut survenir lors de l'utilisation thérapeutique du produit, mais la plupart des accidents sont surtout le fait de sujets prenant clandestinement de la méthadone, en dehors d'un protocole de substitution et donc de surveillance médicale.

• La survenue d'overdose lors du mésusage de la méthadone peut correspondre à plusieurs situations.

- La **prise concomitante d'une ou plusieurs substances toxiques** peut potentialiser les effets dépresseurs respiratoires de la méthadone. Parmi ces substances on trouve tous les opiacés, y compris les médicaments contenant de la codéine, de nombreux médicaments psychotropes : neuroleptiques, tranquillisants, hypnotiques et antidépresseurs et l'alcool.

L'alcool et les benzodiazépines figurant parmi les produits les plus fréquemment consommés par les usagers de drogues opiacées, les associations avec ces produits sont fréquemment à l'origine des overdoses de méthadone (GEISMAR-WIEVIORKA et al., 1997).

- Les utilisateurs clandestins de méthadone peuvent avoir une **accoutumance relativement faible aux opiacés**, lorsque la tolérance pharmacodynamique n'est pas instaurée ou n'est plus manifeste (cas des toxicomanes sortant d'une période d'abstinence : cure de sevrage, sortie de prison). Or, la dose thérapeutique de méthadone est proche de la dose létale chez le sujet vierge de toxique ou ayant un niveau de tolérance faible aux opiacés. De plus, la dissociation entre la tolérance acquise pour l'euphorie et la dépression respiratoire est dissociée lors des prises massives de drogues. Ce dernier point peut expliquer la survenue d'overdoses de méthadone chez d'anciens utilisateurs d'opiacés (DUHAUX et al., 1996).

Pour mémoire, dans les cas de décès survenant dans le cadre de protocoles de substitution par la méthadone, quelques situations à risques existent. Il s'agit de l'instauration du traitement, de la prise concomitante d'une ou de plusieurs autres substances, d'états de santé précaires, d'ingestion de grosses doses de méthadone lorsque plusieurs jours de traitement sont délivrés.

3.2.2. La buprénorphine

3.2.2.1. Injection intraveineuse des comprimés sublinguaux

L'inconvénient majeur de la buprénorphine étant son caractère fortement hydrosoluble, et donc aisément injectable, l'injection intraveineuse des comprimés sublinguaux écrasés, est rencontrée lors de mésusage de ce produit. Alors que l'un des intérêts de l'utilisation des produits de substitution de l'héroïne est d'abandonner un comportement à risque d'overdose et de maladies infectieuses, l'utilisation intraveineuse des produits de substitution constitue donc un échec d'un des objectifs initiaux et principaux.

• Plusieurs arguments permettent d'expliquer l'utilisation de la buprénorphine par voie intraveineuse chez les héroïnomanes.

◆ L'injection de buprénorphine permet aux toxicomanes qui n'ont pas renoncé à l'usage de la seringue, de **retrouver ou de pérenniser leurs "habitudes" comportementales.**

◆ Les **données pharmacocinétiques** expliquent également l'utilisation intraveineuse de la buprénorphine. Par cette voie, le pic plasmatique est plus élevé que par la voie sublinguale, et même si les toxicomanes ne décrivent pas de "flash" lors de l'injection intraveineuse, l'effet recherché est plus rapide et plus intense. En effet, d'après l'étude de PICKWORTH et al., 1993,

réalisée chez des sujets volontaires non dépendants ayant eu un passé d'utilisateurs d'opiacés, le risque d'abus et de détournement est supérieur par voie intraveineuse, le profil pharmacologique de la buprénorphine par voie intraveineuse étant identique à celui des autres agonistes opiacés.

- Lors de l'utilisation du **Temgésic®** comme substitutif des opiacés, **le faible dosage des comprimés**, associé à la faiblesse des effets subjectifs provoqués par la buprénorphine administrée par voie sublinguale, et qui sont perçus de surcroît de façon retardée, pouvaient conduire les toxicomanes à renouveler fréquemment la dose ou à s'injecter le produit.

3.2.2.2. Potentialisation de la dépression respiratoire par les benzodiazépines

Les propriétés d'agoniste partiel mu de la buprénorphine mettent normalement le patient à l'abri de la surdose, par l'existence de l'effet plafond. Cette notion de sécurité fait d'ailleurs l'intérêt du produit. Néanmoins, l'utilisation simultanée de produits psychoactifs, qui peuvent potentialiser la dépression respiratoire, apparaît fréquente dans les décès par overdose. Il s'agit le plus souvent des benzodiazépines.

Dans le cadre d'une enquête nationale, la tolérance du Subutex® a été récemment réévaluée par la Commission Nationale de Pharmacovigilance (ANONYME, 1997). Il en ressort une modification du résumé des caractéristiques du produit faisant apparaître le **risque de décès par dépression respiratoire d'origine centrale en cas d'association avec les benzodiazépines et lors de mésusage de la buprénorphine**. Dans la monographie initiale du Subutex®, figurait simplement une majoration de la dépression centrale lors d'association de la buprénorphine à d'autres dépresseurs du système nerveux central.

Un surdosage de benzodiazépines entraîne une dépression respiratoire, néanmoins, les décès causés par les benzodiazépines seules, en dehors d'autres toxiques ou de pathologies associées sont inhabituelles. Par contre, l'association buprénorphine-benzodiazépines est connue pour être potentiellement dépresseur respiratoire. Les six premiers décès liés à un usage détourné et en association de buprénorphine et de benzodiazépines sont rapportés par REYNAUD et al., 1997. L'association buprénorphine-benzodiazépines a été retrouvée chez ces 6 patients et aucun autre produit pouvant expliquer ces décès n'a été détecté (toxique illicite, autre psychotrope, autre médicament).

3.2.2.3. Syndrome de manque

Dans les traitements de substitution de la dépendance aux opiacés, l'effet agoniste partiel des récepteurs mu et antagoniste des récepteurs kappa de la buprénorphine diminue le risque de dépression respiratoire. Une prise de buprénorphine rapprochée de la dernière consommation d'un agoniste opiacé, antagonise l'effet de celui-ci en le déplaçant de ses récepteurs. Le risque de potentialisation est donc écarté. Au contraire, il peut apparaître un syndrome de sevrage intense et brusque (vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, anxiété, hypertension, etc.). (GOUARIER et al., 1996)

Le délai entre la dernière prise de morphinique agoniste et la première dose de buprénorphine doit être respecté lors de l'instauration d'un traitement par buprénorphine. Par contre, lors de consommation clandestine de buprénorphine, de tels accidents peuvent se produire par manque d'information des toxicomanes.

3.3. Evaluation et prévention du détournement des traitements de substitution

3.3.1. Systèmes de surveillance des déviations

En France, l'évaluation de la pharmacodépendance est effectuée grâce à la collaboration de la Commission des Stupéfiants et des Psychotropes, de la Commission de la Pharmacovigilance, et de la Commission d'AMM. Lorsqu'un problème est soulevé, ces commissions donnent un avis au Ministère chargé de la Santé.

3.3.1.1. Les Centres d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances

Les six Centres d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances (**CEIP**) qui ont été créés en 1990 par le Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité, sur proposition de la Commission des Stupéfiants et des Psychotropes, complètent cette évaluation souvent complexe. Ils répondent aux objectifs fixés par l'O.M.S. dans le but de lutter contre la toxicomanie au niveau mondial, en mesurant le potentiel de dépendance des substances psychoactives et en évaluant les usages abusifs de produits ou de médicaments. (LAPEYRE-MESTRE, 1994)

Les CEIP sont investis de trois missions :

- le recueil et l'évaluation des données cliniques concernant les usages abusifs ou les dépendances constatés avec des substances psychoactives, médicamenteuses ou non,

- l'information des différents professionnels concernés,

- la recherche sur le potentiel d'abus et de dépendance de ces substances.

La collaboration des CEIP avec différentes structures comme les centres de soins spécialisés pour toxicomanes, les centres antipoison, les centres régionaux de pharmacovigilance, les services d'urgence des hôpitaux, etc. est indispensable pour mener à bien leur action.

3.3.1.2. Les Comités Départementaux de Suivi des Traitements de Substitution

En ce qui concerne les traitements de substitution de la dépendance aux opiacés, leur utilisation est suivie et évaluée par le système général de surveillance des pharmacodépendances, qui peut tirer la sonnette d'alarme auprès des pouvoirs publics lorsque la déviation d'un produit paraît inquiétante.

Mais lors de la sortie de ces médicaments en officine, dans le soucis de mener à bien la politique de santé publique que représente leur utilisation à grande échelle, les Comités Départementaux de Suivi des Traitements de Substitution ont été créés en 1995. Leur mission exclusive est d'organiser la prescription et la délivrance de la Méthadone® et du Subutex®, et de veiller à leur bonne utilisation, tout en informant les professionnels de santé concernés. (Pour détails, voir : 2ème partie I 2.1.)

Les systèmes de surveillance des déviations des médicaments, et en particulier celui de la Méthadone® et du Subutex®, semblent performants. Mais **le suivi et l'évaluation de cette pratique thérapeutique, et sa poursuite dans les meilleures conditions possibles,** afin d'assurer la sécurité des patients et la limitation des conduites de détournement, **repose sur l'implication et la motivation des différents acteurs de la santé (médecins, pharmaciens, infirmiers, etc.) à tenir leur rôle de vigile.**

3.3.2. Propositions pour diminuer les détournements des traitements par Méthadone® et Subutex® et pour améliorer la prise en charge des toxicomanes

3.3.2.1. Optimisation du cadre d'utilisation de la Méthadone® et du Subutex ®

Après avoir rappelé les avantages et les inconvénients du cadre d'utilisation de la Méthadone® et du Subutex®, dans le Tableau XI, nous proposerons des modifications qui permettraient d'améliorer l'utilisation de ces médicaments dans le cadre des traitements de substitution.

Tableau XI - Avantages et inconvénients du cadre d'utilisation de la Méthadone® et du Subutex®

	Méthadone®		Subutex®
	CSST	Officine	Officine
Fréquence de venue maximale	- une fois tous les 7 jours	- une fois tous les 7 jours	- une fois tous les 28 jours
Avantages	-	- protocole souple : fréquence de déplacement moindre	- protocole souple : fréquence de déplacement moindre
	-	- grande capacité d'accueil	- grande capacité d'accueil
	-	- proximité des soins	- proximité des soins
	- venue quotidienne	- venue quotidienne souhaitée	- venue quotidienne souhaitée (surtout en début de traitement)
	- administration du médicament sous contrôle	- +/- administration du médicament sous contrôle	- +/- administration du médicament sous contrôle
	-	- réinsertion sociale	- réinsertion sociale
	- prise en charge globale	-	-
	- contrôles urinaires avant et pendant le traitement	- contrôles urinaires pendant le traitement	-
Inconvénients	- capacité d'accueil limitée	-	-
	- protocole lourd	-	-
	- chronicité dans le CSST	-	-
	-	- prise en charge incomplète	- prise en charge incomplète
	-	-	- absence de contrôle urinaire

Lors de traitements par Méthadone®, les centres spécialisés de soins pour toxicomanes (CSST) permettent un suivi correct du traitement, favorisé par les mesures d'accompagnement psycho-sociales. Ce cadre d'utilisation permet également de limiter le détournement du médicament, mais il présente certains inconvénients dus à sa rigidité, qui sont : le manque d'accessibilité pour les personnes habitant loin d'un CSST, le manque d'autonomie pour les personnes qui travaillent, le nombre limité de places méthadone.

Les solutions qui pourraient réduire ces inconvénients sont :

- l'augmentation de la capacité des CSST existants,
- l'ouverture de nouvelles structures pour proposer des soins de proximité,
- la prescription de la méthadone en ville.

Les deux premiers points posent un problème de coût. Quant à la prescription de la Méthadone® en ville, les autorités se refusent à assouplir le dispositif, pour des raisons de sécurité, la méthadone étant considérée comme un produit plus dangereux que la buprénorphine haut dosage, notamment à cause du risque d'overdose. Pourtant certains médecins revendiquent cette pratique, en la nuançant, c'est à dire en demandant l'autorisation pour les généralistes de prescrire la méthadone en ville, jusqu'à une certaine posologie (40 ou 50 mg / jour), et en réservant les cas les plus difficiles aux CSST. (THOMAS, 1997)

Le cadre d'utilisation plus souple du Subutex® présente l'avantage de rendre les soins très accessibles (médecin de famille et pharmacie du quartier par exemple), et de pouvoir accueillir un nombre illimité de toxicomanes, si les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine acceptent de les prendre en charge. Notre enquête nous a permis d'observer que la croissance des médecins semblait suivre celle de la demande, il n'en est pas de même pour les pharmaciens. En effet, cette tendance a récemment fait l'objet d'un titre inquiétant dans le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires "Traitements de substitution, en manque de pharmaciens" (OUBRIER, 1997).

Par contre, ce système présente des failles qui permettent un nomadisme médical des toxicomanes, accompagné du développement de trafics de buprénorphine.

Les solutions qui pourraient mettre fin à ces difficultés sont :

- la mise en place d'un suivi biologique en ville, nécessitant le remboursement par la Sécurité sociale des contrôles urinaires de recherche des opiacés,
- la mise en place systématique de mesures d'accompagnement psycho-sociales en ville par l'intermédiaire de centres de prise en charge psychologique des toxicomanes,
- l'administration systématique du médicament sous le contrôle du pharmacien au sein de l'officine, surtout en début de traitement et chez les anciens utilisateurs de buprénorphine par voie intraveineuse.

La première proposition pose évidemment un problème de coût. Quant aux deux autres mesures, qui représenteraient un intérêt indéniable, les difficultés sont premièrement de les imposer aux patients, et deuxièmement d'obtenir l'accord du pharmacien, pour qu'il surveille la prise du médicament dans l'officine. En effet, est-ce là le rôle du pharmacien ? Cette pratique ne conduit-elle pas à trop assister le patient, à briser les liens de confiance et d'estime indispensables à sa future insertion ?

Enfin, en ce qui concerne la Méthadone® et le Subutex®, la venue espacée du patient au CSST ou à l'officine lorsque plusieurs jours de traitement lui sont délivrés, lui permet une autonomie et une responsabilisation. Mais elle favorise d'une part l'émergence de trafics par la revente des produits, et d'autre part la survenue d'accidents par l'ingestion simultanée de plusieurs doses de traitement, notamment le risque d'overdose de méthadone.

3.3.2.2. Choix d'une forme galénique sûre

Par rapport à la forme galénique de la Méthadone® disponible en France, qui est un gage relatif de sûreté face à l'injection (il aurait été signalé des injections intraveineuses de Méthadone® dans des conditions particulières), comme nous l'avons dit, les comprimés dissous de Subutex® peuvent être aisément injectés. Cette pratique a pu être réduite en Belgique par la prescription de pilules de buprénorphine non-injectables. Ces pilules sont préparées par les pharmaciens d'officine à partir des comprimés broyés et mélangés à divers composants dont la poudre de cacao (REISINGER, 1994). Cette préparation implique le déconditionnement des médicaments, et de ce fait ne peut être pratiquée en France. De plus, les études de pharmacologie clinique n'ont pas été démonstratives.

