



HAL
open science

Enquête sur la satisfaction des patients sous traitement de substitution aux opiacés (TSO) à propos de leur prise en charge en pharmacie de ville

Axel Bardin

► To cite this version:

Axel Bardin. Enquête sur la satisfaction des patients sous traitement de substitution aux opiacés (TSO) à propos de leur prise en charge en pharmacie de ville. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02389487

HAL Id: dumas-02389487

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02389487v1>

Submitted on 2 Dec 2019

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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 03/07/2019
par

Axel BARDIN

**Enquête sur la satisfaction des patients sous
traitement de substitution aux opiacés (TSO) à
propos de leur prise en charge en pharmacie de
ville**

Directeur de thèse : **M. David Balayssac**

Jury :

Président : **M. David Balayssac**

MCU-PH, UFR Pharmacie de
Clermont-Ferrand

Membres : **Mme. Brigitte Vennat**

Doyen-PU, UFR Pharmacie de
Clermont-Ferrand

Mme. Valérie Olivier

Docteur en Pharmacie

Remerciement :

Merci à Monsieur David Balayssac de m'avoir suivi durant la rédaction de ce travail et de présider de ce jury.

Merci à Madame Brigitte Vennat de faire partie de ce jury.

Merci à Madame Valérie Olivier de faire partie de ce jury.

Merci,

À ma mère Véronique et à mon père Philip,

À mon frère et colocataire Théo,

À ma famille,

À mes amis,

À mon maitre de stage Georges Olivier,

Pour leurs soutient durant mes études.

Mis en forme : Police : +Corps (Calibri)

Table des matières

Mis en forme : Police : +Corps (Calibri)

Remerciement	2
1 Introduction	98
2 L'addiction	109
3 Héroïne et addiction	1244
3.1 De la morphine à l'héroïne	1312
3.1.1 Pharmacologie de la morphine	1342
3.1.2 L'héroïne	15
3.1.3 Physiopathologie de l'addiction à l'héroïne	1645
4 Prise en charge des addictions aux opiacés en France	1918
4.1 Généralités	1918
4.2 Les médicaments de substitution aux opiacés (MSO)	2019
4.2.1 Buprénorphine haut dosage – BHD	2049
4.2.2 La méthadone	24
4.3 Consommation d'opioïdes aujourd'hui	28
4.4 Rôle du pharmacien	29
5 Enquête sur la satisfaction des patients sous traitement de substitution aux opiacés (TSO) à propos de leur prise en charge en pharmacie de ville - SATISFY	30
5.1 Coordination et suivi de l'étude	30
5.2 Partenaires associés	30
5.3 Biostatisticien	31
5.4 Lieux de réalisation d'étude	31
5.5 Justification du caractère non interventionnel	31
5.6 Objectifs de l'étude	32
5.6.1 Objectif principal	32
5.6.2 Objectifs secondaires	32
5.7 Population étudiée / concernée	32
5.7.1 Critères d'inclusion	32
5.7.2 Critères de non inclusion	32
5.7.3 Modalités de recrutement	32
5.8 Critères d'évaluation	33
5.8.1 Critère d'évaluation principal	33
5.8.2 Critères d'évaluation secondaires	33
5.9 Méthode d'observation ou d'investigation retenue	33
5.10 Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais	34
5.11 Description de l'organisation logistique générale de l'essai	34
5.12 Données recueillies	34
5.13 Considérations statistiques	35
5.13.1 Méthode d'analyse des données	35
5.13.2 Généralités	35
5.13.3 Analyse principale	35

5.13.4	Analyses secondaires	36
5.13.5	Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou invalides	37
5.13.6	Justification du nombre de sujets / analyse de puissance.	37
5.14	Considérations éthiques et réglementaires	38
6	Résultats	39
6.1	Profil de la population	39
6.2	Conseils et messages de préventions associés	42
7	Discussion	45
8	Bibliographie	<u>5048</u>

TABLEAUX

Tableau I : Tableau de conversion par rapport à la morphine avec ses dérivés	14
Tableau II : Caractéristiques de la population	40
Tableau III : Répartition des patients inclus en fonction de la buprénorphine et de la méthadone	41
Tableau IV : Conseils dispensés par le pharmacien	42
Tableau V : Scores de satisfaction des patients en fonction des conseils et messages de prévention du pharmacien	42
Tableau VI : Score de satisfaction en fonction des services rendus par le pharmacien	43

FIGURES

Figure 1 : Troubles liés à l'usage de substances psychoactives	11
Figure 4 : Addictions comportementales	11
Figure 3 : Structure de la morphine	12
Figure 4 : Structure de la diacétylmorphine	15
Figure 5 : Molécule de la buprénorphine	19
Figure 6 : Boite de SUBUTEX® 8mg	20
Figure 7 : Boite de SUBOXONE® 8mg/2mg	20
Figure 8 : Règles de prescription des médicaments soumis en partie à la réglementation des stupéfiants	22
Figure 9 : Personne souffrant du syndrome de Popeye après injections répétées de SUBUTEX®	23
Figure 10 : Structure de la méthadone	24
Figure 11 : Les différentes spécialités à base de méthadone en sirop	24
Figure 12 : Les différentes spécialités à base de méthadone en gélule	25
Figure 13 : Règles de prescription des médicaments soumis à la réglementation des stupéfiants	28

ANPAA : Association nationale de prévention en alcoologie et addictologie

AMM : autorisation de mise sur le marché

BHD : buprénorphine haut dosage

CAARUD : centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues

CIM-10 : classification internationale des maladies

CMU : complémentaire maladie universelle

CSAPA : centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie

DSM-5 : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

CSP : code de la santé publique

IV : intraveineuse

MSO : médicament de substitution aux opiacés

OFDT : observatoire français des drogues et des toxicomanies

OMS : organisation mondiale de la santé

RCPG : récepteur couple aux protéines G

SNC : système nerveux central

TSO : traitement substitutif aux opiacés

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus d'immunodéficience humaine

δ : delta

κ : kappa

μ : mu

« L'observance thérapeutique et la limitation des usages détournés sont fortement dépendantes de la qualité de la prise en charge pendant l'induction du traitement. Pour atteindre ces objectifs, une **alliance thérapeutique** doit être construite entre le patient, son médecin et son pharmacien. » (1).

L'observance du patient vis-à-vis de son traitement, et donc le succès du traitement instauré, sont notamment corrélés à sa prise en charge en pharmacie d'officine. Ainsi la satisfaction d'un individu lors de son entretien avec le pharmacien est un élément très important (2).

L'évaluation des besoins des patients permet aux pharmaciens d'améliorer la prise en charge de ces derniers. Des outils de communication sont déjà proposés pour faciliter le dialogue pharmacien/patient(3), mais ces outils sont-ils transposables à tous les types de populations rencontrées à l'officine ? Si oui, les patients devraient, pour la plupart, être satisfaits de leur prise en charge officinale. Dans le cas contraire, est-ce que la rencontre entre le patient et le pharmacien doit être individualisée, du moins catégorisée selon le profil du patient ?

Prenons l'exemple de la population sujette à la toxicomanie aux opiacés, catégorisée comme difficile. Ainsi, « 87% des Français estiment que les usagers d'héroïne sont dangereux pour leur entourage, et seuls 19% pensent qu'ils souffrent d'une maladie, refusant de les exonérer de leur part de responsabilité » (4). En 2014, 74 492 pharmaciens sont inscrits à l'Ordre des Pharmaciens, si l'on ajoute les pharmaciens titulaires et adjoints exerçant en pharmacie d'officine, ils représentent 54 752 pharmaciens (Eléments démographiques de l'Ordre des Pharmaciens 11/2015), il est légitime de se demander combien de ces pharmaciens font partie de ces 87% de Français. Cette opinion influe-t-elle sur la qualité des soins et conseils prodigués à ces malades ? C'est pour cela qu'il semblerait intéressant d'évaluer la satisfaction des patients toxicomanes ayant un traitement de substitution aux opiacés (TSO).

52 L'addiction

En 1990, Aviel Goodman a proposé une définition de l'addiction : « processus par lequel un comportement, pouvant permettre à la fois une production de plaisir et d'écarter ou d'atténuer une sensation de malaise interne, est employé d'une façon caractérisée par l'impossibilité répétée de contrôler ce comportement et sa poursuite en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives. » (5).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) quant à elle la décrit comme « un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités. La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance consiste en un désir (souvent puissant, parfois compulsif) de boire de l'alcool, de fumer du tabac ou de prendre une autre substance psychoactive (y compris un médicament prescrit). » (6).

Au niveau psychologique, les troubles addictifs mettent en cause le système de la récompense. Ce système fondamental régit la motivation nécessaire à la réalisation d'actions ou de comportements adaptés, permettant de préserver l'individu.

Il va mettre en jeu trois composantes :

- La composante affective qui va correspondre au plaisir
- La composante motivationnelle
- La composante cognitive qui va correspondre à l'apprentissage

Le dysfonctionnement du circuit de la récompense est à l'origine de troubles du comportement (alimentaire, affectif ...), de la dépendance à des substances (psychoactive) et à des situations (jeux d'argent, jeux vidéo ...).