Il semble regrettable que des comprimés solubles de buprénorphine soient proposés en traitement de substitution de la pharmacodépendance aux opiacés aux héroïnomanes. Des progrès restent à faire pour mettre fin à ce problème.

3.3.2.3. Privilégier la prise en charge globale

Aujourd'hui les prescripteurs et les pharmaciens disposent de médicaments fiables et efficaces pour prendre en charge de façon légale les toxicomanes aux opiacés en demande de traitement. Les qualités thérapeutiques de ces produits ne sont effectives que dans un cadre d'utilisation bien précis. C'est là qu'intervient l'organisation en réseau. Par un fonctionnement souple, il permet aux professionnels de santé de quadriller un secteur afin d'éviter les dérives.

L'efficacité du travail en partenariat repose :

- sur la **collaboration des différents acteurs impliqués dans ce type de prise en charge**

On pense évidemment au **dialogue médecin-pharmacien**, qui a souvent fait défaut dans le passé. Les conditions d'exercer étaient loin d'être évidentes, avec d'un côté des médecins, prescrivant dans l'illégalité des opiacés à des doses bien supérieures à celles prévues par l'AMM, et de l'autre des pharmaciens tenus aux réglementations en vigueur, et supposés refuser la délivrance.

Selon l'enquête de BEGOU, réalisée en décembre 1996, 56 % des pharmaciens de la région Rhône-Alpes qui ont répondu à l'enquête et qui délivrent des traitements de substitution, travaillent en collaboration avec des professionnels de santé et / ou des spécialistes de la prise en charge des toxicomanes. Cette collaboration est plus fréquente parmi les pharmaciens qui ont suivi une formation. Lorsque la communication existe, le contact téléphonique reste le mode de collaboration le plus cité par les pharmaciens. Un contact médecins libéraux-pharmacien, s'établit systématiquement pour 36 % des pharmacies interrogées, ce qui est peu, et rarement ou jamais pour 27 % d'entre eux. (BEGOU, 1997)

Le cadre réglementaire de la prescription et de la dispensation en ville de la Méthadone® et du Subutex® impose un minimum de relations entre le médecin et le pharmacien choisi par le patient pour effectuer la dispensation, puisque le médecin doit contacter le pharmacien avant de noter son nom sur le bon extrait du carnet à souches. Une nuance existe : lors de la prescription de Méthadone®, le nom de la pharmacie doit figurer sur l'ordonnance ; quand il s'agit d'une prescription de Subutex®, il est recommandé au médecin de noter le nom de la pharmacie sur l'ordonnance, et de fractionner la durée de prescription, notamment en début de traitement.

L'enquête réalisée en juin 1996 par Schering-Plough auprès de 2646 officines, révèle que lors des prescriptions de Subutex®, environ 40 % des médecins ne désignent pas le pharmacien sur

l'ordonnance, et que 41,2 % des pharmaciens délivrant du Subutex®, ne sont jamais contactés par le prescripteur. (ANONYME, 1996 d)

D'après les pharmaciens de la région Rhône-Alpes, la désignation du pharmacien sur l'ordonnance est d'environ 41 %, sur les prescriptions de Subutex®, et de 71 % sur celle de Méthadone®. (BEGOU, 1997)

Lors de l'étude des prescriptions de stupéfiants et spécialités à base de buprénorphine, menée de janvier à juin 1996 par le CEIP de Marseille, auprès des pharmacies de 15 villes situées dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur, le nom de la pharmacie figurait sur 68 % des ordonnances de Méthadone®. (MILLET et al., 1998)

D'après ces enquêtes, **il semblerait que la collaboration médecin libéral-pharmacien soit plus fréquente lors de prescriptions de Méthadone® que de Subutex®.**

Le travail en collaboration du médecin et du pharmacien permet d'individualiser la prise en charge de chaque patient, par exemple en fractionnant la délivrance. De plus, le pharmacien peut fournir au médecin des informations primordiales concernant la compliance du traitement, le comportement du patient, et les éventuelles dérives (injections, revente...). Des progrès en ce sens restent à faire de la part de ces deux professionnels de santé.

- sur la **formation et l'information des mêmes professionnels de santé**

D'après l'enquête de BEGOU, plus de la moitié des pharmaciens de la région Rhône-Alpes (environ 60 %), semblent se sentir suffisamment informés. Cependant, 72 % des pharmaciens n'ont pas suivi de formation, et 48 % en ressentent la nécessité.

Les connaissances sur les médicaments sont certainement suffisantes, car l'information passe plutôt bien. Mais qu'en est-il du côté relationnel de la prise en charge ? Ce type de connaissances pourtant indispensables ne figurent pas dans les enseignements universitaires.

Le pharmacien doit savoir que suivre un patient sous Méthadone® ou Subutex® est un travail de longue haleine (plusieurs mois voire plusieurs années). De plus, la relation pharmacien-malade est parfois difficile à s'instaurer. La toxicomanie étant malheureusement souvent liée à la délinquance, aux violences et aux ennuis, **le pharmacien doit savoir faire preuve de beaucoup de patience, beaucoup d'accueil, mais aussi une très grande fermeté.** En travaillant dans ce sens, les rapports peuvent s'améliorer au point de devenir supportables, mais il faut parfois des mois pour y parvenir.

3.3.3. Utilisation d'autres médicaments : les perspectives d'avenir

Quels sont ou quels seraient les avantages d'utiliser d'autres traitements pour la substitution aux opiacés, le **LAAM**, la **combinaison buprénorphine + naloxone** et les **inhibiteurs du catabolisme des enképhalines**, par rapport à l'utilisation de Méthadone® et de Subutex® ? Pour le LAAM, il s'agit d'une perspective d'avenir en France, puisque ce médicament est bien connu et déjà largement utilisé dans certains pays. La combinaison buprénorphine + naloxone, est quant à elle, actuellement à l'étude chez l'homme, alors que pour les inhibiteurs du catabolisme des enképhalines, les études sont encore au stade expérimental chez l'animal.

3.3.3.1. LAAM

Structurellement très proche de la méthadone, le lévo-alpha-acétyl-méthadol, ou LAMM possède un profil pharmacocinétique particulier, qui constitue son intérêt majeur. C'est un précurseur ou **"promédicament"** (en anglais "prodrug"), qui doit subir un effet de premier passage hépatique pour manifester sa pleine activité pharmacologique grâce à ses deux métabolites actifs (nor-LAAM et dinor-LAAM). C'est pourquoi le **LAAM est plus actif par voie orale que par voie parentérale**, ce qui limite les risques d'abus et de trafic.

De plus, la **durée d'action du LAAM qui est de l'ordre de 48 à 72 heures**, permet un **rythme de prises de trois fois par semaine** (les lundis, mercredi et vendredi, par exemple). Cela permet d'augmenter avec une relative sécurité l'autonomie du malade, comparativement à la méthadone, sans avoir à lui confier plusieurs doses de produit, avec les risques de surdosage, de non-observance du traitement et de trafic que cela peut induire.

D'une part, la prise quotidienne du médicament au centre sélectionne les patients qui habitent près des centres distributeurs et qui sont aptes à se déplacer, et d'autre part, même si la venue régulière au centre, notamment en début de traitement, est nécessaire au patient afin qu'il puisse établir un contact étroit avec l'équipe soignante, l'espacement des visites facilite la réinsertion (études, profession). **Le LAAM permet l'espacement des visites au centre**, de plus il permet la prise en charge d'un plus grand nombre d'usagers par le centre et une plus grande disponibilité du personnel envers les patients. (PATRICIO et al., 1994) (LAGIER, 1996)

Il se présente sous forme d'une **solution dosée à 10 mg / ml.** La **posologie moyenne de 50 à 120 mg, trois fois par semaine** est atteinte progressivement, par pallier de 5 à 10 mg à partir de la posologie initiale qui est comprise entre 20 à 40 mg / trois fois par semaine

(consommation d'héroïne pas connue précisément) et au maximum 120 mg (patient sous méthadone) (BEAUVERIE et al., 1995). Ce médicament fait partie des **stupéfiants.**

Si les avantages que l'on est en droit d'attendre d'un produit à longue durée d'action comme le LAAM sont évidents, il faut dire quelques mots de ses inconvénients.

Le LAAM doit être scrupuleusement **administré à des intervalles réguliers de l'ordre de 72 heures**. La prise à un rythme plus rapproché, peut entraîner un risque d'accumulation, responsable de dépression respiratoire. Il en est de même lors de la prise en association avec d'autres opiacés. Les overdoses, du fait de la cinétique du LAAM, sont particulièrement difficiles à traiter. De ces caractéristiques, il s'ensuit une **difficulté d'adaptation des doses**, qui nécessite une surveillance attentive du malade pendant au moins une dizaine de jours, au moment de l'instauration du traitement. Le LAAM est donc un produit dangereux, qui ne doit jamais être confié au patient. Il est donc **réservé aux centres de distribution,** où il est administré sous surveillance par des équipes spécialisées. Il est contre-indiqué en cas de grossesse. (GEISMAR-WIEVIORKA et al., 1997)

Utilisation du LAAM à l'étranger et en France

Le LAAM a été étudié et développé aux Etats-Unis dès les années 50. Il a été expérimenté pendant plus de vingt ans sur plusieurs milliers de patients. **La Food and Drug Administration (FDA) a donné son agrément le 9 juillet 1993, pour la fabrication et la commercialisation aux Etats-Unis du LAAM**, qui s'effectue depuis début 1994, sous le nom de spécialité **Orlaam®**.

En Europe, seul le Portugal a utilisé le LAAM de façon expérimentale chez quelques sujets, depuis 1994. Le LAAM n'ayant pas d'AMM en France, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) pouvait être obtenue pour le : "Traitement substitutif de la dépendance aux opiacés". Son obtention et sa prescription relevait du cadre réglementaire s'appliquant aux ATU et à l'importation des substances vénéneuses. En effet, ce médicament est uniquement fabriqué aux Etats-Unis par les laboratoires BioDevelopment corporation (BEAUVERIE et al., 1995). Le traitement par le LAAM est assez rare en France et correspond souvent à des échecs lors de l'utilisation des autres médicaments, c'est par exemple le cas des métaboliseurs rapides prenant de la Méthadone®.

Le LAAM a récemment obtenu une AMM européenne par procédure décentralisée. Dans ce cas le dossier est étudié par l'Agence Européenne du Médicament à Londres, qui délivre une AMM valable dans l'ensemble des pays de la Communauté Européenne. Il est en cours d'expérimentation dans le nord de la France et devrait bientôt être disponible sur le marché français. (OUBRIER, 1997)

3.3.3.2. Combinaison : buprénorphine + naloxone

La recherche en pharmacologie dans le domaine des opiacés a conduit à développer des analgésiques opiacés, ayant un potentiel d'abus limité et inférieur à celui de la morphine, qui est la molécule de référence. Cela a permis de réaliser des progrès considérables, tout d'abord avec le développement des agonistes-antagonistes, qui possèdent des effets agonistes limités (nalbuphine, pentazocine, buprénorphine, etc.). Toutefois, il s'est avéré que cette classe de molécules n'était pas dépourvue de potentiel d'abus, l'usage de la voie parentérale étant fréquente lors de l'utilisation détournée des médicaments.

C'est pourquoi, on s'est ensuite intéressé à l'association d'un analgésique opiacé avec un antagoniste opiacé, et notamment à l'association **buprénorphine + naloxone.** L'objectif est de développer un produit qui aurait un **effet dissuasif face à l'utilisation parentérale de la buprénorphine pour ses effets agonistes, par les personnes dépendantes aux opiacés.** La proportion idéale de buprénorphine et de naloxone serait d'avoir une dose de buprénorphine active et une quantité de naloxone suffisante pour produire un syndrome de sevrage lors de l'utilisation du produit par voie parentérale, sans pour autant compromettre l'activité agoniste de la buprénorphine.

L'étude réalisée par PRESTON et al., chez des sujets dépendants aux opiacés, et prenant une faible dose de méthadone (30 mg), montre que l'administration parentérale de l'association buprénorphine (0,3 mg) + naloxone (0,2 mg), précipite un syndrome de sevrage similaire à celui produit par la même dose de naloxone seule, et perçu par les sujets comme étant assez déplaisant. **Cette association aurait donc un faible potentiel d'abus au sein d'une population dépendante aux opiacés,** puisque l'expérience du syndrome de sevrage d'une seule dose, pourrait probablement décourager une expérimentation ultérieure. (PRESTON et al., 1988)

Par ailleurs, lors de l'administration intramusculaire de l'association buprénorphine + naloxone chez des sujets ne présentant pas de dépendance physique aux opiacés, (mais ayant un passé de toxicomanie aux opiacés par voie parentérale), les effets agonistes de la buprénorphine sont atténués par la naloxone. **Ce produit présenterait alors l'avantage de posséder un potentiel d'abus inférieur à celui de la buprénorphine seule, chez des sujets non dépendants aux opiacés.** (WEINHOLD et al., 1992)

Le choix de la naloxone, utilisée en association avec la buprénorphine a fait l'objet de divergences, la biodisponibilité de ces produits par voie sublinguale et parentérale étant différente. En effet, l'activité sublinguale de la naloxone représente de 5 à 10 % de son activité par voie parentérale, l'activité sublinguale de la buprénorphine représentant, quant à elle, 67 % de son activité parentérale (WEINHOLD ET al., 1992). En association avec la buprénorphine, dans une forme sublinguale, la naloxone aurait un effet faible, voire aucun effet, du fait de sa faible biodisponibilité, tant que le produit serait utilisé par la bonne voie, c'est à dire la voie sublinguale. Par contre, lorsque ce produit est utilisé par voie parentérale, ce qui est courant lors d'abus, les effets antagonistes de la naloxone deviendraient suffisants pour précipiter un syndrome d'abstinence.

L'association buprénorphine + naloxone, et probablement la forme **buprénorphine 8 mg + 2 mg de naloxone, apparaît comme une stratégie prometteuse, afin de réduire le potentiel d'abus de la buprénorphine, en précipitant l'apparition d'un syndrome d'abstinence désagréable et dissuasif lorsque ce produit est utilisé par voie parentérale par les sujets dépendants aux opiacés.** Cette association ne supprime pas le risque d'interaction buprénorphine sublinguale-benzodiazépines.

3.3.3.3. Inhibition du catabolisme des enképhalines

Lors d'une exposition prolongée aux opiacés, des adaptations moléculaires et cellulaires ont lieu dans certaines régions spécifiques du cerveau, dans le but de maintenir une homéostasie. **Lors du sevrage de l'opiacé,** il s'agit de **rétablir le niveau d'occupation des récepteurs opiacés** par des agonistes exogènes ou endogènes, afin de restaurer l'état d'homéostasie. La méthadone (agoniste exogène) est largement utilisée dans ce sens lors des traitements de substitution, mais elle maintient un niveau de dépendance aux opiacés. Une nouvelle approche dans le traitement de la dépendance aux opiacés consiste à **accroître les effets du système opioïde endogène, en protégeant les peptides opioïdes endogènes (les enképhalines) de leur catabolisme** (RUIZ et al., 1996). En effet, en accord avec leur rôle de neurotransmetteur, les enképhalines ont une demi-vie inférieure à la minute, cela n'étant pas dû, comme pour la plupart des neurotransmetteurs classiques à l'intervention d'un système de recapture très efficace, mais essentiellement à leur dégradation par la voie enzymatique. Alors que certains inhibiteurs sont sélectifs pour l'une des deux principales enzymes de dégradation des enképhalines, le RB 101 est un inhibiteur mixte. Il protège complètement les enképhalines endogènes de leur dégradation in vivo, et il s'ensuit une augmentation de la concentration extra-cellulaire de ces peptides, qui active les récepteurs des peptides opioïdes endogènes (POE). (NOBLE et al., 1997)

Lors d'une expérimentation chez le rat, le RB 101 a montré une activité similaire à la méthadone dans l'inhibition de l'expression les syndromes de sevrage de la morphine. De plus, administré chroniquement par voie systémique, il n'entraîne ni phénomène d'accoutumance, ni syndrome de sevrage aigu lors d'un arrêt brutal du traitement, ni dépendance physique, et ne produit pas d'effet indésirable majeur. (RUIZ et al., 1996)

La facilitation de l'effet du RB 101 par l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs des cholécystokinines (CCK), est actuellement discuté. En effet, la cholécystokinine (CCK8), jouerait un rôle opposé aux opioïdes endogènes, dans le contrôle de nombreuses fonctions du système nerveux central. L'interaction entre la CCK 8, et les opiacés endogènes serait transmise par le sous type de récepteurs CCKb. Le PD-134 308, un antagoniste des récepteurs CCKb est actuellement étudié. (MALDONADO et al., 1995)

L'intérêt principal de cette nouvelle thérapeutique repose sur le fait qu'elle n'induit aucune dépendance, contrairement aux opiacés agonistes substitutifs comme la méthadone, qui maintient un niveau de dépendance aux opiacés.

En conclusion chacun de ces traitements pourrait avoir moins d'inconvénients de que la Méthadone® ou le Subutex®.

Le LAAM, augmente l'autonomie des patients tout en évitant de leur confier plusieurs doses de traitement journalier, ce qui réduit les risques de surdosage, de non-obervance du traitement et de trafics.

Les inhibiteurs du catabolisme des enképhalines ont **l'avantage de ne pas induire de dépendance**, comme c'est le cas pour la méthadone, mais des investigations supplémentaires sont encore nécessaires.

L'association buprénorphine + naloxone réduit le potentiel d'abus de la buprénorphine seule, par un **effet dissuasif pour l'injection**, en précipitant un syndrome de sevrage lors de l'utilisation parentérale de ce produit chez les sujets dépendants aux opiacés.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Laure GACHET

TITRE

LA CONSOMMATION DES MEDICAMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES ET LE DETOURNEMENT DES MEDICAMENTS
ENQUETE COMPARATIVE (MARS 1996 versus DECEMBRE 1996) AUPRES DES PHARMACIENS DE L'AGGLOMERATION GRENOBLOISE

CONCLUSION

La prise en charge médicale des personnes pharmacodépendantes aux opiacés évolue. Des efforts sont faits en ce sens avec la mise à disposition des professionnels de santé de médicaments efficaces et adaptés à cette thérapeutique, qui facilitent l'accès aux soins des toxicomanes (Méthadone® et Subutex®).

Nous avons réalisé deux enquêtes en mars et en décembre 1996, respectivement auprès de 126 et 150 pharmacies de l'agglomération grenobloise. Les résultats quant à la substitution montrent que les traitements de substitution officiellement reconnus remplacent progressivement les médicaments jusque là utilisés (11 % des ventes du groupe des opiacés en mars et 51 % en décembre). Cette progression concerne essentiellement la buprénorphine, qui est de plus en plus utilisée (Subutex® : 10 % des ventes d'opiacés en mars et 49 % en décembre, 88 % des ventes de traitements de substitution officiels en mars et 96 % en décembre). La Méthadone® suit une progression plus faible. Par ailleurs, les ventes de Temgésic® chutent durant cette période (10 % des ventes d'opiacés en mars et 1 % en décembre), de même que celles de Néocodion®.

Les déviations concernent d'une part les médicaments codéinés (Néocodion®, Codéthyline Houdé®, Dinacode®, Nétux®, ...) et d'autre part les médicaments psychotropes (Rohypnol®, Orténal®, Artane®, Survector®).

L'engagement des professionnels de santé, semble répondre à la demande de soins des toxicomanes. Nous l'avons observé pour les médecins. Quant aux pharmaciens, des progrès restent à faire dans ce sens. En effet, la relation pharmacien-toxicomane n'est pas toujours évidente. Le pharmacien a depuis toujours le statut délicat de "gardien de la drogue", et a parfois été attaqué comme un "dealer en blouse blanche". De plus, l'efficacité des traitements de substitution repose sur la prise en charge globale des toxicomanes, avec en plus de l'aspect

médicamenteux, la nécessité de l'accompagnement psychologique et social des patients. Or cette prise en charge complète repose essentiellement sur la collaboration des professionnels intéressés.

Les dysfonctionnements observés lors de la délivrance des médicaments de substitution reflètent peut-être les dysfonctionnements de la société, à savoir un dialogue parfois difficile, un manque de communication , mais aussi un manque de tolérance face à des patients pas tout à fait comme les autres. Pourtant, on peut considérer la toxicomanie comme une maladie chronique, tout comme d'autres pathologies qui nécessitent une prise en charge lourde et à long terme. Pourquoi soignerait-on des diabétiques qui ont accumulé des excès alimentaires, et aurait-on d'avantage de réticence à soigner des toxicomanes ?

Prendre en charge des patients toxicomanes, c'est faire preuve d'ouverture d'esprit, de tolérance. Les médecins et les pharmaciens impliqués dans cette thérapeutique et pour lesquels les anciens toxicomanes prennent place dans leurs cabinets ou font partie de leur clientèle, affirment que cette relation patient-professionnel de santé peut être bénéfique. La relation n'est pas parfaite, les contacts sont parfois difficiles, mais la patience doit être de rigueur.

Cette pratique est récente en France. Il reste encore à améliorer le cadre d'utilisation des médicaments existants, afin qu'il permette à la fois d'éviter les dérives, de proposer un accès aux soins facile et une prise en charge sans contraintes excessives. Par ailleurs, des recherches et des évaluations sont en cours pour de nouvelles thérapeutiques, dont une (association buprénorphine + naloxone) apparaît prometteuse .

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 25 Novembre 1997

LE DOYEN

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

A. FAVIER

LE PRESIDENT DE THESE

PROFESSEUR P.DEMENGE

BIBLIOGRAPHIE

AFCHAIN J., BINDER P., CHOSSEGROS P., DANEL V., DE-GOER B., FHIMA A. et al. Toxicomanies Prescriptions médicamenteuses et prises en charge.Guide pratique en médecine ambulatoire, Santé Toxicomanies Savoie, Chambéry, 1996.

ALEXANDRE S. Utilisation détournée et abusive des psychotropes : Expérience d'une enquête auprès de sujets à risques.
Thèse de Pharmacie Grenoble, 1996.

AURIACOMBE M., TIGNOL J. Buprénorphine et traitement de substitution en ville. Est-ce possible ? A quelles conditions ?
Dépendance, 1995, 9 : 14-16.

BALDWIN J., BENSON B. Depressant and inhalant in abuse, In : YOUNG L.Y., KODA-KIMBLE M.A., eds. Applied therapeutics : The clinical use of drugs, sixth edition, Applied Therapeutics Inc., Vancouver, 1995 : 83-2 - 83-9.

BARRIOT P., CHAVE S. Intoxications aiguës par stupéfiants, In : DANEL V., BARRIOT P., eds. Les intoxications aiguës, Arnette, Paris, 1993 : 327-333.

BASTRENTA G. A propos de la prise en charge des toxicomanes par les médecins généralistes.
Dépendance, 1995, 9 : 8-10.

BEAUVERIE P., BOUCHEZ J., POISSON N., JACQUOT C. Opiacés dans la prise en charge des toxicomanes.
Dossier du CNIMH, 1995, **11** : 7-15.

BEAUVERIE P., KHAN SCHAGHAGHI E., POISSON N., JACQUOT C., GIRAUD P. Produits de substitution : pharmacologie et pharmacocinétique comparées.
Le pharmacien hôpital, 1996, 46 : 9-12.

BEGOU C. La délivrance des traitements de substitution en milieu officinal : enquête auprès des pharmaciens de la région Rhône - Alpes.
Thèse de Pharmacie Grenoble, 1997.

BENOIST G. Une histoire des drogues.
Formation Centre Hospitalier Spécialisé de Bassens (73), 1996 a.

BENOIST G. Les toxicomanies.
Spirale Formations hospitalières, Villepreux, 1996 b.

BENOIST J.M. Le point sur les analgésiques morphiniques.
Méd. et Hyg., 1994, **52** : 826-835.

CAIRNS A., ROBERTS S.D., BENBOW E.W. Characteristics of fatal méthadone overdose in Manchester, 1985-94.
BMJ, 1996, **313** : 264-265.

CARPENTIER J. Faire face à la toxicomanie en médecine générale.
La revue prescrire, 1994, **14** : 315-319.

CHABANES J.P., ROSSI F. Sevrage du toxicomane.
Rev.Prat., 1995, **9** : 15-16.

CHABRUN L. Les toxicos français moins accros à l'héroïne.
L'express, 31 octobre 1996 : 66-67.

CHAVAGNAT J.J. Les toxicomanes.
Impact Médecin, 1994, 236 : 37-40.

COULOUARN J.J., DAMADE M., LUCET R., NEULAT N., ROY G., SOLAL J.F. Vos enfants et les drogues, pour aider les parents.Fondation Toxicomanie et Prévention Jeunesse. Comité Français d'Education pour la Santé (CFES), Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT), 1997.

COX T.C. Méthadone, In : COX T.C., JACOBS M.R., LEBLANC A.E., MARSHMAN J.A., eds. Drugs and drug abuse, Addiction Research Foundation, Toronto, 1983 : 342-347.

DEGLON J.J. En quoi les pratiques de substitution favorisent-elles l'insertion sociale des toxicomanes ?
Ann. Med. Interne, 1994, **145** , Suppl. III : 100-101.

DEGLON J.J. Clinique et évaluation des traitements de substitution à la méthadone.
Thérapie, 1995, 50 : 537-542.

DERHE C., GEORGE V. Etude sur l'usage détourné des médicaments par les toxicomanes. Enquête réalisée auprès des 79 officines de Bron, Vaux-en-Velin, Vénissieux et du 6ème arrondissement de Lyon.
Thèse de Pharmacie Lyon, 1996.

DUHAUX E., LAQUEILLE X., OLIE J.P. Les décès à la méthadone.
La revue du praticien Médecine générale, 1996, **10** : 51-54.

DUNTEMAN G.H. et al. Predicting cocaïne use among methadone patients : analysis of findings from a national study.
Hosp. Comm. Psychiatr., 1992, **43** : 608-611.

FALGAYRAC L. La buprénorphine en France et en Allemagne : entre thérapeutique, déviation et substitution.
Thèse de pharmacie Lyon, 1995.

FALLET C. Les drogues toxiques.
MPL, 1996, 2184 : 47-58.

FARREL M. Methadone treatment programmes in the United Kingdom.
Ann. Med. Interne, 1994, **145** , Suppl. III : 34-35.

FONTAA V., SENNINGER J.L. Le médecin et le toxicomane Guide Pratique, Editions Heures de France, Thoiry, 1996.

FRANCES B., CROS J. La méthadone.
Médecine Thérapeutique, 1995, **1** : 189-194.

GAVEND M., ROUX J.M. Pharmacodépendance engendrée par les substances psychotropes, In : GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G. et al. eds. Pharmacologie clinique Bases de la thérapeutique, 2ème édition, Expansion Scientifique française, Paris, 1988 : 142-155.

GEISMAR-WIEVIORKA S., GUIONNET C., GUIS G. Que sais-je ? La Méthadone, Presses Universitaires de France, Paris : 1997.

GOUARIER L. La buprénorphine : pour quels patients ?
Conférence Toxicomanie Hépatite Sida, 28 septembre 1995.

GOUARIER L., LOWENSTEIN W., GISSELBRECHT M., CHAUVEAU J.M., HAAS C., DURAND H. Syndrome de manque chez deux toxicomanes après injection intraveineuse de buprénorphine ?
La presse médicale, 1996, **25** : 1239-1240.

GRÖNBLADH L., ÖLUND L.S., GUNNE L.M. Mortality in heroïn addiction : impact of methadone treatment.
Acta Psychiatr. Scand., 1990, 82 : 223-227.

HAUTEFEUILLE M. Le Temgésic® : nouveau produit, vieille illusion.
ANIT Journées nationales, 1989, 29 : 26-29.

HOLLISTER L.E. Drugs of abuse, In : B.G. KATZUNG., eds. Basic and Clinical Pharmacology, fourth edition, Prentice-Hall International Inc., New York, 1989 : 383-394.

HOPFINGER D. Anxiolytiques et hypnotiques, usage détourné des médicaments. Enquête réalisée auprès de 554 pharmaciens.
Thèse de Pharmacie Grenoble, 1993.

JOLY J.P. L'alcoolisme.
Impact pharmacien, 1996, 6 : 26-36.

JOHNSON R.E., CONE E.J., HENNINGFIELD J.E., FUDALA P.J. Use of buprenorphine in the treatment of opioate addiction. Physiologic and behavioral effects during a rapid dose induction.
Clin. Pharmacol. Ther., 1989, **46** : 335-343.

JOHNSON R.E., JAFFE J.H., FUDALA P.J. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependance.
JAMA, 1992, **267** : 2750-2755.

KAA E., TEIGE B. Drug-related death during the 1980s. A comparative study of drug addict death examined at the institutes of forensic medecine in Aarhus, Denmark and Oslo, Norway.
Int. J. Med., 1983, 106 : 5-9.

KOSTEN T.R., MORGAN C., KLEBER D. Treatment of heroin addicts using buprenorphine.
AM. J. Drug Alcohol Abuse, 1991, **17** : 119-128.

KOSTEN T.R., ROSEN M.I., SCHOTTENFELD R., ZIEDONIS D. Buprenorphine for cocaïne and opioate dependance.
Psuchopharmacology Bulletin, 1992, **28** : 15-18.

LAGIER G. Les médicaments de substitution de l'héroïne.
Le concours médical, 1995, **117** : 830-832.

LAGIER G. Médicaments de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés.
La lettre du pharmacologue, 1996, **10** : 154-157.

LAMBERT C., ROUSSEL P., BRILLOIT C., CALOP J. La Méthadone® en pratique.
Bulletin Ordre, 1996, 350 : 99-104.