Dans notre cas, le comportement est lié à l'utilisation d'une substance psychoactive. Trois ensembles de symptômes et répercussions peuvent caractériser les troubles addictifs aux psychoactifs (Figure 3) :

- Les symptômes comportementaux
- Les répercussions sociales
- Symptômes pharmacologiques

Les symptômes comportementaux s'installent insidieusement dans la vie du sujet avec une perte de contrôle progressive, une impossibilité grandissante de ne plus pouvoir arrêter ainsi que d'une envie irrésistible de consommer qu'on appelle craving. Ce terme de "craving" désigne en addictologie un besoin irrésistible de consommer aussi bien dans le cadre de l'usage d'alcool, d'héroïne ou d'opiacés, de cocaïne, de tabac, ou de jeu d'argent pathologique (DSM-5). Le « craving » peut se manifester longtemps après le sevrage ou la réduction de la consommation d'héroïne, il est considéré comme un facteur de rechute. C'est devenu un symptôme central de l'addiction (5).

A propos des répercussions sociales et médicales, une addiction doit entraîner des conséquences durables et significatives dans la vie du sujet. Les conséquences sociales se retrouvent dans tous les types d'addictions (isolement, marginalisation, stigmatisation, séparation, problèmes financiers, perte d'emplois...) alors que les conséquences médicales vont être plus spécifiques en fonction du trouble, surtout face à l'utilisation de substances psychoactives qui auront des répercussions médicales propres, en plus du processus addictif lui-même. Plus la perte de contrôle est importante, plus les conséquences psychosociales le seront (5).

L'ensemble des symptômes pharmacologiques (propre à la substance) seront provoqués à la suite d'une exposition chronique à une substance psychoactive, qui entraînera des phénomènes d'adaptation cérébrale, menant à l'apparition d'un processus de tolérance (perte d'effet à même dose de substance et nécessité d'augmenter les doses pour obtenir le même effet) puis de sevrage. Ces symptômes ne seront ni systématiques, ni nécessaires pour parler d'addiction (5).

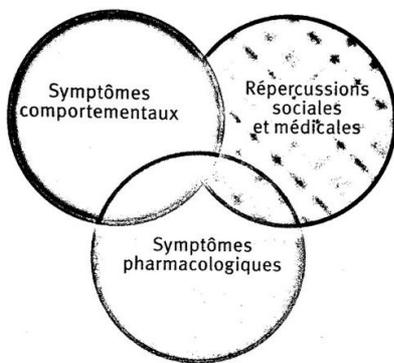


Figure 1 : Troubles liés à l'usage de substances psychoactives (5)

On pourra discerner deux types d'addictions, l'addiction physique et comportementale (Figure 4).

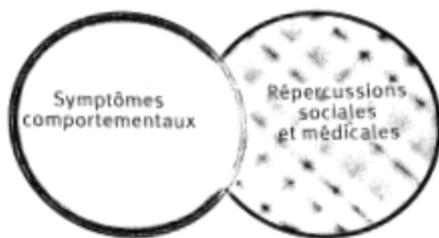


Figure 2 : Addictions comportementales (5)

63 Héroïne et addiction

Les opiacés ou opioïdes rassemblent une famille de produits qui sont dérivés de l'opium. L'opium correspond au latex extrait du pavot somnifère (*papaver somniferum*). Une incision dans la capsule de la fleur après perte des pétales permet de récupérer ce latex. Une grande quantité d'alcaloïde est renfermée dans ce latex dont la morphine et la codéine. Le pavot à opium est connu de l'homme depuis des millénaires. Le médecin de l'empereur romain Néron créa une boisson complexe formée d'une cinquantaine de substances appelée Thériaque. Cette préparation avait pour indication de vaincre la plupart des maux et l'opium

prédominait dans sa composition. Une préparation semblable au Thériaque, le Laudanum fut développé par le Docteur Paracelse vers le 15^{ème} siècle, et rencontra un très grand succès. L'opium s'est développé dans divers pays au cours des siècles notamment dans des fumeries à opium. Cette pratique à l'origine chinoise s'est très vite répandue en occident (7).

6.13.1 De la morphine à l'héroïne

6.1.13.1.1 Pharmacologie de la morphine

La morphine est l'opiacé de référence. Comme dit précédemment, c'est le principal alcaloïde contenu dans l'opium (Figure 1) (6).

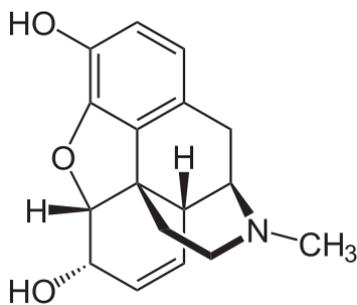


Figure 3 : Structure de la morphine

La morphine agit sur les récepteurs aux opioïdes. C'est un agoniste des récepteurs μ (μ), κ (κ) et δ (δ). Les récepteurs μ sont ceux qui sont les plus sollicités. Ce sont des récepteurs transmembranaires appartenant à la classe des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Ces récepteurs sont situés dans tout le système nerveux central (SNC), leur activation produit une cascade d'effets et la production de seconds messagers qui exercent une multitude d'activité, à la fois sur le côté présynaptique et post-synaptique de la synapse, ce qui contribue à la variabilité d'effets, à la fois inhibiteur et activateur (8).

La morphine va mimer l'action que vont avoir les opioïdes endogènes : les endorphines produites naturellement par l'hypophyse et souvent associées aux médiateurs libérés lors du plaisir ou bien du stress. La morphine aura des effets divers à la fois sur le SNC, le système nerveux périphérique et végétatif, et cela en fonction du type de récepteurs opioïdes activés

Principaux effets sur les récepteurs μ :

- Analgésie supra-spinale par l'intermédiaire
- Analgésie spinale
- Analgésie périphérique
- Dépression respiratoire
- Euphorie
- Sédation
- Dépendance physique
- Constipation
- Rétention urinaire
- Nausées et vomissements
- Myosis

Principaux effets sur les récepteurs δ :

- Analgésie spinale
- Analgésie supra-spinale
- Dépression respiratoire
- Nausées et vomissements

Principaux effets sur les récepteurs κ :

- Analgésie spinale
- Analgésie périphérique
- Myosis
- Sédation
- Dysphorie

L'effet thérapeutique recherché est l'action antalgique face aux douleurs rebelles. Au fil des années et avec l'avancé de la chimie, la morphine va être modifiée afin de permettre d'augmenter son efficacité antalgique et diminuer les effets indésirables. Il y a deux types de modifications, celle d'hémisynthèse et de synthèse. Les molécules d'hémi-synthèses regroupent, l'héroïne, l'oxycodone, l'hydromorphone, tandis que les molécules de synthèses regroupent le fentanyl, la buprénorphine et la méthadone. Ces molécules vont avoir une

conformation moléculaire qui va permettre d'avoir une affinité plus ou moins forte avec les récepteurs de la morphine provoquant une action plus ou moins intense (Tableau I) (9).

	Dénomination commune	Facteur de conversion	Équivalence de la dose de morphine orale
Alcaloïdes naturels	Poudre d'opium	1/10	25 mg de poudre d'opium = 2.5 mg de morphine
	Codéine	1/6	60 mg de codéine = 10 mg morphine
	Morphine orale	1	Opioïde de référence
	Morphine intraveineuse	3	3,33 mg de morphine IV = 10 mg de morphine orale
Produit d'hémi-synthèse	Oxycodone orale	1,5 à 2	5 mg d'oxycodone orale = 7,5 à 10 mg de morphine 10 mg de morphine = 5 mg d'oxycodone orale
	Héroïne orale	1,5 à 2	30mg d'héroïne oral = 15 à 20mg de morphine
	Héroïne injectable	5	6mg d'héroïne IV = 30mg de morphine orale
Produit de synthèse	Buprénorphine sublingual	30	0,2 mg de buprénorphine = 6 mg de morphine orale
	Fentanyl transdermique	100	25µg/h de fentanyl transdermique = 600 µg/j = 60 mg de morphine orale/j

Tableau I : Tableau de conversion par rapport à la morphine avec ses dérivés(9)

Le tableau I regroupe les différents produits dérivés de la morphine avec leur facteur de conversion par rapport à la morphine par voie orale. Prenons l'exemple de la morphine par voie intraveineuse (IV), avec un facteur de 3, son action sera trois fois plus forte que celle par voie orale (9).

6.1.23.1.2 L'héroïne

L'héroïne ou diacéylmorphine, est synthétisée pour la première fois à partir de la morphine. Elle est de nouveau synthétisée et commercialisée en 1898 par l'entreprise pharmaceutique Bayer qui l'exploitera comme médicament pour différentes affections

respiratoires. Bayer dépose le nom « Heroin », du terme allemand heroisch (« héroïque ») parce qu'on pensait qu'elle permettrait de soigner l'addiction à la morphine sans induire d'accoutumance. Elle était, avant 1914, vendue librement en pharmacie, entre autres sous la forme de pilule antitussive, contre l'asthme, la diarrhée et même comme somnifère pour enfants. Ce « médicament » va devenir un des fléaux du XX^{ème} siècle (10).

C'est un opiacé hémi-synthétique obtenue par l'acétylation de la morphine (Figure 2). Elle se présente sous forme de base (poudre marron) ou d'acide (poudre blanche) (11).