LAMBERT G. La toxicomanie médicalisée.
Univers de la santé du pharmacien, 1996 b, 16.

LAPEYRE-MESTRE M. L'action des centres régionaux d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances.
Le pharmacien hôpital, 1994, 42 : 20-22.

LOWENSTEIN W. Enquête sur les traitements de substitution. "Notre objectif : que les gens restent en vie".
MPL, 1997, 2231 : 20-21.

MAGISTRETTI P.J. Opianalgésiques et peptides endogènes, In : SCHORDERET M. et al., eds. Pharmacologie.Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, 2ème édition, Frison Roche, Paris, 1992 : 321-336.

MALDONADO R., VALVERDE O., DUCOS B., BLOMMAERT A.G., FOURNIE-ZALUSKI M.C., ROQUES B.P. Inhibition of morphine withdrawal by the association of RB 101, an inhibitor of enkephalin catabolism, and the CCKb antagonist PD-134 308.
BMJ, 1995, **114** : 1031-1039.

MALLARET M. Sevrage des opiacés et traitement de substitution.
Dépendance, 1995, 9 : 13-14.

MARRA D., BERLIN I. Traitement de substitution par la méthadone : analyse des facteurs pharmacologiques impliqués.
La lettre du pharmacologue, 1996, **10** : 158-162.

MILLET P., MONNIER B., AFFATON MF., CAMPOCASSO J., ARDITTI J., JOUGLARD J. Etude des prescriptions de stupéfiants et spécialités à base de buprénorphine en région Provence-Alpes-Côte d'Azur.
Thérapie, 1998, à paraître.

MINO A. Les maintenances à la méthadone.
L'information psychiatrique, 1995, 3 : 237-246.

MOLTO J., RADEL C. Drogues.
Impact internat, 1995, 146 : 113-121.

MUCCHELLI A.
Conférence buprénorphine.
Conférence Toxicomanie Hépatite Sida, 28 septembre 1995.

NOBLE F., ROQUES B. Nouvelle approche dans la toxicomanie aux opioïdes. Inhibiteurs du catabolisme des enképhalines comme produit de substitution.
Perspectives Psy, 1997, **36** : 114-119.

NOITON F., GUIMIER C., SANG B. et CALOP J. Le Subutex® en pratique.
Bulletin Ordre, 1997, 355 : 223-230.

O'BRIEN C.P. Drug addiction and drug abuse, In : GOODMAN GILMAN A., HARDMAN J.G., LIMBIRD L.E. eds. GOODMAN & GILMAN'S The pharmacological basis of therateutics, ninth edition, Mac Graw-Hills Compagnies Inc, New york, 1996 : 557-577.

OFDT (Office Français des Drogues et des Toxicomanies) Drogues et toxicomanies. Indicateurs et tendances, Paris, 1996.

OUBRIER A. Traitements de substitution. En manque de pharmaciens.
MPL, 1997, 2231 : 16-18.

PATRICIO L.D., MIGUEL N. Place du LAAM, de la méthadone et de la naltrexone dans la prise en charge des toxicomanes aux opiacés. L'expérience du Portugal.
Ann. Med. Interne, 1994, **145** , Suppl. III : 28-30.

PICKWORTH W.B., JOHNSON R.E., HOLICKY B.A., CONE E.J. Subjective and physiologic effects of intraveinous buprénorphine in humans.
Clin. Pharmacol. Ther., 1993, **53** : 570-576.

PIQUET J.M., GOGNAU J.P., LAURENT J.L., FONTAINE B. La méthadone ne serait-elle qu'un prétexte ?
Synapse, 1996, 125 : 41-46.

PRESTON K.L., BIGELOW G.E., LIEBSON I.A. Buprenorphine and naloxone alone and in combination in opioid-dependent humans.
Psychopharmacology, 1998, **94** : 484-490.

RAZAFINDRAKOTO H., URBAIN M., TOFFIS V., CERTAIN B. L'actualité de la méthadone en France.
Le pharmacien hôpital, 1996, 46 : 14-15.

REGARD P. CAPESPOIR, une expérience impliquant différents partenaires dans le Vaucluse.
Pratiques, 1996, 43 : 33-35.

REISINGER M. Bilan de l'expérience de substitution par la buprénorphine en médecine de ville en Belgique.
Ann. Med. Interne, 1994, **145** , Suppl. III : 46-47.

REYNAUD M., PETIT G., POTARD D., COURTY P. Utilisation détournée d'une association buprénorphine-benzodiazépines : 6 décès.
La Presse Médicale, 1997, **26** : 1337-1338.

ROY P. Un drogué sur deux est polytoxicomane.
Le quotidien du médecin, 1993, 5109 : 35.

RUIZ F., FOURNIE-ZALUSKI M.C., ROQUES B.P., MALDONADO R. Similar decrease in spontaneous morphine abstinence by methadone and RB 101, an inhibitor of enkephalin catabolism.
BMJ, 1996, **119** : 174-182.

SANG B., LAVAL G. Les principales thérapeutiques médicamenteuses en soins palliatifs (S.P).
CHU de Grenoble, 2ème édition, 1995.

SENAY E.C. Opioids Methadone maintenance, In : GALANTIER M., KLEBER H.D., eds. Textbook of subtance abuse treatment, Washington, 1994: 209-221.

TEOH S.K., MENDELSON J.H., MELLO N.K., KUEHNLE J., SINTANAVARONG P., RHOADES E.M. Acute interactions of buprenorphine with intravenous cocaine and morphine : an investigational new drug phase I safety evaluation.
Journal of Clinical Pychopharmacology, 1993, **13** : 87-98.

THOMAS M. Traitements de substitution. Un cas de conscience.
MPL, 1997, 2231 : 22.

TOUZEAU D. Le point de vue pharmacologique, In : BERGERET J., LEBLANC J. ANGEL P. et al., eds. Précis des toxicomanies, 2ème édition, Masson, Paris, 1988 : 7-15.

TOUZEAU D., GOUARIER L. Benzodiazépines et méthadone : liaison dangereuse ?
Ann. Med. Interne, 1994, **145** , Suppl.III : 19-22.

VAN SURELL-SEYLER C. Citron et candidose disséminée chez les toxicomanes par voie intraveineuse.
La revue prescrire, 1996, **16** : 297-298.

VIDAL, Edition 1997.

WALSH S.E., PRESTON K.L., STITZER M.L., CONE E.J., BIGELOW G.E. Clinical pharmacology of buprenorphine : Ceiling effects at high doses.
Clin. Pharmacol. Ther., 1994, **55** : 569-580.

WEINHOLD L.L., PRESTON K.L., FARRE M., LIEBSON I.A., BIGELOW G.E.
Buprenorphine alone and in combination with naloxone in non-dependant humans.
Drug Alcohol Depend, 1992, **30** : 263-274.

ANOMYME
Médicaments commercialisés en ambulatoire : Méthadone®.
La revue Prescrire, 1995, **15** : 564-569.

ANONYME Médicaments commercialisés en ambulatoire : buprénorphine en traitement de substitution.
La revue prescrire, 1996 a, **16** : 186-191.

ANONYME Subutex® Monographie.
Laboratoires Schering-Plough, 1996 b.

ANONYME Les enseignements de l'expérience américaine : Center for Substance abuse Treatment State. Methadone Maintenance Treatment Guidelines. US Department of Health and Human Service, 1992, In : TOUZEAU D. Prise en charge de la toxicomanie et traitement de substitution.
Le pharmacien hôpital, 1996 c, 46 : 17.

ANONYME Information Formation Action Substitution (IFAS). Enquête auprès des pharmaciens d'officine.
Laboratoires Schering-Plough, 1996 d.

ANONYME La codéine au quotidien. Enquête "Codéine un jour".
MPL, 1996 e, 2167 : 8.

ANONYME Sulfate de morphine et substitution : à titre exceptionnel.
Les Nouvelles pharmaceutiques, 1996 f, 114 : 3.

ANONYME Subutex® Pharmacovigilance : modification des caractéristiques du produit.
Communiqué des laboratoires Schering-Plough auprès des pharmaciens d'officine, 27 avril 1997.

BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE - PHARMACIE

ANNEXES

ANNEXE 1 : Textes législatifs

ANNEXE 2 : 1ère enquête

ANNEXE 3 : 2ème enquête

ANNEXE 4 : Grenoble Alpes Métropole

ANNEXE 5 : Les questionnaires

ANNEXE 6 : Traitement des résultats

ANNEXE 7 : Résultats Grenoble / banlieue

ANNEXE 8 : Tableaux récapitulatifs des résultats

ANNEXE 1:

Textes législatifs

MINISTÈRE
DES AFFAIRES
SOCIALES
DE LA SANTÉ ET
DE LA VILLE

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

31 MARS 1995

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

Le Directeur Général

LE MINISTRE DELEGUE A LA SANTE

A

MESSIEURS LES PREFETS DE REGION
Directions Régionales des Affaires Sanitaires et Sociales

MESSIEURS LES PRÉFETS DE DEPARTEMENT
Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales

Circulaire DGS/SP3/95 N°29 du 31 mars 1995 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants des opiacés.

Résumé :
Accompagnement de la mise sur le marché des médicaments de traitement des pharmaco-dépendances aux opiacés avec mise en place de comités de suivi départementaux et formation des professionnels.

Mots clefs : médicaments de substitution, méthadone, buprénorphine haut dosage, traitement des pharmaco-dépendances opiacées.

Textes de référence :

- Décret N°92-590 relatif aux centres spécialisés de soins aux toxicomanes.

- Décret N°94-1030 du 2 décembre 1994 relatif aux conditions de prescription et de délivrance des médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : décrets en Conseil d'Etat).

- Arrêté du 7 mars 1994 relatif à la création et la composition de la Commission consultative des traitements de substitution de la toxicomanie.

- Circulaire N°4 du 11 janvier 1995 relative aux orientations dans le domaine de prise en charge des toxicomanes.

- note d'information DGS du 15 février 1995.

2, Avenue de Ségur 75350 Paris 07 SP - Tél : (1) 46 62 40 00 - Télécopie : (1) 46 62 47 21

La prise en charge des toxicomanes qui inclut maintenant la prescription de médicaments de substitution constitue un volet essentiel de la politique de santé publique. Ces traitements s'insèrent dans une stratégie thérapeutique d'ensemble de la dépendance visant à terme le sevrage.

Deux médicaments, la méthadone et la buprénorphine-haut-dosage, ont ou auront respectivement une indication validée de traitement des pharmaco-dépendances majeures aux opiacés.

En ce qui concerne la méthadone (cf annexe 1, cadre d'utilisation), celle-ci dispose désormais d'une autorisation de mise sur le marché avec une indication de traitement de la pharmaco-dépendance majeure aux opiacés. Un dispositif à la fois souple et rigoureux permet d'impliquer les médecins exerçant en libéral dans ce traitement.

La première phase du traitement - prescription et délivrance - sera maintenue en centres spécialisés composés d'équipes pluridisciplinaires qui apporteront toutes les prestations nécessaires à chaque patient. Le traitement sera instauré après vérification de la réalité de la pharmacodépendance aux opiacés. En outre, afin d'éviter une double prise en charge à la méthadone, une première analyse urinaire permettra de vérifier l'absence du traceur spécifique de la méthadone produite en France.

Quand ce patient a retrouvé un équilibre personnel, sans consommation d'autres produits et avec des conditions sociales favorables, le médecin du centre pourra lui proposer d'être suivi par son médecin traitant. Celui-ci doit être contacté par le médecin du centre. Après l'accord du médecin traitant, le médecin du centre établit la prescription sur une ordonnance extraite du carnet à souches, sur laquelle il note le nom du médecin vers qui il oriente le patient. Ainsi, ce dernier ne pourra aller faire renouveller ses prescriptions de méthadone qu'auprès de ce seul médecin.

La dispensation du médicament aura lieu dans une pharmacie d'officine du choix du patient. Le pharmacien d'officine devra être contacté par le médecin exerçant en libéral. Le nom du pharmacien qui assurera la dispensation sera inscrit sur l'ordonnance extraite du carnet à souches. Cette dispensation sera modulée en fonction de chaque situation : elle pourra être quotidienne notamment en début de traitement par ce médecin. Celui-ci précisera les conditions de cette délivrance sur l'ordonnance extraite du carnet à souches. La prescription ne pourra excéder 7 jours de traitement.

En cas de problème, le patient pourra être réorienté vers le centre spécialisé de soins aux toxicomanes.

En ce qui concerne la buprénorphine-haut-dosage, elle devrait disposer d'une autorisation de mise sur le marché prochainement (cf annexe 2, projet de cadre d'utilisation).

La présente circulaire vous précise les mesures à mettre en oeuvre afin d'assurer la réussite de cette politique de santé publique : création de comités départementaux de suivi et développement d'une politique d'information et de formation des professionnels.

I) Les moyens de suivi de la politique de substitution : la mise en place de comités départementaux

Afin d'apporter toutes les garanties dans la mise en place de cette politique associant la médecine libérale et la pharmacie d'officine, je vous demande de créer, sous la présidence du médecin inspecteur de santé publique, un comité de suivi départemental.

a) **Mission**

Ce comité a trois missions :

1) Il contribue à l'organisation de la prescription et de la délivrance de ces médicaments de substitution notamment par la mise en place de réseaux entre centres spécialisés de soins aux toxicomanes, médecins et pharmaciens.

2) Il conseille les professionnels de santé. Les médecins et les pharmaciens, qui rencontreraient des difficultés dans la conduite et la dispensation de ces traitements pourront demander l'assistance de ce comité en s'adressant à son président, le médecin inspecteur départemental de santé publique. A l'inverse, le comité de suivi pourra solliciter, en cas de difficultés ou pour son information, l'audition de professionnels impliqués dans cette prise en charge.

3) Il veille à la bonne utilisation des nouveaux médicaments de substitution et éclaire les autorités sanitaires en ce qui concerne la gestion de la période transitoire.

Pour mener ces missions, il pourra bénéficier de l'appui technique des Centres d'Etude et d'Information sur les Pharmacodépendances.

Les comités départementaux feront un rapport trois mois après la mise sur le marché des deux médicaments ayant une indication de traitement des pharmaco-dépendances majeures aux opiacés. Ce rapport précisera notamment :

- les modalités de fonctionnement en réseau des partenaires impliqués,

- une évaluation du nombre de toxicomanes recevant ces traitements tant en libéral qu'en centre spécialisé de soins aux toxicomanes ; ces données devront être précisées pour chacun des deux médicaments,

Vous veillerez à sensibiliser à cette politique, pendant la période transitoire, vos principaux partenaires de la lutte contre la toxicomanie : élus locaux, magistrats et forces de police.

II) Les instruments de formation et de sensibilisation

La mise sur le marché de la méthadone et de la buprénorphine haut dosage sera accompagnée d'actions de formation destinées aux différents professionnels qui sont ou seront concernés. Vous trouverez en annexe 4, l'appel d'offres de ces formations dont les DRASS devront assurer une large diffusion. Les crédits nécessaires seront délégués au niveau régional : les montants attribués par région sont précisés dans l'annexe 5. Des crédits complémentaires pourront éventuellement vous être alloués sur la base de vos demandes, à partir d'une analyse des besoins non couverts.

Le principe et les modalités d'une indemnisation des médecins exerçant en libéral et des pharmaciens d'officine sans assistant sont en cours d'étude. Vous recevrez prochainement des informations complémentaires à ce sujet.

Vous me ferez connaître en septembre 1995, le montant des crédits utilisés, le nombre de formations mises en place, le nombre de participants répartis par professions : médecins et pharmaciens qu'ils soient libéraux ou hospitaliers et personnels des centres spécialisés de soins aux toxicomanes.

D'autre part, des documents informatifs, dont vous serez également destinataires, seront diffusés auprès des médecins libéraux et des pharmaciens d'officine.

Votre mobilisation est essentielle pour la réussite de ce nouveau volet de la politique de prise en charge des toxicomanes. Toute difficulté éventuelle doit m'être signalée (Bur. SP3 : 46-62-45-31 - Bur PH1 : 40-56-47-16) et pourra, si elle le nécessite, faire l'objet à votre demande d'une intervention de la DGS dans votre département.

* * *

J'appelle en outre votre attention sur la nécessité de gérer au mieux la période transitoire conformément à ma note du 15 février 1995. En effet, mes services ont été informés de difficultés concernant la délivrance de Moscontin° et de Skenan°. Je confirme qu'il n'est pas envisagé que le sulfate de morphine bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché pour une indication de traitement de substitution. Toutefois, il paraît délicat d'interrompre les traitements en cours pour des patients stabilisés. Mais, ceux-ci, à terme, devront bénéficier d'un traitement à l'un des deux médicaments de substitution.

Tant que le dispositif prévu n'est pas complètement opérationnel, il est en effet nécessaire de permettre la poursuite de ces traitements, pendant une période transitoire dont le terme sera fixé par le comité de suivi départemental et ne devrait pas aller au-delà du 1er janvier 1996.

En conséquence, il conviendra de conseiller au pharmacien, confronté à la prescription de ces deux médicaments dans une visée substitutive, de prendre contact avec le médecin prescripteur afin de s'assurer qu'il s'agit bien d'une poursuite de traitement. Dans ce cas, il convient de l'organiser en collaboration étroite avec le médecin, afin notamment de s'entourer d'un maximum de garanties pour que le patient ne les utilise pas par la voie injectable.

Si le pharmacien sait qu'il s'agit d'un début de traitement, il réorientera le patient vers son médecin traitant. Celui-ci pourra alors proposer un suivi dans un centre spécialisé de soins aux toxicomanes avec prescription de méthadone ou mettre en oeuvre un traitement à base de buprénorphine.

Je vous rappelle enfin que la prescription et la délivrance de Palfium° dans le cadre d'un traitement de substitution sont totalement inadaptées et particulièrement dangereuses. Le dextromoramide, de par la brièveté de son action, a un profil équivalent à celui de l'héroïne, conduisant le patient à augmenter les doses et induisant un risque létal majeur.

Pour le Ministre et par délégation
Le Directeur Général de la Santé

Girard

Jean-François GIRARD

REGLEMENT INTERIEUR DE LA COMMISSION CONSULTATIVE DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION

Sur demande du ministre de la santé, la commission consultative des traitements de substitution,

I) – donne un avis sur les projets de mise en place d'unités de prescription et de délivrance de Méthadone ;

II) – propose les cadres d'utilisation ou d'éventuelles évolutions aux cadres d'utilisation existants des traitements de substitution.

Son secrétariat est assuré par la Direction Générale de la Santé. Le président en est le Directeur Général de la Santé ou son représentant.

– – –

I–1) Les projets de création d'unités de prescription et de délivrance de Méthadone sont diffusés auprès des membres de la commission avant la tenue de la réunion. Un rapport est effectué par la Direction Générale de la Santé. L'avis motivé de la commission est rendu à la majorité de ses membres, sans participation à ces votes des représentants des services de l'Etat et de l'Agence du Médicament. En cas d'absence d'un membre, il peut faire part de ses remarques sur les projets par écrit mais cette contribution ne vaut pas vote. A la demande des membres de la commission, les promoteurs de projets peuvent être auditionnés. L'avis est communiqué au promoteur. Les extensions de la capacité de prescription d'une unité déjà mise en place ne sont pas soumises à la commission, qui en est tenue informée.

I–2) Les membres de la commission ne siègent pas lorsque sont évoqués des projets dont ils sont promoteurs.

I–3) La commission est destinataire des travaux d'évaluation globale menés par l'INSERM.

I–4) Les membres de la commission sont soumis à un devoir de réserve. Les compte–rendus des réunions de la commission doivent être appouvés par ses membres.

II–1) A la demande du ministre, la commission propose un cadre d'utilisation des traitements de substitution. En outre, tout membre peut solliciter, auprès du secrétariat de la commission, l'inscription à l'ordre du jour d'une réunion un débat sur l'opportunité d'utiliser un produit comme traitement de substitution.

.../...

II-2) La commission peut recourir à l'audition de personnes compétentes pour éclairer ses propositions. Elle s'appuie sur les travaux de la commission des stupéfiants et des Centres d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances (CEIP).

Les cadres d'utilisation comprennent notamment les indications envisagées, les posologies et les modes d'administration, les modalités de prescription et de délivrance du produit et l'évaluation de la prise en charge des patients.

Chaque membre effectue par écrit ses propositions au secrétariat de la commission avant la tenue de la réunion.

MINISTERE DU TRAVAIL
ET DES AFFAIRES SOCIALES

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

Sous-Direction de la Santé
des Populations

Bureau SP3

6089 - - - /SP3

Personne chargée du dossier :
Noëlle VOIXIN
Tél: 46.62.45.27
Fax: 46.62.45.32
Ctorpha

REPUBLIQUE FRANCAISE

Paris, le 28 JUIN 1996

8, avenue de Ségur – 75350 PARIS SP
Tél. 46 62 40 00

Monsieur le Médecin Conseil National,

Une concertation entre nos services a permis d'établir une procédure encadrant les prescriptions de sulfate de morphine à des fins de substitution. Je vous prie de trouver ci-joint, pour communication aux médecins conseils des Caisses d'assurance maladie, copie de la note retraçant cette procédure.

Ainsi que l'indique cette note, la prescription de sulfate de morphine à des fins de substitution peut être indiquée dans certains cas. Je vous précise que ces cas concernent :

– d'une part, certaines femmes enceintes qui ne parviennent pas à se sevrer totalement, pour éviter un risque de souffrance in utéro. De plus, la demi-vie du sulfate de morphine étant très inférieure à celle de la méthadone, la durée du sevrage de l'enfant est minorée ;

– d'autre part, certains toxicomanes relativement bien insérés socialement, qui privilégient l'aspect agoniste des opiacés et pour lesquels les tentatives de substitution par la méthadone ont échoué pour des raisons sociales (contraintes liées à la méthadone trop lourdes) ou psychologiques (réfutation de la méthadone en raison d'une représentation subjective fortement négative).

Vous remerciant pour votre collaboration, je vous prie d'agréer, Monsieur le Médecin Conseil National, l'expression de mes salutations distinguées.

Pour le Ministre et par délégation
Le Directeur Général de la Santé,

JHirard

Jean-François GIRARD

Monsieur BENECHE
Médecin Conseil National
CNAMTS ENSM
66, avenue du Maine
75 694 PARIS cedex 14

TOXICOMANES : DES RÉSEAUX EN ORDRE DE MARCHE

Anticipant sur la mise sur le marché de produits de substitution de l'héroïne, le Conseil national de l'Ordre des médecins et le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens ont adopté, le 28 septembre 1994, un protocole de prise en charge des toxicomanes. Un document essentiel pour les praticiens qui, dans les jours qui viennent, ensemble, devront remplir cette mission de santé publique sur le terrain.

PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES TOXICOMANES

— *Réseaux Ville - Hôpital* —

La toxicomanie est un problème de société dont la prise en charge relève de la santé publique. Médecins et pharmaciens doivent y prendre part dans le cadre de modalités précises.
Compte tenu de l'impulsion donnée par le ministère de la Santé pour le développement des expériences de substitution, nous avons formalisé le rôle des médecins et des pharmaciens dans le cadre des réseaux. Notre réflexion s'est appuyée sur des préalables qui nous semblent fondamentaux avant la mise en place de cette prise en charge.

I – L'organisation en réseau ne peut être efficace que si nous disposons de médicaments possédant **une A.M.M.** précisant l'indication thérapeutique spécifique et dont la **forme galénique** est adaptée à l'utilisation du produit par les toxicomanes. Le travail effectué dans ces réseaux ne peut s'appuyer que sur les médicaments de substitution possédant l'A.M.M. correspondante.

II – L'implication des médecins et des pharmaciens n'est efficace qu'intégrée dans une **approche globale et personnalisée** avec le toxicomane dans le but de réduction des risques et d'abandon de la toxicomanie.

III – Cette prise en charge pour les traitements de substitution des toxicomanes doit se réaliser **utilement** dans des réseaux ville - hôpital.

Les médecins et les pharmaciens qui acceptent la prise en charge des toxicomanes dans le cadre des réseaux doivent être :

- **motivés et volontaires :** une indispensable motivation conditionne la survie du réseau et rend acceptables les difficultés inhérentes au travail avec les toxicomanes.
  Cet investissement s'effectue tant au niveau personnel que dans l'intégration du toxicomane dans le fonctionnement soit du cabinet médical, soit de l'officine.
- **formés** sur l'approche psychologique des toxicomanes et la connaissance de leur personnalité, sur la pathologie de la toxicomanie, ses caractéristiques et les risques infectieux inhérents.
- **engagés** à participer à une action pluridisciplinaire.

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

LES CARACTÉRISTIQUES DU RÉSEAU

1/L'adhésion au réseau est ouverte à l'ensemble des professionnels qui en font la demande.

2/Le réseau est une équipe pluridisciplinaire qui comprend :

- des médecins et des pharmaciens ;
- des travailleurs sociaux ;
- des psychologues ;
- des structures d'accueil ;
- des éducateurs ;
- des systèmes d'associations ;
- des structures administratives (DDASS).

3/Le réseau est attaché à une **structure spécialisée référente** (hôpital ou consultation spécialisée).

4/Le réseau fait l'objet d'un enregistrement auprès des DDASS. Les Ordres des médecins et des pharmaciens en sont tenus informés.

5/Pour assurer un suivi efficace par les différents membres du réseau, est créé un *« carnet de liaison »*.

Ce carnet de liaison est un document personnel remis au patient qui permet de recueillir l'intervention des différents acteurs du réseau. Ce document purement informatif n'ouvre pas de droits particuliers, mais assure la protection du toxicomane en cas de difficultés.

L'ENGAGEMENT AU SEIN DU RÉSEAU

1/Le nombre maximal de toxicomanes pris en charge par les médecins et les pharmaciens est de 5 à 10.

2/Au sein du réseau sont organisés l'instruction, le suivi, l'évaluation de ces prises en charge. Cette évaluation doit être réalisée en collaboration avec la DDASS dans un but épidémiologique et de santé publique. Au terme de l'évaluation, des modifications peuvent intervenir au niveau de la prise en charge, de la prescription, de la délivrance et de la durée du traitement.

3/Les malades, au cours des consultations, souscrivent un contrat d'engagement. Ils désignent, parmi les membres du réseau, le médecin et le pharmacien de leur choix.

4/Les noms du médecin et du pharmacien choisis par le toxicomane sont mentionnés sur le carnet à souches afin d'éviter tout nomadisme de la part de celui-ci.

CONCLUSION

Ce protocole peut paraître contraignant. Cependant, les dispositions qui y sont envisagées répondent à la nécessité d'apporter des solutions concrètes à ce problème de société.

Les Ordres se devaient de faire des propositions permettant de guider au mieux leurs confrères dans cette action de santé publique, dans le respect du malade et de son anonymat.

Pr Bernard Glorion,
président du Conseil national de l'Ordre des médecins

Jean Parrot,
président du Conseil national de l'Ordre des pharmaciens

ANNEXE 2 :

1ère enquête

REPUBLIQUE FRANCAISE

MINISTERE DU TRAVAIL
ET DES AFFAIRES SOCIALES

Lyon, le 27 mars 1996

PREFECTURE DE LA REGION RHONE-ALPES

DIRECTION REGIONALE DES
AFFAIRES SANITAIRES ET SOCIALES
DE RHONE-ALPES

Inspection Régionale de la Pharmacie
Références à rappeler : N° 1272.
affaire suivie par : Mme VASSORT
☎ 72 34 31 74

PREFECTURE DE L'ISERE

DIRECTION DEPARTEMENTALE DES
AFFAIRES SANITAIRES ET SOCIALES
DE L'ISERE

Pôle des Médecins inspecteurs de santé publique
affaire suivie par : Mme le Dr RAFFAELI
☎ 76 63 64 65

Madame, Monsieur,

Dans chaque département a été créé un comité de **suivi départemental des traitements de substitution pour toxicomanes**. Présidé par Mme le Dr RAFFAELI, Médecin inspecteur de santé publique à la DDASS de l'Isère, ce comité remplit trois missions : contribuer à l'organisation de la prescription et de la délivrance de ces traitements, conseiller les professionnels de santé, et veiller à la bonne utilisation de la **METHADONE®** et du **SUBUTEX®**.

Afin de mieux connaître les consommations de médicaments à visées substitutives (officiellement reconnus ou non), le comité de suivi départemental souhaite réaliser une enquête auprès des officines de Grenoble et de son agglomération.

A cette fin, vous trouverez ci-joint un questionnaire, que nous vous saurions gré de bien vouloir remplir en tenant compte de vos ventes du mois de **MARS 1996**.

Les questionnaires complétés devront être retournés **avant le 15 mai 1996 à l'adresse suivante :**

Relais toxicomanie - DDASS
à l'attention de Mme SOUDIN
Centre départemental de santé
23 avenue Albert 1er de Belgique
38027 GRENOBLE cedex

Pour toute difficulté ou demande de renseignements complémentaires, vous pouvez vous adresser à l'Inspection régionale de la pharmacie (Mme VASSORT - tél : 72 34 31 74) ou à la DDASS (Mme le Dr RAFFAELI - tél : 76 63 64 85).

En vous remerciant pour votre collaboration, nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de notre considération distinguée.

le Pharmacien inspecteur de santé publique

C. VASSORT

le Médecin inspecteur de santé publique

M. RAFFAELI

P. J. : 1 questionnaire d'enquête

ENQUETE AUPRES DES PHARMACIENS D'OFFICINE

DE L'AGGLOMERATION GRENOBLOISE

■ Quelle quantité de produits ci-dessous avez-vous vendu dans la période du 1er au 31 mars 1996

N.B. : Vous voudrez bien ne comptabiliser ici que les produits visiblement utilisés à des fins substitutives (et non pas à des fins antalgiques, ou antitussives, ou hypnogènes, hors toxicomanies).