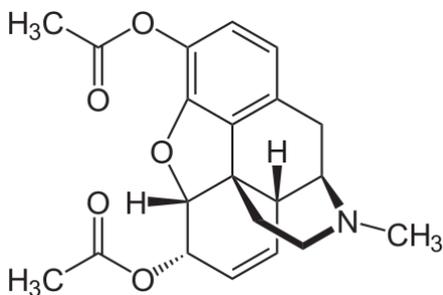


Figure 4: Structure de la diacétylmorphine (12)

L'héroïne est une prodrogue et se métabolise en morphine. Les propriétés pharmacologiques de l'héroïne, sont comparables à celles de la morphine mais elle agit plus vite, plus intensément et plus brièvement (11).

6-1-33.1.3 Physiopathologie de l'addiction à l'héroïne

L'usage d'opioïdes entraîne une modification comportementale et physiologique. Ces modifications sont plus ou moins importantes en fonction de la dose administrée ainsi qu'en fonction des caractéristiques métaboliques du sujet. Certaines personnes éprouvent un mal-être qui est apaisé par la prise d'héroïne. Une consommation occasionnelle ou non peut entraîner une forte dépendance psychique qui se manifeste par le fait de vouloir de nouveau consommer la substance pour retrouver les effets plaisants et agréables (13).

La dépendance physique arrive suite à l'arrêt de la consommation, donc au manque d'héroïne dans le corps. Un ensemble de symptômes vont la caractériser qu'on appelle syndrome de sevrage. Celui à l'héroïne est tout particulièrement insupportable(13).

Une tolérance va rapidement s'installer. Le sujet devra augmenter les doses dans un premier temps puis augmenter le nombre de prise pour pouvoir retrouver les effets de l'héroïne. C'est la perte de la liberté du corps du malade de s'abstenir de l'héroïne. Cette dépendance a en fait un support biologique tant au niveau du cerveau que de l'organisme. Ceci aboutit à un phénomène qui est la tolérance que l'on peut résumer à : « plus on consomme de l'héroïne, mieux on la supporte ». On imagine dès lors que si un sujet utilise des opiacés à des fins antalgiques, du fait de la tolérance, il sera amené à augmenter les doses pour continuer d'obtenir le même effet.

Il fonctionnera avec l'héroïne comme une voiture fonctionne avec l'essence, c'est la dépendance physique : s'il n'apporte plus d'héroïne ça sera le manque.

Une personne en manque ne cherchera qu'à s'administrer à nouveau de l'héroïne. Plus rien d'autre ne compte. Le sujet est devenu toxicomane, mais c'est un toxicomane qui s'ignore. Chaque fois qu'il sera obligé de combler son manque, il trouvera un prétexte pour le faire, puis une justification pour se l'expliquer sans trop se culpabiliser.

À ce stade ultérieur, tolérance, dépendance vont aller s'accroissant au fil des années, ce qui va obliger le sujet à augmenter perpétuellement les quantités d'héroïne à s'injecter en une spirale sans fin(13)).

6.1.3.13.1.3.1 Clinique de l'intoxication aiguë à l'héroïne

L'héroïne peut être utilisée de différentes façons : inhalée (fumée), par voie intranasale (sniff) ou par voie IV (la plus courante). Les effets sont plus ou moins marqués en fonction de la méthode d'administration. La voie IV avec une biodisponibilité de 1 sera la plus efficace.

L'intoxication aiguë se déroule en trois phases :

- Le flash
- La somnolence et l'apathie
- L'anxiété et les troubles cognitifs

Le flash correspond à une sensation de bien-être intense qui apparaît directement après l'administration de l'héroïne et durera en générale moins de 30 min. La deuxième phase de somnolence durera entre 4 et 5 heures qui sera suivie de la phase anxieuse et cognitive provoquant des troubles mnésiques et de l'attention que l'on peut appeler vulgairement

« descente ». Le risque principal de cette intoxication aigue est l'overdose. Elle se caractérisera par une majoration des effets indésirables de la morphine avec une dépression respiratoire, un myosis serré, une hypothermie, des troubles du rythme, des troubles digestif et enfin le prurit. L'administration de NARCAN® (naloxone) qui est antagoniste aux récepteurs opioïdes devra être faites. Depuis avril 2019 en France, la naloxone est disponible en pharmacie d'officine sous le nom de PRENOXAD®. Il est possible de l'acheter en pharmacie sans ordonnance (14).

6.1.3.23.1.3.2 Le syndrome de sevrage

Au fur et à mesure de de la répétition des administrations, il se développera une tolérance à la substance ainsi qu'un syndrome de sevrage en cas de non administration de la substance. L'intensité du syndrome de sevrage va dépendre des caractéristiques pharmacologiques du produit, l'héroïne étant un agoniste fort aux récepteurs μ avec une demi-vie courte, le syndrome de sevrage apparaît au bout de 6 à 10 heures après la dernière administration et peut durer entre 3 à 7 jours. Le syndrome de sevrage associe plusieurs symptômes et signes : généraux, neurovégétatifs, psychiatriques et biologiques (5).

Les symptômes généraux peuvent se comparer à un syndrome pseudo grippal avec des frissons, des tremblements, une myalgie, une anorexie, ainsi que des douleurs abdominales, des diarrhées et enfin des nausées/vomissements. Les symptômes neurovégétatifs peuvent se résumer par des bâillements, des larmoiements, une mydriase ainsi que des tachycardies et d'une hypertension artérielle. Les symptômes psychiatriques correspondent à de l'anxiété, des attaques de paniques, une irritabilité, une agressivité ainsi que du craving. Les signes biologiques quant à eux peuvent provoquer une hémococoncentration avec hyperleucocytose et une hyperglycémie (5).

6.1.3.33.1.3.3 Complications

Diverses complications psychiatriques vont apparaître avec les administrations répétées. Souvent, une co-addiction à l'alcool, à la cocaïne et aux benzodiazépines est présente. De plus il y a des risques accrus d'épisodes dépressifs et de troubles anxieux lors d'une consommation répétée. Le comportement peut aussi être modifié par des troubles délirants induits lors de la consommation d'opioïdes. A terme, il y a une augmentation de la comorbidité avec l'apparition de pathologies psychiatriques tel que les troubles de la

personnalités antisociales, un stress post traumatique, des troubles bipolaires ou bien une schizophrénie. (5) Physiologiquement, des complications vont apparaître avec pour la voie IV une sclérose veineuse caractéristique qui va obliger le sujet à s’injecter l’héroïne dans les veines du cou, de la jambe etc... Le risque principal de l’injection en IV est le risque infectieux avec les virus VIH et VHC.

74 Prise en charge des addictions aux opiacés en France

7.14.1 Généralités

Le traitement substitutif aux opiacés ou TSO va permettre de traiter d’une part les symptômes pharmacologiques avec les médicaments substitutifs aux opiacés (MSO) pour éviter le syndrome de manque et une prise en charge psychologique et sociale pour l’addiction comportementale (15).

Le TSO est un traitement mis en place dans les années 90 pour palier à l’épidémie de VIH qui commençait à toucher la communauté des toxicomanes consommant l’héroïne par voie IV. Le but de ce traitement est de remplacer l’héroïne par un médicament de substitution (MSO). La TSO ne correspond pas uniquement à des médicaments, c’est une prise en charge qui doit être globale avec en plus un suivi psychologique et social (16).

Selon l’OFDT, en France il y a près de 180 000 personnes sous TSO en 2019. Ces traitements de substitutions ont pour objectif de réduire la dépendance physique et psychique, de limiter les risques liés à la consommation de ces médicaments et aux « opiacés de la rue » ainsi que de prévenir le syndrome de sevrage. La dispensation du médicament requiert les compétences pharmacologiques et psychologiques du pharmacien. De plus, viennent s’ajouter des aspects techniques comme la disposition de l’officine, permettant une confidentialité ou non lors de la délivrance du médicament et des conseils. Le TSO ne rentre pas exactement dans le cadre de traitement chronique, puisqu’il est possible de l’arrêter, mais les rechutes sont fréquentes, ce qui rallonge le sevrage, et aboutit à un traitement sur de longues périodes, comme un traitement chronique. *In fine*, l’objectif des TSO sera d’obtenir un sevrage complet et de limiter les rechutes (17).

7.24.2 Les médicaments de substitution aux opiacés (MSO)

7.2.14.2.1 Buprénorphine haut dosage – BHD

7.2.1.14.2.1.1 Caractéristiques

Au niveau pharmacologique, la buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ à la morphine (Figure 5). Elle va permettre de créer un plafonnement avec une forte affinité avec ces récepteurs et une faible activité intrinsèque par son action agoniste-antagoniste. Cela signifie que la buprénorphine va diminuer rapidement le syndrome de sevrage tout en limitant les risques de dépression respiratoire en cas de surdosage. Son affinité aux récepteurs étant plus forte que celle de l'héroïne, dans le cas où une consommation de buprénorphine est suivie d'une consommation d'héroïne, la buprénorphine bloque les effets de l'héroïne pendant plus de 24 heures, et l'utilisateur ne ressent pas ou peu les effets de l'héroïne. Dans le cas où une consommation d'héroïne est suivie d'une consommation de buprénorphine, cette dernière ne produit aucun effet et risque au contraire d'amplifier la sensation de manque (18).