PRODUIT	QUANTITE (en boites)	NBRE DE MEDECINS PRESCRIPTEURS DU PRODUIT	NBRE DE PATIENTS CONCERNES PAR LE PRODUIT
METHADONE			
SUBUTEX			
TEMGESIC			
MOSCONTIN *			
SKENAN *			
PALFIUM			
NEOCODION		NE PAS REMPLIR	
DICODIN			
ANTALVIC			
ROHYPNOL			
ORTENAL			
Correcteurs des effets secondaires des neuroleptiques (Artane...)			

* pour ces deux produits n'indiquer que les doses > 100 mg quotidiens. Pour les autres produits, citez-les quelque soit le dosage.

■ Avez-vous connaissance d'autres produits utilisés à des fins toxicomaniaques ?

Si oui : lesquels :

■ Nombre de patients bénéficiant de ces traitements en moyenne dans votre pharmacie :

Patients/ Pharmacie	0 - 5	6 - 10	11 - 20	21 - 40	41-60	> 61
Pharmacie						

ANNEXE 3 :

2ème enquête

REPUBLIQUE FRANCAISE

MINISTERE DU TRAVAIL
ET DES AFFAIRES SOCIALES

DIRECTION DEPARTEMENTALE
DES AFFAIRES SANITAIRES ET SOCIALES
DE L'ISERE

N° téléphone :04.76.63.64.85
Réf. à rappeler : MR/MS

Grenoble, le 13 NOV. 1996

Madame RAFFAELLI
Médecin Inspecteur de Santé Publique
Présidente du Comité de Suivi
Départemental
des Traitements de Substitution

Madame, Monsieur,

Je me permets de vous solliciter pour recueillir votre avis précis sur l'usage qui est fait des traitements de substitution mis en place par le Ministère de la Santé depuis cette année (Méthadone et Subutex).

Une pré-enquête a été réalisée en mars dernier auprès des pharmaciens ayant une officine dans l'agglomération grenobloise. Je vous en joins les premiers résultats en demandant à tous ceux qui ont été concernés par cette pré-enquête de refaire le point dans les mêmes conditions pour la période du 1er décembre 1996 au 31 décembre 1996 (PJ).

Vous savez peut-être que le Comité Départemental de Suivi des traitements de substitution, composé de représentants de l'Ordre des Médecins et de Pharmaciens et des différents syndicats concernés ainsi que des personnes compétentes en matière de Toxicomanie sont à votre disposition pour échanger sur les difficultés que vous rencontrez dans ces pratiques.

C'est dans le but de mieux les connaître justement que je vous adresse un questionnaire qui nous paraît correspondre à vos interrogations actuelles et dont vous sera restituée l'analyse si vous voulez bien le remplir de façon nominative (analyse en terme de résultats, d'information, et éventuellement de proposition de formation pour les personnes intéressées).

C'est un questionnaire long, j'en conviens, mais qui a une portée de Santé Publique et sera géré par Mlle BEGOU en fin d'études de pharmacie et titulaire également d'une formation épidémiologique et de Santé Publique.

Vous voudrez bien renvoyer ces questionnaires **avant le 30 décembre 1996** au plus tard à l'adresse ci-dessous :

"Relais Toxicomanie" DDASS
à l'attention de Mme SOUDIN
Centre Départemental de Santé
23, avenue Albert 1er de Belgique
38000 Grenoble

Pour toute difficulté ou demande de renseignements complémentaires, vous pouvez vous adresser à l'Inspection Régionale de la Pharmacie (Mme VASSORT - tél. : 04.72.34.31.74) ou à la DDASS (Mme le Dr RAFFAELLI - tél. : 04.76.63.64.85).

En vous remerciant vivement de votre collaboration, je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Madame RAFFAELLI

ENQUÊTE AUPRES DES PHARMACIENS D'OFFICINE DE L'AGGLOMÉRATION GRENOBLOISE

Tampon

❶ Quelle quantité de produits ci-dessous avez-vous vendu dans **la période du 1er au 31 Décembre 1996 ?**
N.B : Vous voudrez bien ne comptabiliser ici **que les produits utilisés à des fins substitutives .**
(et non pas à des fins antalgiques, ou antitussives, hors toxicomanie)

PRODUIT		QUANTITÉ (en boîtes par mois)	NOMBRE DE MÉDECINS PRESCRIPTEURS	NOMBRE DE PATIENTS CONCERNÉS
METHADONE	5 mg	.....	nombre total pour les 4 dosages	nombre total pour les 4 dosages
	10 mg	.....		
	20 mg	.....		
	40 mg	.....		
	60 mg	.....		
SUBUTEX	0,4mg	.....	nombre total pour les 3 dosages	nombre total pour les 3 dosages
	2 mg	.....		
	8 mg	.....		
TEMGESIC				
MOSCONTIN*				
SKENAN*				
PALFIUM				
NEOCODION				
ANTALVIC				
DICODIN				
UITLISATION NON CLASSIQUE (EN DEHORS DE LA SUBSTITUTION)				
ROHYPNOL				
ORTENAL				
ARTANE				
SURVECTOR				
Autres				

* pour ces deux produits, n'indiquer que les ordonnances délivrées et qui portent la mention : "Médecin conseil informé".

❷ D'après votre **expérience personnelle**, avez-vous connaissance d'autres produits utilisés à des fins toxicomaniaques pendant le **mois de Décembre 1996** ?
Si oui : lesquels ?

❸ Nombre de patients bénéficiant de **traitements de substitution** en moyenne dans votre pharmacie : (pour répondre, cocher la case)

Patients/ Pharmacie	0	1 à 5	6 à 10	1 à 20	21 à 40	41 à 60	> 61

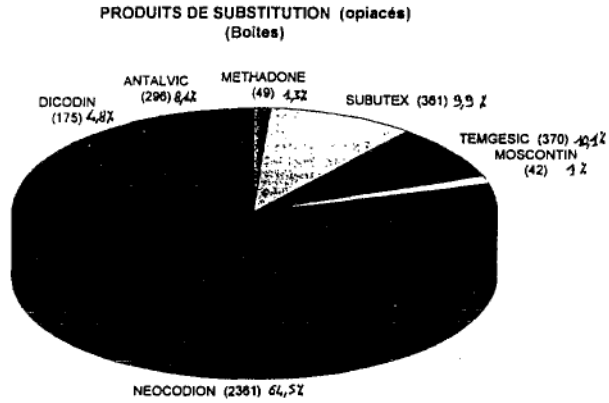
ENQUÊTE AUPRÈS DES PHARMACIENS D'OFFICINE DE L'AGGLOMÉRATION GRENOBLOISE

MARS 1996

RÉSUME DES RÉSULTATS

Cette enquête a été réalisée en Mars 1996 auprès de 126 pharmacies de l'agglomération grenobloise, par le Comité de suivi départemental des traitements de substitution pour toxicomanes.
Une forte participation de votre part : taux de réponse de 54,7% (41,5% pour Grenoble et 69% pour la banlieue), a permis d'établir un état des lieux sur les consommations de médicaments à visées substitutives officiellement reconnues ou non.

L'étude des ventes, en nombre de boîtes, conduit aux résultats suivants.



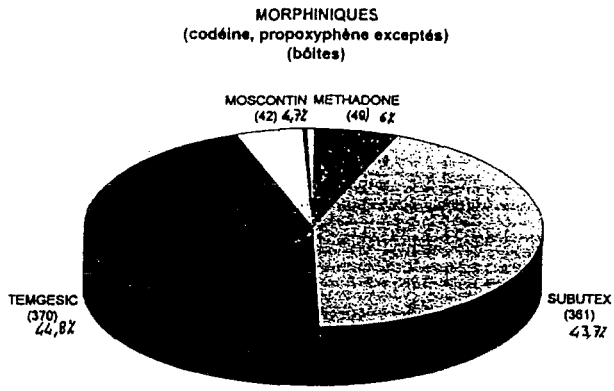
Le Néocodion représente environ 2/3 des ventes d'opiacés, face aux produits non codéinés (Antalvic, Méthadone, Subutex, TemgÉsic, Moscontin, Skénan, Palfium) qui eux totalisent 1/3 des ventes.

Les faibles ventes des deux produits de substitution officiels : Méthadone et Subutex (12,2% des ventes) face aux produits de substitution non officiels (88,8% des ventes) peuvent s'expliquer par le fait qu'en Mars 1996 la substitution était encore débutante.

MEDICAMENTS	Nb Boîtes	Nb Pharmacies
METHADONE	49	2
SUBUTEX	361	9
TEMGESIC	370	16
MOSCONTIN	39	11
SKENAN	3	1
PALFIUM	3	1
NEOCODION	2361	60
DICODIN	175	11
ANTALVIC	296	34
ROHYPNOL	1187	42
ORTENAL	59	16

Parmi le groupe des morphiniques, la buprénorphine représente la majorité des ventes (88%) sous la forme de deux spécialités Subutex et Temgésic (44% des ventes pour chaque spécialité).
La Méthadone occupe une faible part des ventes (6%).

Lors de traitements de substitution par des produits officiellement reconnus, 88% des ventes sont du Subutex et 12% de la Méthadone.



Deux spécialités mentionnées dans l'enquête n'entrent pas dans le cadre de la substitution. Elles sont connues pour être abusées.
Le Rohypnol est vendu en quantité importante (2° vente après le Néocodion) par 61% des pharmacies.
L'Orténal représente une part beaucoup plus faible des ventes (1/20° des ventes de Rohypnol).

Concernant la fréquentation des pharmacies par les patients bénéficiant de ce type de traitements, il apparaît qu'une majorité de pharmacies reçoit un faible nombre de toxicomanes (de 0 à 5).

En effet,	65% des officines reçoivent de	0 à 5 patients
	23%	6 à 10
	9%	11 à plus de 60

Le taux de réponse étant très honorable, on voit que les pharmaciens d'officine se sentent concernés par la substitution.
Malgré la prédominance des produits de substitution officieux, le Subutex effectue actuellemment une percée. Par contre, les ventes de Méthadone en Mars 1996 restent modérées.

Une nouvelle enquête est prévue en Décembre 1996, avec adaptation du premier questionnaire. Elle permettra d'effectuer une étude comparative, dont les résultats vous seront transmis.

Melle Gachet
Mme le Dr Raffaeli
Dr Mallaret
Mme Sang

QUESTIONNAIRE RELATIF A LA DELIVRANCE DES PRODUITS DE SUBSTITUTION PAR LES PHARMACIENS D'OFFICINE EN RHONE-ALPES

Nom
Adresse
Tél :
code : n°

Afin de faciliter la saisie des réponses du questionnaire, vous pouvez dans la colonne de droite rayer les mentions inutiles ou inscrire sur les pointillés les informations demandées.
Certaines des questions nécessitent la consultation de votre dossier stupéfiant.

Question n°1
Dans quel type de pharmacie d'officine exercez-vous ?

En milieu RURAL (<2 000)

En milieu URBAIN
→ 2 000-20 000 Hab.
→ > 20 000 Hab.
→ agglomération (0->20 000 Hab.)

Question n°2
Si vous êtes en milieu urbain, dans quel quartier se situe votre pharmacie d'officine ?

Quartier réputé à risque
Quartier peu sensible
Sans opinion

Question n°2 bis
Dans quel département de la région Rhône-Alpes exercez-vous ?

01 07 26 38 42 69 73 74

Question n°3
Avez-vous déjà délivré du SUBUTEX [R] et/ou de la METHADONE[R] dans votre officine ?

OUI NON

Si oui, nous vous invitons à répondre à l'ensemble du questionnaire
Si non, vous pouvez répondre à la question N°4 , 4 bis, 4 ter.

Question n°4
Entre le 01/10/96 et le 31/10/96 , avez-vous été **sollicité** à délivrer les opiacés suivants **à des fins de substitution** ?

1/ MOSCONTIN[R] et SKENAN[R] Combien de patients.....
2/ PALFIUM[R] Combien de patients.....

Question n° 4 bis
Quel est votre sentiment vis à vis de la délivrance du SUBUTEX[R] et de la METHADONE[R] ?

- vous pensez ne pas être suffisamment informé — **OUI** **NON**

- vous ne souhaitez pas voir affluer dans votre pharmacie des toxicomanes — **OUI** **NON**

- vous pensez qu'il n'y a pas lieu de donner des stupéfiants dans le cadre d'un traitement de substitution — **OUI** **NON**

Question n°4 ter
Vous sentez-vous suffisamment informé sur les traitements de substitution ? — **OUI** **NON**

Avez-vous suivi une formation sur les traitements de substitution ? — **OUI** **NON**

Si non en sentez-vous la nécessité ? — **OUI** **NON**

RAPPEL : La note d'information ministérielle du 27 juin 1996 précise d'une part, que la délivrance du sulfate de morphine (MOSCONTIN[R] SKENAN[R]) à des fins de substitution doit rester exceptionnelle avec la mention manuscrite « concertation avec le médecin conseil » obligatoire sur la prescription, d'autre part que la délivrance du PALFIUM[R] à des fins de substitution est interdite.

Question n°5
Depuis quand délivrez-vous du SUBUTEX[R] dans votre officine ? — **Date de première délivrance**
...../...../.....

Question n°6
Depuis quand délivrez-vous de la METHADONE[R] dans votre officine ? — **Date de première délivrance**
...../...../.....

Question n°7
Dans le cadre de la délivrance des produits de substitution, travaillez-vous en collaboration avec des professionnels de la toxicomanie *(généralistes, spécialistes, associations....)* ? — **OUI** **NON**

Si non passez à la questions7 bis
Si oui répondez aux questions 8, 8 bis, 8 ter

Question n°7 bis
Souhaiteriez-vous établir cette collaboration ?

Quel type de contact souhaiteriez-vous ? — **OUI** **NON** **NSP**
(contacts téléphoniques, réunions de concertation, réseau.....)
.....
.....
.....
.....

Question n°8 (si oui)
Pour chaque **nouveau patient** se présentant dans votre officine avec une prescription de SUBUTEX^{R}, un contact s'établit-il avec le médecin prescripteur quand ce dernier

1- est un médecin libéral (cas n°1) — **TOUJOURS SOUVENT RAREMENT JAMAIS**

2- est un médecin hospitalier (cas n°2) — **TOUJOURS SOUVENT RAREMENT JAMAIS**

Question 8 bis :
Qui prend contact en général dans les cas précédents? — **Cas 1: VOUS , LUI , Les 2**
Cas 2: VOUS , LUI , Les 2

Question 8 ter :
Quels sont le ou les motifs des appels téléphoniques avec le médecin prescripteur ?

1 Authenticité de l'acte — **SOUVENT PARFOIS JAMAIS**

2 L'achat concomitant de seringues — **SOUVENT PARFOIS JAMAIS**

3 Interactions médicamenteuses contre-indiquées — **SOUVENT PARFOIS JAMAIS**

4 Autres
.....
.....
.....
.....
.....

Question n°9
Des patients se présentent-ils spontanément dans votre officine pour obtenir des renseignements sur les traitements de substitution ? — **OUI** **NON**

Si oui, quelle est la fréquence ? — **SOUVENT PARFOIS JAMAIS SANS OPINION**

Question n°10
Sur les ordonnances de SUBUTEX[R] et de METHADONE[R] qui vous sont présentées par les patients, le médecin prescripteur indique-t-il vos **nom** et **adresse** ?