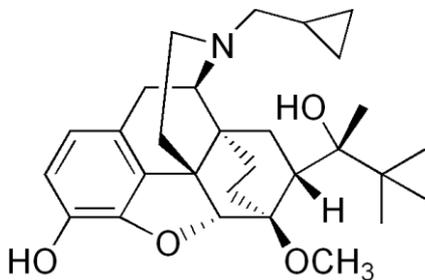


Figure 5 : Molécule de la buprénorphine (19)

Les médicaments à base de buprénorphine ont pour forme galénique des lyophilisats oraux à destination sublinguale. Cette forme va permettre d'optimiser la biodisponibilité du principe actif en évitant le premier passage hépatique. La prise de BHD se fait à raison d'une fois par jour du fait d'une durée d'action de 24h. Il y a quatre spécialités à base de BHD sur le marché en France (20) :

- Le SUBUTEX® : 0,4 ; 1 ; 2 et 8mg (Figure 6)
- La buprénorphine générique : 0,4 ; 1 ; 4 ; 6 et 8mg
- Le SUBOXONE® associant de la naloxone : 2mg/0,5mg et 8mg/2mg (Figure 7)
- OROBUPRE® : 2 et 8mg



Figure 6 : Boite de SUBUTEX® 8mg

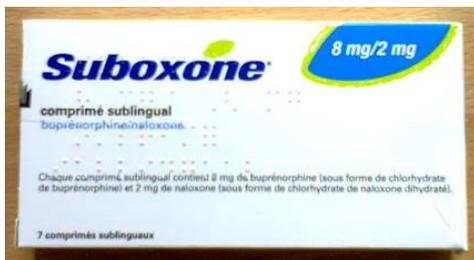


Figure 7 : Boite de SUBOXONE® 8mg/2mg

Le SUBOXONE® par rapport au SUBUTEX® a la particularité de mélanger BHD et naloxone. La naloxone est un antagoniste des récepteurs μ permettant d'annuler les effets des agonistes, plus simplement, elle peut être décrite comme un antidote aux opiacés. Sa biodisponibilité est maximale en voie IV et nulle par voie orale, ce qui fait un médicament de choix pour prévenir un mésusage par sniff ou par injection (21).

7.2.1.24.2.1.2 Instauration du traitement

Tous les médecins peuvent instaurer un MSO à base de BHD. Elle est destinée à des patients fortement dépendants aux opiacés, mais n'ayant pas de troubles psychiatriques sévères. Après un entretien préalable avec le patient, le médecin recueillera les différentes informations qui vont pouvoir lui permettre de décider d'une initiation à la BHD. Le médecin et le patient devront s'accorder sur une pharmacie dans laquelle le patient ira récupérer son traitement. Le praticien réévaluera le traitement à chaque nouvelle consultation.

En ce qui concerne le SUBUTEX® et la buprénorphine générique, la posologie d'initiation consiste à administrer une dose de 0,8 à 4mg/jour au moins 4 heures après la dernière prise de stupéfiant ou bien lors de l'apparition des premiers signes de manque. Une augmentation par paliers de 1 à 2mg/jour sera faite jusqu'à l'obtention de la posologie recherchée. Elle est en moyenne de 8mg et peut être augmentée à la posologie maximum de 16mg si nécessaire (1)(5).

Le SUBUXONE® est un peu différent au niveau de l'initiation, la première dose à administrer devra être faite 4 heures après la dernière administration d'opioïdes mais avec un dosage de 2 à 4mg avec une augmentation par palier de 2mg/jour. La posologie moyenne est aussi de 8mg/jour avec une augmentation jusqu'à 24mg.

7.2.1.34.2.1.3 Prescription et délivrance

Les spécialités à base de BHD sont sur la liste I des substances vénéneuses. Elles sont assimilées stupéfiant, c'est à dire qu'elles doivent respecter les mêmes règles de prescription et de délivrance que les médicaments stupéfiants mais avec moins de contraintes administratives pour le pharmacien (stockage, délotage etc...).

« La prescription de ces spécialités doit être effectuée sur une ordonnance sécurisée (art. R. 5132-5 du Code de la santé publique) et indiquer en toutes lettres (art. R. 5132-29 du Code de la santé publique) : le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises, le dosage des spécialités. La durée de prescription des médicaments classés comme stupéfiants ne peut jamais excéder 28 jours. Elle peut être réduite à 3 jours, 7 jours ou 14 jours pour certains médicaments (art. R. 5132-30 du CSP). Pour certains médicaments, la délivrance doit être fractionnée. Dans ce cas, le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance la durée de traitement correspondant à chaque fraction. Toutefois, il peut exclure ce fractionnement pour des raisons particulières tenant à la situation du patient. Il doit alors porter sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois » (Figure 8).

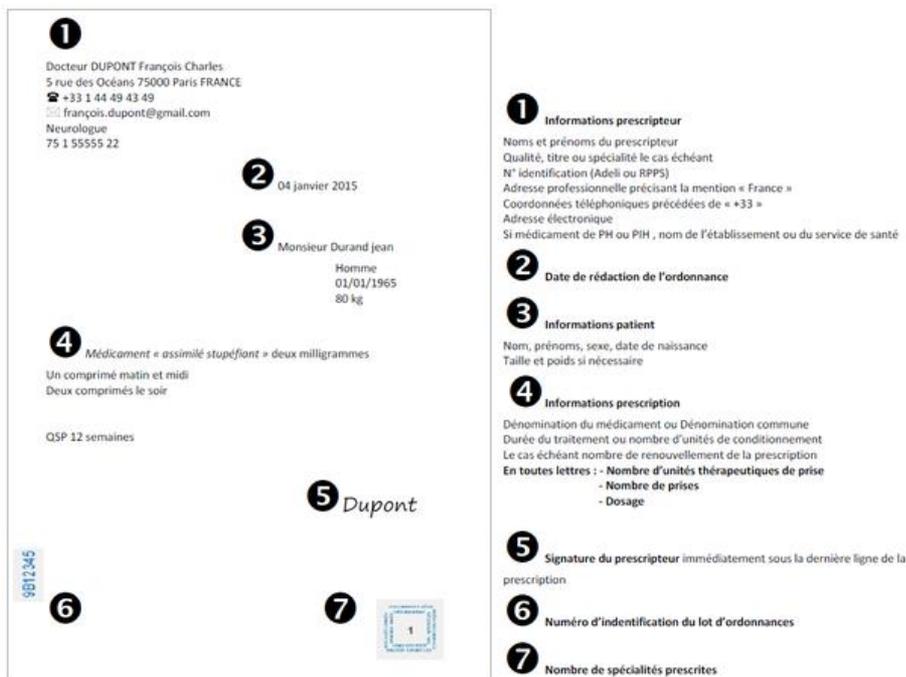


Figure 8 : Règles de prescription des médicaments soumis en partie à la réglementation des stupéfiants (22)

Une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance sauf si le prescripteur en décide autrement par une mention expresse portée sur l'ordonnance (art. R.5132-33, 2^e alinéa du CSP). »(15).

7.2.1.44.2.1.4 Méusage

Comme toutes substances stupéfiantes ou psychotropes, la buprénorphine n'échappe pas à cette règle, un méusage est rencontré dans 30% des cas selon les données du VIDAL. Injecter, sniffer ou fumer la buprénorphine peut être une transition entre la prise d'héroïne et la prise sublinguale de BHD, à cause du craving. La consommation de BHD par voie IV entraîne des lymphœdèmes des mains (syndrome de Popeye (figure 9)) très caractéristiques du méusage de celle-ci. Elle fait aussi l'objet d'un trafic qui est en pleine expansion (5).



Figure 9 : Personne souffrant du syndrome de Popeye après injections répétées de SUBUTEX® (23)

7-2-24.2.2 La méthadone

7-2-2.14.2.2.1 Caractéristiques

Au niveau pharmacologique c'est une molécule agoniste aux récepteurs μ (Figure 7). Comme les autres opioïdes il possède des propriétés analgésiques fortes, mais il a des propriétés euphorisantes faibles d'où son choix comme MSO. En comparaison avec la buprénorphine, le nombre d'effets indésirables (EI) et les risques de surdosages sont beaucoup plus élevés.

Au niveau pharmacologique c'est une molécule agoniste aux récepteurs μ (Figure 7). Comme les autres opioïdes il possède des propriétés analgésiques fortes, mais il a des propriétés euphorisantes faibles d'où son choix comme MSO. C'est un agoniste opioïdérique comme l'héroïne et dont la durée d'action est plus longue (24 heures). En comparaison avec la buprénorphine, le nombre d'effets indésirables et les risques de surdosages sont beaucoup plus élevés.

Si l'on prend de l'héroïne après avoir pris de la méthadone, les récepteurs étant déjà occupés par le médicament, il n'y aura pas de sensation de plaisir. En revanche, si l'on prend de la méthadone après avoir pris de l'héroïne il existe un risque de surdosage (24).

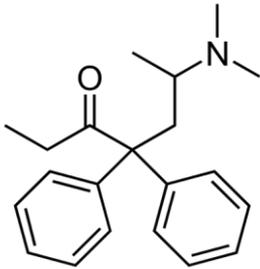


Figure 10 : Structure de la méthadone (25)

Son administration se fait par voie orale sous forme de sirop ou de gélules. Le sirop servira dans l'introduction du traitement par sa forme galénique qui empêche un mésusage tandis que la gélule sera utilisée dès lors que le traitement sera stabilisé.

Il n'existe qu'une seule spécialité de méthadone sur le marché français, seule la forme et le dosage sont différents (Figure 8) :

- METHADONE AP-HP gélule : 1; 5; 10; 20 et 40 mg
- METHADONE AP-HP sirop : ~~1~~; 5; 10; 20; ~~et~~ 40 et 60 mg



Figure 11 : Les différentes spécialités à base de méthadone en sirop (26)



Figure 12 : Les différentes spécialités à base de méthadone en gélule (26)

7-2-2-24.2.2.2 Instauration du traitement

Contrairement à la buprénorphine, l'instauration d'un TSO sous méthadone ne peut se faire que par des médecins exerçant en centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou par des médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.

Lorsqu'un traitement est instauré, cela se fait par la prescription obligatoire de la forme sirop. Le médecin pourra alors réévaluer le traitement au bout d'un an pour passer le patient à la forme gélule (27).

« Les gélules de méthadone sont réservées aux patients préalablement traités par le sirop de méthadone. La forme sirop reste la forme utilisée lors de l'instauration du traitement. Seuls les patients stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives, pourront bénéficier d'un passage à la gélule. Dans tous les cas, le passage à la gélule ne pourra se faire qu'à l'issue d'une période d'au moins un an de traitement par le sirop de méthadone. En cas de mésusage de la gélule (tentative d'injection, usages illicites), le médecin devra

obligatoirement arrêter le traitement par la gélule et prescrire à nouveau au patient la méthadone sous forme sirop ou envisager un autre traitement. » (15).

L'initiation sera faite avec une dose quotidienne de 20 à 30mg et sera donnée en fonction de la dépendance physique, 10 heures après la dernière prise d'opiacés. Concernant la posologie d'entretien, une augmentation de 10mg par semaine sera faite. La posologie habituelle se situe entre 60 et 100mg par jour en une prise unique.

7-2-2.34.2.2.3 Prescription et délivrance

C'est une substance inscrite au registre des stupéfiants. Sa prescription et sa délivrance doivent donc suivre les règles établies pour les spécialités stupéfiantes.

« La prescription de ces spécialités doit être effectuée sur une ordonnance sécurisée (art. R. 5132-5 du Code de la santé publique) et indiquer en toutes lettres (art. R. 5132-29 du Code de la santé publique) : le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises, le dosage des spécialités. La durée de prescription des médicaments classés comme stupéfiants ne peut jamais excéder 28 jours. Elle peut être réduite à 3 jours, 7 jours ou 14 jours pour certains médicaments (art. R. 5132-30 du CSP). Pour certains médicaments, la délivrance doit être fractionnée. Dans ce cas, le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance la durée de traitement correspondant à chaque fraction. Toutefois, il peut exclure ce fractionnement pour des raisons particulières tenant à la situation du patient. Il doit alors porter sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois ». Une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance sauf si le prescripteur en décide autrement par une mention expresse portée sur l'ordonnance (art. R.5132-33, 2^e alinéa du CSP). » (Figure 12) (15).

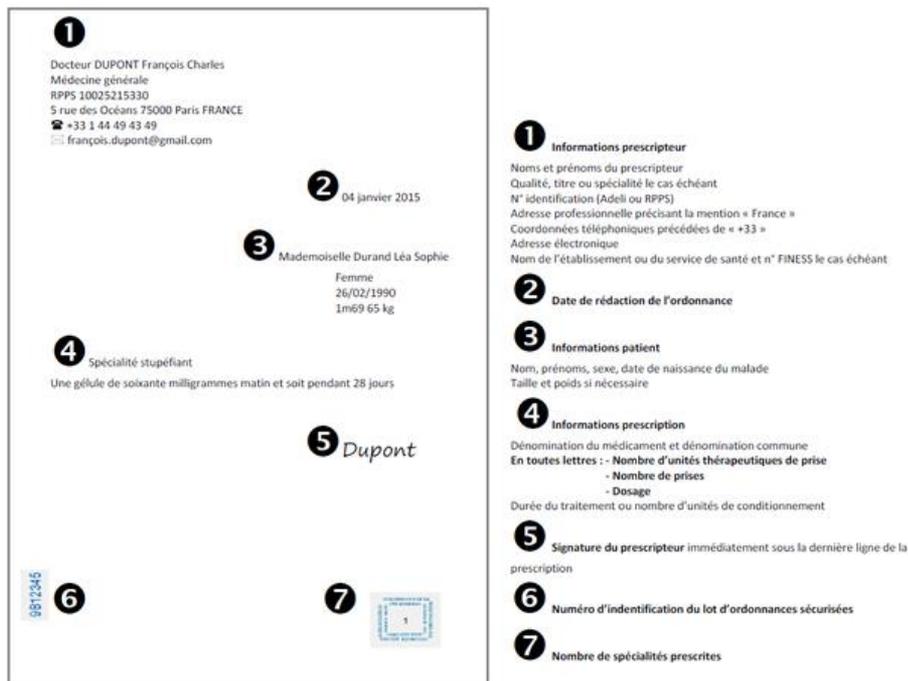


Figure 13 : Règles de prescription des médicaments soumis à la réglementation des stupéfiants (22)

7-2-2-44.2.2.4 Mésusage

Le mésusage de la méthadone est beaucoup moins répandu du fait de la forme sirop qui ne peut être injectée.

7-34.3 Consommation d'opioïdes aujourd'hui

En France en 2019, il y a 180 000 utilisateurs réguliers d'héroïne. L'âge de début de consommation se situe entre 17 et 23 ans. Les hommes sont plus fréquemment touchés avec un ratio homme-femme de 3/1 (5). Environ 180 000 patients ont bénéficié d'un TSO, selon les données extraites d'une étude de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT). Sur ces 180 000 personnes 162 000 se procurent leur TSO en pharmacie et 23 000 en CSAPA. Les délivrances de BHD ont lieu quasi exclusivement en pharmacie d'officine. La méthadone est délivrée pour 78% en pharmacie d'officine en 2015, le reste étant fourni par les CSAPA ou les hôpitaux (16). La plupart de ces patients bénéficient d'un traitement à la BHD

(16). Plus des trois quarts des bénéficiaires d'un remboursement de TSO sont des hommes. En 2017, l'âge moyen des bénéficiaires d'un TSO est de 40,5 ans. La population bénéficiaire d'un TSO a vieilli entre 2011 et 2017 de 4 ans. Les personnes débutant un traitement en 2019 sont aussi plus âgées qu'en 2011. La prédominance de la BHD, représentant 64% de la consommation de MSO, reste encore très nette malgré la part croissante de la méthadone.

Au cours de ces dernières années, une nouvelle figure de la dépendance aux opioïdes s'est faite plus visible : des personnes non usagères de drogues illicites, aux profils multiples, devenues dépendantes à la suite d'un traitement analgésique (16). De 2007 à 2014, la consommation de tramadol a augmenté de 36,2%, 76,4% en association avec du paracétamol, quant à la codéine en association avec du paracétamol sa consommation a augmenté de 96,6% (28). Depuis 2017, la vente libre de spécialités à base de codéine a été interdite afin de limiter cette consommation en pleine expansion. Ces personnes devenues dépendantes à ces médicaments sont toutes aussi susceptibles de recevoir un traitement de substitution aux opiacés (TSO) au même titre que les héroïnomanes. Aujourd'hui le nombre de morts provoquées par ces médicaments opioïdes est plus important que celui provoqué par l'héroïne (16). Le risque de ces augmentations de consommation à long terme est l'arrivée d'une crise semblable à celle des États-Unis où 2 millions de personnes sont dépendantes aux opiacés suite à des abus de prescriptions par les médecins.

7.44.4 Rôle du pharmacien

Du point de vue thérapeutique, il est nécessaire de suivre les recommandations en vigueur. Mais la bonne posologie au bon moment ne suffit pas pour permettre une prise en charge optimale, le versant psychologique et social tient ici une grande part dans la réussite du traitement. Le pharmacien d'officine ne peut pas assurer le versant social de la prise en charge, il peut par contre relayer les informations via des brochures disponibles en officine et diriger le patient vers des associations ou centres spécialisés. Par contre, le pharmacien a son rôle à jouer lors de la dispensation du médicament. Le pharmacien étant par essence le spécialiste du médicament, il se doit d'informer le patient sur les traitements dispensés.