POUR LA **METHADONE**[R]
OUI **NON**

POUR LE **SUBUTEX**[R]
OUI **NON**

Question n°11
Quel est **le nombre de prescriptions*** de SUBUTEX[R] que vous avez honorées entre le 01/04/96 et le 31/10/96 ?
**nombre total d'ordonnance pour chaque mois*

MAI .....
JUIN .....
JUIL. .....
AOUT.....
SEPT. .....
OCT. .....

Question n°14
Quel est **le nombre de patients** pour lesquels vous avez délivré du SUBUTEX[R] entre le 01/04/96 et le 31/10/96, y compris les perdus de vue et les non renouvellements de traitement ?
**nombre total de patients pour chaque mois*

MAI .....
JUIN .....
JUIL. .....
AOUT.....
SEPT. .....
OCT. .....

Question n°13
Quel est **le nombre de médecins** auteurs des prescriptions de SUBUTEX[R] entre le 01/04/96 et le 31/10/96 ?

MAI .....
JUIN .....
JUIL. .....
AOUT.....
SEPT. .....
OCT. .....

Question n°12
Le SUBUTEX[R] que vous délivrez, est-il prescrit en délivrance ?
- quotidienne *nombre d'ordonnance* .....
- hebdomadaire *nombre d'ordonnance* .....
- mensuelle (28j.) *nombre d'ordonnance* .....

Question n°15
Quel est le **nombre de patients** en **cours de traitement** de substitution au SUBUTEX[R] **à la date du 31 octobre** 1996 dans votre officine ?
Tous les patients possédant une ordonnance couvrant la date indiquée (entre le 04/10/96 au 27/11.96)

.....

Question n°18
Quel est le **nombre de patients** pour lesquels vous avez délivré du METHADONE[R] entre le 01/04/96 et le 31/10/96, y compris les perdus de vue et les non renouvellements de traitement ?

MAI .....
JUIN .....
JUIL. .....
AOUT.....
SEPT. .....
OCT. .....

Question n°16
Quel est le **nombre de prescription** de METHADONE^{R} que vous avez honoré entre le 01/04/96 et le 31/10/ 96 ?

Nombre total d'ordonnances extraites de carnets de souches

MAI .....
JUIN .....
JUIL. .....
AOUT.....
SEPT. .....
OCT. .....

Question n°17

Quel est le **nombre de médecins** auteurs des prescriptions de METHADONE^{R} entre le 01/04/96 et le 31/10/ 96 ?

MAI .....
JUIN .....
JUIL. .....
AOUT.....
SEPT. .....
OCT. .....

Question n°17 bis
La METHADONE^{R} que vous délivrez, est-elle prescrite en délivrance ?
- quotidienne *nombre d'ordonnance*.....
- hebdomadaire *nombre d'ordonnance*.....

Question n°19
Quel est le **nombre de patients** en **cours de traitement** de substitution au METHADONE^{R} **à la date du 31 octobre** 1996 dans votre officine ?
Tous les patients possédant une ordonnance couvrant la date indiquée (entre le 04/10/96 au 27/11/96)

.....

Question n°20
Si vous délivrez du SUBUTEX^{R} ou de la METHADONE^{R} de façon quotidienne (avec prise sublinguale contrôlée ou non) rencontrez-vous des difficultés ?

SUBUTEX^{R} OUI NON

METHADONE^{R} OUI NON

Lesquelles ?
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Question n°20 Bis
La délivrance de produits substitutions, vous posent-ils des problèmes dans votre clientèle ?

SOUVENT
QUELQUEFOIS
JAMAIS
SANS OPINION

Si oui, d'une manière générale, quelles difficultés rencontrez-vous ?
ex : L'approche des malades, relation avec la clientèle

.....
.....
.....
.....

Question n° 20 ter

La prescription de ces produits est réalisée :

1 sur un carnet à souche et sur une ordonnance — **SOUVENT PARFOIS JAMAIS**

2 sur un carnet à souche *(exclusivement)* — **SOUVENT PARFOIS JAMAIS**

Question n°21

Dans le cadre de votre exercice officinal, avez-vous constaté une amélioration chez les patients traités :

*** au SUBUTEX[R] ?**

1 amélioration de leur état de santé — **OUI NON**

2 amélioration de leur qualité de vie *(meilleure intégration dans la société : travail, logement)* — **OUI NON**

3 amélioration de leur comportement *(agressivité, marginalité)* — **OUI NON**

*** à la METHADONE[R] ?**

4 amélioration de l'état de santé — **OUI NON**

5 amélioration de leur qualité de vie*(meilleure intégration dans la société : travail, logement)* — **OUI NON**

6 amélioration de leur comportement*(agressivité, marginalité)* — **OUI NON**

Question n°22

Quelles sont vos remarques, vos suggestions ou propositions sur la délivrance du SUBUTEX[R] ?

.....
.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Question n°22 bis

Avez-vous été déjà victime du nomadisme médical de certain toxicomane ?

JAMAIS
QUELQUEFOIS
SOUVENT
SANS OPINION

Quelles solutions proposeriez-vous pour éviter ce nomadisme ?

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

REMARQUES GENERALES

REPUBLIQUE FRANCAISE

MINISTERE DU TRAVAIL
ET DES AFFAIRES SOCIALES

DIRECTION DEPARTEMENTALE
DES AFFAIRES SANITAIRES ET SOCIALES
DE L'ISERE

Réf. à rappeler : MR/MS
N° téléphone : 04.76.63.64.85

Grenoble, le 23 OCT. 1996

aux

Membres du Comité de Suivi
Départemental

OBJET : Ordre du jour de la prochaine réunion du Comité le 23 octobre 1996 à 20 heures au Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de l'Isère.

1 Le bilan des Comités de Suivi sur le plan national diffusé par la Direction Générale de la Santé à propos de la grille d'analyse des C.S.D. et de la place du généraliste dans la prise en charge des toxicomanes.
Il faut adresser une nouvelle grille d'analyse du suivi des traitements de substitution au Ministère portant sur le dernier semestre. Nous devrons donc refaire le point sur cette grille.

2 Le bilan de l'enquête effectuée auprès des pharmaciens de l'agglomération grenobloise (Mme SANG et Mlle GACHET) sur un mois de distribution.

3 Le projet de grille d'enquête harmonisée sur la région Rhône-Alpes proposée par l'Inspection Régionale de la Pharmacie.

4 Le point sur la consommation du sulfate de morphine (moscontin, skénan). Note ministérielle du 27 juin 1996.

5 Le point sur l'application de la circulaire du 3 avril 1996.

6 Le point avec le Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de l'usage des carnets de toxiques utilisés dans le cadre de la substitution.

7 Information sur la création de l'association COHERENCE 38.

8 Le courrier de Mme le Dr CAZABAN, Présidente de l'association COHERENCE 38 à propos du nomadisme médical suscité par le Subutex.

9 Le point sur la formation des médecins et des pharmaciens.

10 Questions diverses.

Madame RAFFAELLI
Médecin Inspecteur de Santé Publique

ANNEXE 4 :

Grenoble Alpes Métropole

Bresson, Claix, Corenc, Domène, Echirolles, Eybens, Fontaine, Le Fontanil-Cornillon, Gières, Grenoble, Meylan, Murianette, Noyarey, Poisat, Pont-de-Claix, Saint-Egrève, Saint-Martin-d'Hères, Saint-Martin-Le-Vinoux, Sassenage, Seyssinet-Pariset, Seyssins, La Tronche, Veurey-Voroize.

VINGT-TROIS COMMUNES UNIES

Trente ans de vie commune

SIEPURG, SIRG, SIEPARG, Communauté de Communes : depuis 1966, l'intercommunalité n'a cessé d'évoluer dans notre Région. A chaque étape, ces structures ont vu leurs domaines de compétences s'élargir.

Le 28 décembre 1966 naît la première structure intercommunale de l'agglomération grenobloise. Le SIEPURG (1) est constitué de vingt-cinq communes, et ses compétences se limitent à l'étude des problème d'urbanisme. Après quelques mois de fonctionnement, il apparaît indispensable de se doter d'un prolongement en matière de réalisations, de gestion et d'intervention. Ce rôle sera tenu par le SIRG (2). Ce syndicat a pour mission la réalisation par les communes de l'agglomération des équipements à vocation intercommunale dans les domaines suivants : assainissement, destruction et stockage des déchets urbains, équipements scolaires, circulation et transports en commun, équipements sportifs, culturels et sociaux.

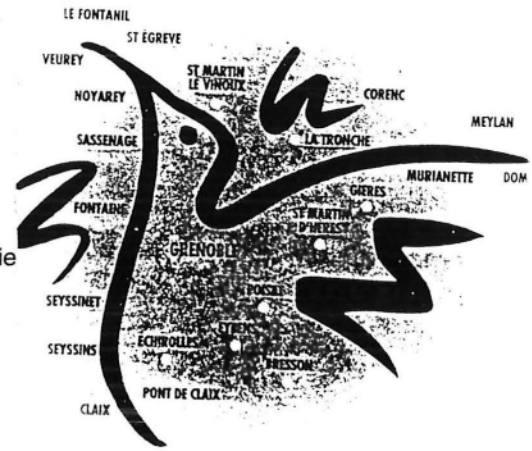
En 1973, une nouvelle étape est franchie avec la création du SIEPARG (3) qui voit son champ d'intervention élargi. Cette nouvelle structure reprend le patrimoine et le personnel du SIEPURG et du SIRG, mais ne regroupe plus que vingt-trois communes. Varces et Montbonnot choisissant de ne pas adhérer. Enfin le 24 décembre 1993 la Communauté de communes se substitue au SIEPARG qui est dissous. A l'été 1996 elle prend le nom de Grenoble Alpes Métropole.

En quelques années, la coopération intercommunale n'a cessé de se renforcer. En 1973 le budget du SIEPARG était de 12 millions de francs, vingt ans après, celui de la Communauté de communes dépasse le milliard de francs. Aujourd'hui par ses compétences, elle intervient dans de nombreux secteurs de la vie quotidienne des habitants de l'agglomération.

(1) SIEPURG : Syndicat Intercommunal d'Études des Problèmes d'Urbanisme de la Région Grenobloise.
(2) SIRG : Syndicat Intercommunal de réalisations de la Région Grenobloise.
(3) SIEPARG : Syndicat Intercommunal d'Études, Programmation et Aménagement de la Région Grenobloise.

La Métro, en tant que Communauté de communes a des domaines d'intervention bien définis.
Ses compétences sont :

- Aménagement de l'espace
- Développement économique
- Protection de l'environnement
- Traitement et valorisation des déchets ménagers
- Assainissement
- Logement et cadre de vie
- Enseignement supérieur
- Voiries urbaines rapides
- Transports en commun
- Pistes cyclables
- Grands équipements sportifs, culturels, touristiques, zones de loisirs et espaces naturels
- Sécurité et lutte contre l'incendie
- Protection des animaux
- Crématorium



ANNEXE 5 :

Les questionnaires

ENQUETE AUPRES DES PHARMACIENS D'OFFICINE

DE L'AGGLOMERATION GRENOBLOISE

■ Quelle quantité de produits ci-dessous avez-vous vendu dans la période du 1er au 31 mars 1996

N.B. : Vous voudrez bien ne comptabiliser ici que les produits visiblement utilisés à des fins substitutives (et non pas à des fins antalgiques, ou antitussives, ou hypnogènes, hors toxicomanies).

PRODUIT	QUANTITE (en boites)	NBRE DE MEDECINS PRESCRIPTEURS DU PRODUIT	NBRE DE PATIENTS CONCERNES PAR LE PRODUIT
METHADONE			
SUBUTEX			
TEMGESIC			
MOSCONTIN *			
SKENAN *			
PALFIUM			
NEOCODION		NE PAS REMPLIR	
DICODIN			
ANTALVIC			
ROHYPNOL			
ORTENAL			
Correcteurs des effets secondaires des neuroleptiques (Artane...)			

* pour ces deux produits n'indiquer que les doses > 100 mg quotidiens. Pour les autres produits, citez-les quelque soit le dosage.

■ Avez-vous connaissance d'autres produits utilisés à des fins toxicomaniaques ?

Si oui : lesquels :

■ Nombre de patients bénéficiant de ces traitements en moyenne dans votre pharmacie :

Patients/ Pharmacie	0 - 5	6 - 10	11 - 20	21 - 40	41-60	> 61
Pharmacie						

ENQUÊTE AUPRES DES PHARMACIENS D'OFFICINE DE L'AGGLOMÉRATION GRENOBLOISE

Tampon

❶ Quelle quantité de produits ci-dessous avez-vous vendu dans **la période du 1er au 31 Décembre 1996 ?**
N.B : Vous voudrez bien ne comptabiliser ici **que les produits utilisés à des fins substitutives .**
(et non pas à des fins antalgiques, ou antitussives, hors toxicomanie)

PRODUIT		QUANTITÉ (en boîtes par mois)	NOMBRE DE MÉDECINS PRESCRIPTEURS	NOMBRE DE PATIENTS CONCERNÉS
METHADONE	5 mg	.....	nombre total pour les 4 dosages	nombre total pour les 4 dosages
	10 mg	.....		
	20 mg	.....		
	40 mg	.....		
	60 mg	.....		
SUBUTEX	0,4mg	.....	nombre total pour les 3 dosages	nombre total pour les 3 dosages
	2 mg	.....		
	8 mg	.....		
TEMGESIC				
MOSCONTIN*				
SKENAN*				
PALFIUM				
NEOCODION				
ANTALVIC				
DICODIN				
UITLISATION NON CLASSIQUE (EN DEHORS DE LA SUBSTITUTION)				
ROHYPNOL				
ORTENAL				
ARTANE				
SURVECTOR				
Autres				

* pour ces deux produits, n'indiquer que les ordonnances délivrées et qui portent la mention : "Médecin conseil informé".

❷ D'après votre **expérience personnelle**, avez-vous connaissance d'autres produits utilisés à des fins toxicomaniaques pendant le **mois de Décembre 1996** ?
Si oui : lesquels ?