85 Enquête sur la satisfaction des patients sous traitement de substitution aux opiacés (TSO) à propos de leur prise en charge en pharmacie de ville - SATISFY

8-15.1 Coordination et suivi de l'étude

David Balayssac (PhD, PharmD)

Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, CHU Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, Tel : 04 73 751 028, Fax : 04 73 754 730, dbalayssac@chu-clermontferrand.fr

INSERMU1107 NEURO-DOL, Laboratoire de Toxicologie, Faculté de Pharmacie, 28, Place Henri Dunant- BP 38, 63001 Clermont-Ferrand cedex 1

8-25.2 Partenaires associés

Charles Thai (PharmD)

Faculté de Pharmacie, 28, Place Henri Dunant- BP 38, 63001 Clermont-Ferrand cedex 1

Axel Bardin (Pharm)

Faculté de Pharmacie, 28, Place Henri Dunant- BP 38, 63001 Clermont-Ferrand cedex 1

Pr Nicolas Authier (PhD, MD, PharmD)

Centre d'addictovigilance, CHU Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand

Agnès Daniel

Faculté de Pharmacie, 28, Place Henri Dunant- BP 38, 63001 Clermont-Ferrand cedex 1

Pr Brigitte Vennat (PhD, PharmD)

Laboratoire de Galénique, Faculté de Pharmacie, Faculté de Pharmacie, 28, Place Henri Dunant- BP 38, 63001 Clermont-Ferrand cedex 1

Pr Georges Brousse (PhD, MD)

Responsable addictologie CMP-B, CHU Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand

Julien Cabé (PhD, MD)

Addictologue CMP-B, CHU Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand

Philip Bardin (MD)

4 rue du stade, 63510 Brassac les Mines
Médecine générale

Marie Verschave (MD)

ANPAA, 80 boulevard François Mitterrand, 63000 Clermont-Ferrand
Psychiatre

8-35.3 Biostatisticien

Bruno Pereira (PhD)

Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, CHU Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand

Logiciel STATA (version 13, StataCorp, College Station, USA)

8-45.4 Lieux de réalisation d'étude

CAARUD et CSAPA d'Auvergne

8-55.5 Justification du caractère non interventionnel

L'étude consiste à la remise d'un questionnaire papier au patient ou d'un lien internet pour accéder à l'enquête en ligne (REDCAP) (<https://redcap.chu-clermontferrand.fr/surveys/?s=AXEMEX3XKE>). La réponse à l'enquête ne prend pas plus de 10 min. L'étude est complètement anonyme et seule l'année de naissance du patient sera demandée associée au sexe du patient.

8-65.6 Objectifs de l'étude

8-6-15.6.1 Objectif principal

- Évaluation de la satisfaction des patients sous traitement de substitution aux opiacés (TSO) à propos de leur prise en charge en pharmacie de ville

8-6-25.6.2 Objectifs secondaires

- Étude de la satisfaction des patients en fonction de :
 - Conseils de prévention donnés par le pharmacien
 - Services rendus par le pharmacien
 - Perception du profil/comportement des pharmaciens
 - Évaluation du nomadisme médical et officinal
 - Typologie démographique, nosologique et sociologique

8-75.7 Population étudiée / concernée

8-7-15.7.1 Critères d'inclusion

Patient recevant un traitement substitutif aux opiacés en officine.
Patient ayant donné son accord de participation

8-7-25.7.2 Critères de non inclusion

Patient mineur
Patient ne sachant pas lire ou écrire
Patient ne comprenant pas correctement le français

8-7-35.7.3 Modalités de recrutement

Le recrutement des patients a été fait dans les CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement de Prévention en Addictologie) et CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques d'Usagers de Drogues) d'Auvergne. Chaque centre participant a été formé aux modalités de l'étude.

8-85.8 Critères d'évaluation

8-8-15.8.1 Critère d'évaluation principal

- Score de satisfaction mesuré par une échelle visuelle analogique (EVA)

« Êtes-vous satisfait par votre prise en charge par le pharmacien ? »

Minimum : pas du tout satisfait

Maximum : totalement satisfait

8-8-25.8.2 Critères d'évaluation secondaires

- Conseils de prévention donnés par le pharmacien : risque infectieux, overdose, mode d'emploi des médicaments, effets indésirables et interactions médicamenteuses
- Services rendus par le pharmacien : vente de matériel stérile, gestion des déchets souillés, dépannage en médicaments de substitution
- Perception du profil/comportement des pharmaciens : accueillant, ouvert à la discussion, compétent, respect de la confidentialité, informations adaptées
- Type de traitement de substitution suivi : DCI, posologie, mode d'administration
- Évaluation du nomadisme médical (nombre de médecins visités au cours des 6 derniers mois)
- Évaluation du nomadisme officinal (nombre de pharmacies visités au cours des 6 derniers mois, raisons du nomadisme)
- Caractéristiques du patient : genre, âge, niveau d'étude, situation maritale, type de couverture sociale, revenu mensuel, logement, problèmes financier, histoire de la maladie
- Lieu de sollicitation pour répondre à l'enquête (CSAPA, CAARUD, consultation addictologique)

8-95.9 Méthode d'observation ou d'investigation retenue

L'enquête se fera sur ordinateur sur le site REDCAP (<https://redcap.chu-clermontferrand.fr/surveys/?s=AXEMEX3XKE>) ou sur papier. Nous recevrons les questionnaires une fois qu'ils seront remplis et validés par le patient lui-même. La collecte de données sera sécurisée via le système REDCAP.

8-105.10 Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais

Le déroulement de l'étude est relativement simple. Chaque patient est sollicité directement par les CSAPA, CAARUD ou consultations addictologiques pour participer à l'étude. Les objectifs de l'étude ont été clairement expliqués à chaque patient. La durée de réponse au questionnaire est estimée à une dizaine de minutes. Enfin, le sujet de la relation patient / pharmacien d'officine est un sujet qui est sensible et nous savons que les patients toxicomanes prêtent une attention particulière à ce travail, car c'est une occasion unique pour eux de faire connaître leur impression sur le pharmacien. Ainsi, il est attendu une bonne implication des patients avec un taux faible de données manquantes.

Les CSAPA assurent des actions de prévention et de soins aux personnes atteintes d'addiction. Les CAARUD assurent un soutien et un accompagnement aux usagers de drogues.

8-115.11 Description de l'organisation logistique générale de l'essai

L'ensemble de l'étude a été coordonnée par David Balayssac. Après mise en place de l'étude dans les centres participants, des relances régulières ont été réalisées auprès des centres participants pour maintenir le recrutement des patients. Toutes les données ont été saisies dans une base de données spécifique sur REDCAP hébergée par le CHU de Clermont-Ferrand.

8-125.12 Données recueillies

Il n'y aura aucune donnée nominative. Seuls l'année de naissance et le sexe du patient seront recueillis.

Les documents source, questionnaires complétés par les patients (format papier ou saisie direct dans REDCAP), étant définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistré au cours de l'étude clinique seront conservés pendant 15 ans par le CHU de Clermont-Ferrand.

Dans le questionnaire les données suivantes ont été recueillies :

- Score de satisfaction mesuré par une échelle visuelle analogique
- Conseils de prévention donnés par le pharmacien
- Services rendus par le pharmacien

- Perception du profil/comportement des pharmaciens
- Type de traitement de substitution suivi
- Évaluation du nomadisme médical et officinal
- Caractéristiques du patient

La réponse aux questionnaires sous forme papier a été retranscrite informatiquement afin d'en extraire les données. Chaque patient a été identifié par un chiffre correspondant à l'ordre de saisie chronologique dans la base de données REDCAP. Les données sont accessibles pour le biostatisticien (Bruno Pereira), le coordinateur (David Balayssac) et les collaborateurs scientifiques.

8-13-15.13 Considérations statistiques

8-13-15.13.1 Méthode d'analyse des données

8-13-25.13.2 Généralités

L'analyse statistique a été effectuée sous le logiciel Stata® (version 13, Stata Corp, College Station, USA). Les variables continues sont présentées sous forme de moyenne et écart-type, sous réserve de la normalité de leur répartition (test de Shapiro-Wilk). En cas de non normalité, elles seront présentées sous forme de médiane, quartiles et de leurs extrêmes. Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentages associés. Des représentations graphiques sont, autant que possible, associées à ces analyses.

Les comparaisons entre groupes se font systématiquement sans ajustement et en ajustant sur des facteurs dont la répartition pourrait être déséquilibrée entre groupes (méthadone et buprénorphine haute dose). Tous les tests statistiques sont effectués au risque d'erreur de 1^{ère} espèce α de 5%. Une partie des analyses concernant les critères d'évaluation secondaires sont de nature exploratoire et devrait manquer de puissance statistique. Comme discuté par Feise en 2002 (29), l'ajustement du risque d'erreur de 1^{ère} espèce ne sont pas proposé systématiquement, mais au cas par cas au vue des considérations cliniques et non uniquement statistiques.

8-13-35.13.3 Analyse principale

Cette étude se proposant d'évaluer et de comparer la satisfaction de patients traités par TSO (méthadone *versus* buprénorphine haut dosage) pour la qualité de la dispensation de

Leur traitement en pharmacie d'officine, la comparaison principale considèrera le test de Student ou le test de Mann-Whitney (au regard des conditions de validité du test paramétrique). Les résultats seront exprimés en termes de taille d'effet et intervalle de confiance à 95%.

8.13.45.13.4 Analyses secondaires

Dans un second temps, la satisfaction de patients traités par TSO (méthadone versus buprénorphine haut dosage) pour la qualité de la dispensation de leur traitement en pharmacie d'officine est considérée comme une variable catégorielle déterminée au regard de sa distribution statistique et est comparée entre groupes par test du Chi 2 ou test exact de Fisher.

La comparaison de la satisfaction par les patients des pharmaciens d'officine selon leur sexe et le type de traitement suivi (méthadone ou buprénorphine haut dosage) considère les analyses décrites précédemment pour l'analyse principale. Les résultats seront exprimés en termes de taille d'effet et intervalle de confiance à 95%. S'agissant d'étudier la relation avec l'âge des patients, l'étude a été réalisée par coefficient de corrélation (Pearson ou Spearman, au regard de la distribution statistique des variables à l'étude). L'étude des relations entre la satisfaction des patients d'une part et les conseils de prévention donnés par le pharmacien, les services rendus par le pharmacien, la perception du profil/comportement des pharmaciens (accueillant, compétent, etc.) et le nomadisme médical et officinal du patient d'autre part considèrera les tests décrits précédemment. En situation multivariée, des modèles de régression (linéaire pour variable dépendante quantitative et logistique pour variable dépendante binaire) ont été mis en œuvre. Les covariables ont été retenues au regard des résultats d'analyse univariée et de leur pertinence clinique. Les résultats sont exprimés en termes de coefficient de régression et intervalle de confiance à 95% pour les régressions linéaires et d'odds-ratio et intervalle de confiance à 95% pour les régressions logistiques. Les études observationnelles ne permettant pas d'apporter de conclusion en termes de causalité, le recours aux scores de propension proposés par Rosenbaum et Rubin (1983) peut être proposé, le cas échéant, en complément d'analyse multivariée plus classique décrite précédemment.

Des analyses multidimensionnelles exploratoires ont été réalisées en amont des statistiques inférentielles; des analyses factorielles de données mixtes permettant

l'introduction simultanée de variables quantitatives et qualitatives en tant qu'éléments actifs d'une même analyse factorielle (descriptive multivariée) ont été considérées.

8-13-55.13.5 Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou invalides

Une analyse de sensibilité aux données manquantes a été proposée afin d'en déterminer la quantité et la nature statistique (données manquantes informatives ou non : Missing At Random, Missing Completely At Random, Not Missing At Random) et de proposer le cas échéant la méthode d'imputation la plus appropriée. Le pattern et la recherche de facteurs explicatifs parmi les données disponibles seront étudiés.

8-13-65.13.6 Justification du nombre de sujets / analyse de puissance.

Cette étude se propose d'évaluer et de comparer la satisfaction de patients traités par TSO (méthadone *versus* buprénorphine haut dosage) pour la qualité de la dispensation de leur traitement en pharmacie d'officine. Faute d'éléments dans la littérature pouvant donner prise à une justification suffisamment robuste et pertinente de l'estimation du nombre de sujets nécessaire, la justification des effectifs repose donc principalement sur les capacités de recrutement, les délais d'expérimentation et des simulations concernant les tailles d'effets comptées (effect-size noté ES pour un critère de nature quantitative). Dans le cadre d'une telle analyse, la quantification approximative de cette taille d'effet prospective peut se faire par recherche bibliographique, connaissance d'experts ou par l'emploi d'études pilotes. Il est également possible d'explorer différents scénarios, faute de mieux, comme le propose Cohen (1988) en utilisant comme point de départ des tailles d'effet conventionnelles : faible (ES=0.2), modérée (ES=0.5) et forte (ES=0.8). Plus la taille d'effet est forte, plus l'écart à l'hypothèse nulle est grand et inversement, l'hypothèse nulle correspondant à la nullité de la taille d'effet (ES=0).

Ainsi, pour un risque d'erreur de 1^{ère} espèce α de 5% (bilatéral) et une puissance de 90%, n=128 sujets (2/3 sous buprénorphine n=96, et 1/3 sous méthadone n=32) sont nécessaires pour mettre en évidence une taille d'effet minimale de l'ordre de 0.66 (soit une différence de l'EVA de satisfaction de patients de 10 points pour un écart-type de 15). Au final, il est convenu d'inclure un minimum de 100 patients au total.

8.145.14 Considérations éthiques et réglementaires

Le protocole d'étude a reçu un avis favorable du CPP sud-est 6 en date du 4/09/2017, N°2017 / CE17.

96 Résultats

Tout au long de l'étude, nous avons fait remplir les questionnaires auprès des patients de médecins psychiatres hospitaliers et de médecins généralistes. Nous avons pu récolter 98 formulaires dont 10 qui n'ont pas été retenus faute de données manquantes sur le critère de jugement principal.

Tout d'abord, on va établir le profil de la population, nous avons comparé le pourcentage de différents paramètres entre la population étant sous BHD et sous méthadone. Ces différents paramètres concernent dans un premier temps les caractéristiques des patients en fonction de l'âge, du sexe, du niveau d'étude, du statut marital et enfin de leur type de logement ainsi que de la rencontre de possibles problèmes financiers.

Dans un second temps, toujours en comparant les deux types de population, nous avons étudié les différents paramètres qui ont pu influencer la satisfaction du patient. Cela va des conseils associés (effets indésirables, voie d'administration) aux services proposés et à l'agencement de la pharmacie.

9-16.1 Profil de la population

Cette partie va décrire les différents résultats obtenus concernant les informations générales à propos de la population de patients incluse puis de la population sous méthadone et BHD (Tableau III). Le sexe des personnes sondées est majoritairement masculin avec 79,6% (70) au total. Concernant la population sous méthadone 85,7% (30) sont des hommes contre 75,5% (40) pour la BHD. La formation de la population se répartie en majorité autour d'une formation de CAP ou BEP. On a un peu plus de personnes ayant cette formation dans la population de BHD que dans celle de méthadone. Au niveau des formations supérieures ou inférieures au BEP/CAP la répartition est uniforme. Parmi les patients inclus, 58,6% (51) sont célibataires. La répartition entre les deux populations (méthadone / BHD) est assez semblable. Concernant les revenus moyens, ils se concentrent principalement autour d'un salaire allant de 500€ à 1500€. Plus de la moitié des personnes sous méthadone gagnent moins de 1000€. Quant à la population sous BHD, 41,5% (22) touchent entre 1000€ et 1500€. Environ la moitié de la population déclare avoir rencontré des problèmes financiers (52,9% (45)). Ces problèmes financiers sont d'avantage rencontrés pour la population sous méthadone avec 60% (21) contre 48% (24) pour la population BHD.

La couverture sociale est rassemblée majoritairement autour d'une complémentaire santé avec 55,9% (49) ainsi que de la de la CMU avec 37,5% (33) de la population totale. Pour la population sous BHD, elle se compose de 60,4% (32) de personnes sous une mutuelle et de 32,1% (17) de personnes avec une CMU. Concernant la méthadone la population est d'avantage orientée vers une CMU avec 45,7% (16) alors que les personnes avec une mutuelle sont de 48,6% (17). Presque la totalité de la population totale vie en maison ou en appartement. Il ya quelques exceptions qui sont très mineures.

Caractéristiques		Total	Buprénorphine	Méthadone
Age moyen		37,7 ± 7,9	38,75 ± 8,6	36,1 ± 6,4
Sexe (Homme, %)		79,6% (70)	75,5% (40)	85,7 (30)
Niveau d'étude	Pas d'étude	6,8% (6)	5,7% (3)	8,6% (3)
	Brevet	10,2% (9)	9,4% (5)	11,4% (4)
	CAP/BEP	53,4 (47)	58,4% (31)	45,7% (16)
	BAC	17,1 (15)	17% (9)	17,1% (6)
	Étude supérieur	12,5% (11)	9,4% (5)	17,1% (6)
Statut marital	Célibataire	58,6% (51)	56,6% (30)	61,8% (21)
	En couple	41,4% (36)	43,4% (23)	38,2% (13)
Revenu mensuel moyen	<500€	18,2% (16)	15,1% (8)	22,9% (8)
	500-1000€	35,2 (31)	34% (18)	37,2% (13)
	1000-1500€	34,1% (30)	41,5% (22)	22,9% (8)
	>1500€	12,5% (11)	9,4% (5)	17,1% (6)
Couverture sociale	Pas de couverture	4,6% (4)	5,6% (3)	2,9% (1)
	CMU	37,5% (33)	32,1% (17)	45,7% (16)
	Couverture sociale sans mutuelle	2,3% (2)	1,9% (1)	2,9% (1)
	Couverture sociale avec mutuelle	55,7% (49)	60,4% (32)	48,6% (17)
Problèmes financiers		52,9% (45)	48,0% (24)	60,0% (21)
Type de logement	Appartement	95,5% (84)	96,2% (51)	94,2% (33)
	Foyer d'urgence	2,3% (2)	1,9% (1)	2,9% (1)
	Camion	1,1% (1)	0,0%	2,9% (1)
	Squat	0,0%	0,0%	0,0%
	SDF	1,1% (1)	1,9% (1)	0,0%
Durée moyenne de l'addiction à l'héroïne (années)		11,9 ± 0,9	11,8 ± 1,1	12,1 ± 1,4
Durée moyen de la prise en charge par TSO (années)		7,7 ± 5,6	7,2 ± 5,23	8,3 ± 6,0

Tableau II : Caractéristiques de la population incluse

On peut observer que la population BHD et méthadone se répartissent avec 60% de patients sous BHD et 40% de personnes sous méthadone (Tableau V).

		Buprénorphine	Méthadone
Répartition de la population		60% (54)	40% (35)
Traitements	BHD générique	31,4% (17)	
	SUBUTEX®	57,4% (31)	
	SUBOXONE®	11,1% (6)	
	Méthadone gélule		68,5% (24)
	Méthadone sirop		31,5% (11)
Dosage (mg/jour)		15,1±27,1	82,4±38,2
Nombre de prise par jour	1	52,8% (28)	80,0% (28)
	2	30,2% (16)	17,1% (6)
	3	17,0% (9)	2,9% (1)

Tableau III : Répartition des patients inclus en fonction de la buprénorphine et de la méthadone

9-26.2 Conseils et messages de préventions associés

Le tableau IV présente les résultats concernant les conseils dispensés par le pharmacien aux patients. Peu de conseils sont dispensés aux patients. Les conseils donnés concernant la voie d'administration sont les plus fréquents avec 56,8% des patients. Entre les deux populations le pharmacien donne plus d'informations sur la voie d'administration aux patients sous méthadone.