❸ Nombre de patients bénéficiant de **traitements de substitution** en moyenne dans votre pharmacie : (pour répondre, cocher la case)

Patients/ Pharmacie	0	1 à 5	6 à 10	1 à 20	21 à 40	41 à 60	> 61

ANNEXE 6 :

Traitement des résultats

Saisie 1ère enquête

GRENOBLE:	Oui	BANLIEUE:	Non	VILLE BANLIEUE:	
NB MEDECIN PRESCRIPTEURS:	9	NB PATIENTS/PRODUIT:	18		
0 - 5 PATIENTS:	Non	6 - 10 PATIENTS:	Non	11 - 20 PATIENTS:	Non
21 - 40 PATIENTS:	Non	41 - 60 PATIENTS:	Non	> 61 PATIENTS:	Non

MEDICAMENTS VENDUS

METHADONE:	0	SUBUTEX:	88	TEMGESIC:	44
MOSCONTIN:	2	SKENAN:	0	PALFIUM:	0
NEOCODION:	90	DICODIN:	4	ANTALVIC	8
ROHYPNOL:	160	ORTENAL:	20		

CORRECTEURS DES ES NEUROLEP: 5

AUTRES MEDICAMENTS: Oui

AUTRES MEDICAMENTS 1: DINACODE, NETUX cp, NETUX sirop, CODETHYLINE

AUTRES MEDICAMENTS 2: Sirop NIVER, VEGETOSERUM sirop

GRENOBLE	METHADONE	SUBUTEX	TEMGESIC	MOSCONTIN	SKENAN	PALFIUM
Oui	0	0	33	0	0	0
Oui	0	88	44	2	0	0
Oui	0	0	0	0	0	0
Oui	0	0	64	0	0	0
Oui	0	0	14	0	0	0
Oui	0	0	0	0	0	0
Oui	0	0	0	0	0	0
Oui	0	0	0	0	0	0
Oui	0	0	28	0	0	0
Oui	0	0	0	0	0	0
Oui	0	59	18	0	0	0
Oui	0	0	0	0	0	0
Oui	0	0	0	8	0	0
Oui	0	0	0	0	0	0
Oui	0	0	0	2	0	0
Oui	0	0	2	0	0	0
Oui	0	0	0	0	0	0
Oui	0	0	4	0	0	0
Oui	0	0	0	0	0	0
Oui	35	144	35	10	0	21
Oui	0	0	0	0	0	0
Oui	0	0	0	0	0	0
Oui	0	0	0	0	0	0
Oui	0	0	0	0	0	0
Oui	0	0	0	0	0	0
Oui	0	0	0	0	0	0
Oui	0	0	0	3	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	0	0	3	0
Non	14	22	11	2	0	0
Non	0	1	0	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	8	5	0	0
Non	0	13	3	0	0	0
Non	0	8	0	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	22	1	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	5	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	0	3	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	10	0	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	14	21	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	0	5	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	8	0	0	0

GRENO	ROHYPNOL	ORTENAL	METHAD	SUBUTEX	TEMGESIC	MOSCONTI	SKENAN	PALFIUM	NEOCODIO	DICODIN	ANT
Oui	2	0	0	0	33	0	0	0	40	0	0
Oui	160	20	0	88	44	2	0	0	90	4	8
Oui	3	0	0	0	0	0	0	0	14	0	0
Oui	0	0	0	0	64	0	0	0	40	0	0
Oui	5	1	0	0	14	0	0	0	40	2	2
Oui	30	2	0	0	0	0	0	0	30	0	18
Oui	9	0	0	0	0	0	0	0	15	1	2
Oui	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oui	10	0	0	0	28	0	0	0	120	0	5
Oui	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oui	50	4	0	59	18	0	0	0	100	0	6
Oui	6	0	0	0	0	0	0	0	30	1	1
Oui	10	0	0	0	0	8	0	0	30	0	5
Oui	0	0	0	0	0	0	0	0	40	0	0
Oui	17	3	0	0	0	2	0	0	20	0	0
Oui	5	3	0	0	2	0	0	0	25	0	0
Oui	3	3	0	0	0	0	0	0	1	0	5
Oui	10	0	0	0	4	0	0	0	50	0	5
Oui	0	0	0	0	0	0	0	0	30	0	0
Oui	138	4	35	144	35	10	0	21	120	108	18
Oui	20	0	0	0	0	0	0	0	55	0	70
Oui	0	0	0	0	0	0	0	0	20	0	6
Oui	40	0	0	0	0	0	0	0	70	0	0
Oui	0	0	0	0	0	0	0	0	250	0	3
Oui	0	0	0	0	0	0	0	0	195	0	1
Oui	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oui	45	0	0	0	0	3	0	0	15	0	0
Non	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	11
Non	6	0	0	0	0	0	3	0	1	0	2
Non	70	0	14	22	11	2	0	0	120	30	25
Non	10	4	0	1	0	0	0	0	18	15	20
Non	10	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0
Non	22	2	0	0	8	5	0	0	10	0	3
Non	6	0	0	13	3	0	0	0	9	0	0
Non	2	0	0	8	0	0	0	0	38	0	0
Non	11	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0
Non	12	0	0	0	0	0	0	0	16	0	0
Non	0	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0
Non	16	3	0	0	22	1	0	0	25	0	3
Non	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Non	22	5	0	0	5	0	0	0	28	0	0
Non	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Non	5	0	0	0	0	0	0	0	20	0	2
Non	0	0	0	0	0	0	0	0	30	0	3
Non	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0
Non	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0
Non	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0
Non	0	0	0	0	0	0	0	0	3	8	0
Non	0	0	0	3	0	1	0	0	5	0	0
Non	10	0	0	0	0	0	0	0	50	1	5
Non	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0
Non	0	0	0	0	0	3	0	0	20	0	0
Non	0	0	0	0	0	0	0	0	25	0	0
Non	0	0	0	0	0	0	0	0	25	0	8
Non	25	1	0	0	0	0	0	0	6	0	17
Non	0	0	0	0	0	0	0	0	25	3	0
Non	10	3	0	10	0	0	0	0	95	0	10
Non	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1
Non	2	5	0	14	21	0	0	0	20	0	2
Non	12	0	0	0	0	0	0	0	70	0	0
Non	12	0	0	0	0	0	0	0	15	0	6
Non	10	0	0	0	0	0	0	0	80	0	2
Non	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Non	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0
Non	6	0	0	0	0	5	0	0	10	0	2
Non	6	1	0	0	0	0	0	0	30	0	8
Non	6	1	0	0	0	0	0	0	30	0	8
Non	20	0	0	0	8	0	0	0	12	0	5

Saisie 2ème enquête

ENQUETE DECEMBRE 96

O	1 /5	6/10	11/20	21/40 P	41/60	> 61	SUBOFF	SUBNOFF	MET 5	MET 10	MET 20	MET 40	MET 60	SUB 0,4	SUB 2	SUB 8	TEMGES	MOSCO	SKENAN	PALFIU	NEOCODI	DICODIN	ANTALVI	ROHYP	ORTEN	ARTANE	SURVECT
Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	12	4	0	0	0	0	0	6	171	14	1	0	0	09/05/1997	75	5	0	73	6	0	19
Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	70		0	0	0	0	0	130	459	251	14	12	4	0	330	0	4	152	16	2	11
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	2		0	0	0	0	0	22	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	3		0	0	0	0	0	8	12	8	0	0	0	0	40	0	0	11	0	0	0
Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	20		0	0	0	0	0	137	71	50	3	0	0	1	265	1	0	0	11	0	0
Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	44		0	0	0	0	0	69	227	116	0	16	4	0	109	127	13	181	22	15	21
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	6	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non		12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	0	0	14	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	0	0	0	0	0	0
Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0	3	4	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	6	0	5
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	2		0	0	7	0	0	0	2	2	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	150	0	0	15	2	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non		7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	5
Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	48	0	0	8	0	0	6
Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	100	1	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	0	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	0	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	1		0	0	0	0	0	0	9	0			0	0	20		11	56	0	0	26
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	1	3	0	0	11	0	8	0	0	0	6	0	0	2	0	0	0	8	3	0	0
Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non			0	28	28	0	28	0	0	0	0	0	0	0	10		0	5	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	3	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	32	0	0	0	0	0	0
Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	7		0	0	0	0	0	1	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	1		0	0	0	0	0	0	4	1	2	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	1	1	0	0	0	56	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	2		0	0	0	0	0	3	26	4	9	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	2	3	0	0	0	0	0	20	13	2	0	0	0	0	20	0	0	14	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	2		0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0
Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	5	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	0	3	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	0	0	0	0	0	0
Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	10	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	1	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	12	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non		3	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	8	0	0	0	2	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	3	0	0	0
Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0
Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0

ANNEXE 7 :

Résultats Grenoble / banlieue

ENQUETE PHARMACIES DE GRENOBLE VILLE		
Pharmacies ayant répondu	27	
Patients/ pharmacie	21/27	
0-5	9	
6-10	7	
11-20	2	
21-40	1	
41-60	1	
>61	1	
Médecins prescripteurs		
26	9 avec 0 médecin	
Patients		
79	17 avec 0 patient	
MEDICAMENTS		
	Nb Boîtes	Nb Pharmacies
METHADONE	35	1
SUBUTEX	291	3
TEMGESIC	243	9
MOSCONTIN	25	5
SKENAN	0	0
PALFIUM	3	1
Total morphiniques	597	
NEOCODION	1440	24
DICODIN	116	5
ANTALVIC	155	15
ROHYPNOL	861	18
ORTENAL	40	8
Autres		
CODETHYLINE HOUDE	13	13
CODOLIPRANE	5	5
DEXIR sirop	1	1
DIANTALVIC	1	1
DINACODE	11	11
DININTEL		
EUCALIPTINE LEBRUN	1	1
IMODIUM	1	1
MERCALM	2	2
MIGRALGINE	1	1
NETUX	13	13
NIVER Sirop	3	3
ORDINATOR	1	1
PERIACTINE	1	1
PULMOSERUM	1	1
SURVECTOR	1	1
TRANSMER	1	1
TUSSIFED	1	1
VEGETOSERUM Sirop	1	1
VENTOLINE		
XANAX	1	1
Correct. Neuroleptiques	30	4

ENQUETE PHARMACIES DE BANLIEUE		
Pharmacies ayant répondu	42	

Patients/ pharmacie	36/42
0-5	28
6-10	6
11-20	1
21-40	0
41-60	0
>61	1

Médecins prescripteurs	
30	28 avec 0 médecin
Patients	
38	29 avec 0 patient

MEDICAMENTS

	Nb Boîtes	Nb Pharmacies
METHADONE	14	1
SUBUTEX	57	6
TEMGESIC	57	6
MOSCONTIN	17	6
SKENAN	3	1
PALFIUM	0	0
Total morphiniques	148	
NEOCODION	921	36
DICODIN	59	6
ANTALVIC	141	19
ROHYPNOL	326	24
ORTENAL	19	8
Autres		
CODETHYLINE HOUDE	3	3
CODOLIPRANE	1	1
DEXIR sirop	0	0
DIANTALVIC	0	0
DINACODE	6	6
DININTEL	1	1
EUCALIPTINE LEBRUN	0	0
IMODIUM	0	0
MERCALM	0	0
MIGRALGINE	0	0
NETUX	9	9
NIVER Sirop	2	2
ORDINATOR	1	1
PERIACTINE	0	0
PULMOSERUM	1	1
SURVECTOR	1	1
TRANSMER	0	0
TUSSIFED	0	0
VEGETOSERUM Sirop	2	2
VENTOLINE	1	1
XANAX	0	0
Correct. Neuroleptiques	9	4

ANNEXE 8 :

Tableaux récapitulatifs des résultats

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES RESULTATS

MARS 1996

PHARMACIES AYANT REPONDU 69

MEDICAMENTS DELIVRES

	Nb Boîtes	Nb Pharmacies
Méthadone (tous dosages confondus)	49	2
Subutex (tous dosages confondus)	361	9
Temgésic	370	16
Moscontin	39	11
Skénan	3	1
Palfium	3	1
Néocodion	2361	60
Dicodin	175	11
Antalvic	296	34
Rohypnol	1187	42
Orténal	59	16
Correct. Neuroleptiques (Artane)	39	9

PATIENTS / PHARMACIE

Patients/Phie	Nbre de Phies
0 à 5	37
6 à 10	13
11 à 20	3
21 à 40	1
41 à 60	1
> 61	2

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES RESULTATS

DECEMBRE 1996

PHARMACIES AYANT REPONDU 46

MEDICAMENTS DELIVRES

	Nb Boîtes	Nb Pharmacies
Méthadone 5 mg	0	0
Méthadone 10 mg	0	0
Méthadone 20 mg	18	2
Méthadone 40 mg	56	1
Méthadone 60 mg	8	1
Subutex 0,4 mg	374	8
Subutex 2 mg	1004	13
Subutex 8 mg	459	12
Temgésic	47	8
Moscontin	38	5
Skénan	12	3
Palfium	3	2
Néocodion	1542	33
Dicodin	161	8
Antalvic	31	4
Rohypnol	572	15
Orténal	72	9
Artane	17	2
Survector	93	7

PATIENTS / PHARMACIE

Patients/Phie	Nbre de Phies
0	6
0 à 5	33
6 à 10	2
11 à 20	1
21 à 40	1
41 à 60	0
> 61	2

Serment des Apothicaires

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'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Laure GACHET

LA CONSOMMATION DES MÉDICAMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACÉS ET LE DÉTOURNEMENT DES MÉDICAMENTS ENQUÊTE COMPARATIVE (MARS 1996 versus DÉCEMBRE 1996) AUPRÈS DES PHARMACIENS DE L'AGGLOMERATION GRENOBLOISE

RÉSUMÉ

La prise en charge médicale des personnes pharmacodépendantes aux opiacés évolue. Des efforts sont faits en ce sens avec la mise à disposition des professionnels de santé de médicaments efficaces et adaptés à cette thérapeutique, qui facilitent l'accès aux soins des toxicomanes (Méthadone® et Subutex®).

Nous avons réalisé deux enquêtes en mars et en décembre 1996, respectivement auprès de 126 et 150 pharmacies de l'agglomération grenobloise. Les résultats quant à la substitution montrent que les traitements de substitution officiellement reconnus remplacent progressivement les médicaments jusque là utilisés (11 % des ventes du groupe des opiacés en mars et 51 % en décembre). Cette progression concerne essentiellement la buprénorphine, qui est de plus en plus utilisée (Subutex® : 10 % des ventes d'opiacés en mars et 49 % en décembre, 88 % des ventes de traitements de substitution officiels en mars et 96 % en décembre). La Méthadone® suit une progression plus faible. Par ailleurs, les ventes de Temgésic® chutent durant cette période (10 % des ventes d'opiacés en mars et 1 % en décembre), de même que celles de Néocodion®.

Les déviations concernent d'une part les médicaments codéinés (Néocodion®, Codéthyline Houdé®, Dinacode®, Nétux® ...) et d'autre part les médicaments psychotropes (Rohypnol®, Orténal®, Artane®, Survector®).

L'engagement des professionnels de santé, semble répondre à la demande de soins des toxicomanes. Nous l'avons observé pour les médecins. Quant aux pharmaciens, des progrès restent à faire dans ce sens.

Cette pratique est récente en France. Il reste encore à améliorer le cadre d'utilisation des médicaments existants, afin qu'il permette à la fois d'éviter les dérives, de proposer un accès aux soins facile et une prise en charge sans contraintes excessives. Par ailleurs, des recherches et évaluations sont en cours pour de nouvelles thérapeutiques, dont une (association buprénorphine + naloxone) apparaît prometteuse .

MOTS CLÉS

buprénorphine - méthadone - substitution - enquête - déviation - officine pharmaceutique