Pour les conseils associés suivants à savoir les conseils par rapport aux effets indésirables et les interactions médicamenteuses, la grande majorité de patients n'a pas reçu de conseils (effets indésirables: 20,5% et interactions médicamenteuses: 26,1%). La répartition entre les deux populations (méthadone et BHD) n'est pas la même. Les pharmaciens donnent plus de conseils associés sur les effets indésirables ($p=0.038$) et les interactions médicamenteuses (tendances, $p=0.056$) à la population de patients sous méthadone (31,4% et 37,1%, respectivement) par rapport aux patients sous BHD (13,2% et 18,9%, respectivement).

De plus, on peut voir que les conseils de prévention du pharmacien sur le risque infectieux, d'overdose, la persistance d'une consommation d'héroïne, la consommation de tabac, d'alcool et de benzodiazépine sont minoritaires.

Conseils et messages de prévention	Total	BHD	Méthadone	p-value
Voie d'administration	56,8% (50)	52,8% (28)	62,9% (22)	0.35
Effets indésirables	20,5% (18)	13,2% (7)	31,4% (11)	0.038
Interactions médicamenteuses	26,1% (23)	18,9% (10)	37,1% (13)	0.056
Risques infectieux	15,6% (10)	16,2% (6)	14,8% (4)	1.00
Risques d'overdoses	12,3% (9)	13,95% (6)	10% (3)	0.73
Persistance d'une consommation d'héroïne	12,7% (9)	12,2% (5)	13,3% (4)	1.00
Consommation de tabac	13,1% (11)	15,7% (8)	9,1% (3)	0.52
Consommation de benzodiazépines	19,7% (14)	23,8% (10)	13,8% (4)	0.37
Consommation d'alcool	12% (9)	15,9% (7)	6,45% (2)	0.29

Tableau IV : Conseils dispensés par le pharmacien (p-value, BHD vs méthadone)

De manière générale, il y a une différence de satisfaction assez marquée entre les personnes ayant reçu des conseils associés lors de la délivrance de leurs MSO. D'après les résultats du tableau V, la satisfaction générale tend à être plus élevée chez les patients ayant reçu des conseils associés au moment de la délivrance de leur MSO. Seuls les patients ayant reçu des conseils sur les interactions médicamenteuses présentent des scores de satisfaction significativement plus élevés que les patients n'en ayant pas reçu ($85,8 \pm 2$ vs $76,1 \pm 23,1$, $p=0,026$). Il est à noter que l'on observe une tendance à une meilleure satisfaction pour les patients ayant reçu des conseils liés à la voie d'administration ($82,9 \pm 15,7$ vs $75,5 \pm 25$, $p=0,09$).

Conseils et messages de prévention	OUI	NON	p-value
Voie d'administration	82,9±15,7	75,5±25,0	0,09
Effets indésirables	84,8±18,5	77,1±22,2	0,13
Interactions médicamenteuse	85,8±15,0	76,1±23,1	0,026
Prévention risque infectieux	87,9±12,1	74,2±23,6	0,13
Prévention risque d'overdose	88,3±11,2	76,9±22,9	0,23
Persistance d'une consommation d'héroïne	85,3±11,5	75,2±23,7	0,31
Consommation d'alcool	79,4±21,3	77,3±22,5	0,94
Consommation de tabac	82,2±20,3	77,4±22,1	0,52
Consommation de BZD	80,1±18,9	77±21,9	0,77

Tableau V : Scores de satisfaction des patients en fonction des conseils et messages de prévention du pharmacien

Le tableau VI présente les scores de satisfaction en fonction des services rendus par le pharmacien. Seul la présence d'un espace de confidentialité laisse apparaître une tendance à une meilleure satisfaction des patients (84,8±18,2 vs 74,9±25,0, p=0,07).

Services	OUI	NON	P-values
Reprise de matériels souillés	83,7±9,6	71,1±25,5	0,26
Dépannage en MSO	76,9±20,8	78,1±23,2	0,83
Espace de confidentialité	84,8±18,2	74,9±25,0	0,07

Tableau VI : Score de satisfaction en fonction des services rendus par le pharmacien

Les personnes ayant des problèmes financiers sont en général beaucoup moins satisfaites que celles n'en ayant pas eu dans les 6 derniers mois (74,57 vs 83,45, p=0,053).

Les scores moyens d'évaluation du pharmacien, par les patients pour l'accueil (accueillant et ouvert à la discussion), la compétence et le respect de la confidentialité sont de 75,5±22,0, 76,2±20,1 et 74,4±25,8, respectivement. Il est à noter que ces scores sont significativement et positivement corrélés aux scores de satisfaction des patients (coefficient de Spearman pour accueil : 0,69, compétence : 0,66 et respect de la confidentialité : 0,65 ; p<0.05).

Parmi les patients inclus, 95,5% (84) des patients affirment toujours prendre leur MSO dans la même pharmacie. A noter, qu'il n'y a pas de différence entre la buprénorphine (98,1%, 52) et la méthadone (91,4%, 32). Aussi, 72,7% (64) des patients affirment prendre leurs autres traitements médicamenteux dans la même pharmacie dispensant les MSO. De plus, le score de satisfaction de ces patients prenant tout leur traitement dans la même pharmacie est significativement plus élevé que les patients ne prenant pas tout leur traitement dans la même pharmacie (82,3±19,8 vs 67,1±24,0 ; p=0.004).

107 Discussion

Avant tout, un rappel sur le profil national des patients sous TSO est nécessaire. L'âge moyen de cette population est de 40,5 ans avec un ratio de 3 hommes pour une femme. L'héroïne est une drogue qui reste marginale, nous devrions retrouver ces données dans les résultats de l'étude (16) (5).

Tout d'abord, l'enquête nous montre que la tranche d'âge moyen des patients bénéficiant d'une TSO est de 37,7 ans en moyenne dans notre étude. Selon l'ODFT la moyenne est de 40,5 ans au niveau national. Cette différence peut s'expliquer au niveau des centres ciblés qui s'occupe d'une population plus jeune. Cependant la moyenne d'âge reste proche de la moyenne nationale. Près de 80% des patients sont des hommes ce qui reste cohérent du fait du ratio du ratio 3 hommes pour 1 femme. Le niveau d'étude se regroupe principalement au niveau BEP et CAP ainsi qu'au niveau brevet et sans études qui regroupe près de 70% des personnes sondées. Trente pourcent de ces personnes ont le bac ou un diplôme supérieur. Cela va de pair avec les revenus moyens qui pour 88% des cas ne dépasse pas les 1500€ avec 52% des personnes qui ont rencontrés des problèmes financiers. L'étude montre que ces personnes sont pour la plupart sédentaire avec plus de 95% de personnes vivants dans un appartement ou une maison. La répartition des traitements se fait avec 60% d'usager de BHD et 40% de méthadone.

Le profil type que l'on peut établir est celui d'une population sédentaire avec des revenus financiers moyens inférieur à 1500€. Les patients sous TSO sont de moins en moins marginalisés. Les TSO leurs ont permis de se réinsérer dans la vie active en ayant un logement et un emploi.

Concernant les MSO, il y a une répartition des patients sous BHD qui est de 60% et 40% de méthadone, ce qui est cohérent avec les données nationales. A propos de la BHD, il y a une majorité de patients sous SUBUTEX® (et buprénorphine générique) par rapport au SUBOXONE®. Cela pourrait s'expliquer en partie par le mésusage important dont la BHD fait l'objet avec une consommation par voie IV (30). La SUBOXONE® comme vu précédemment dans la partie 3 « Prise en charge des addictions aux opiacés en France » ne peut être injectée ce qui se présente comme une bonne alternative. Une étude rétrospective finlandaise (RC050175) réalisée sur 64 patients sous SUBOXONE® a montré que parmi ces 64 patients seulement 27 d'entre eux étaient restés sous SUBOXONE après 4 mois de suivi (31).- Dans la plupart des cas, les patients refusent le passage au SUBOXONE®. Leur habitude de s'injecter le produit pour « ressentir » l'effet est tellement forte que ces patients réaliseront des visites chez plusieurs médecins afin d'obtenir du SUBUTEX® ou bien son générique à la place du SUBOXONE®.

-Au niveau de la méthadone, le mésusage est beaucoup moins important. On peut voir qu'il y a une répartition de 2/3 et 1/3 de personnes sous la forme gélule et sirop nous montrant qu'il y a une tendance à introduire la forme gélule comme ce qui est ~~souhaité~~ recommandé par la HAS (16). Un mésusage semble être visible dans les deux populations avec le nombre de prises de méthadone et de BHD par jour. On peut voir que presque la moitié de la population sous BHD fractionne les prises en deux ou trois fois par jour. La population sous méthadone est aussi touchée mais plus minoritairement avec seulement 20% de mésusage. Néanmoins, ceci reste à démontrer est pourrait être aussi lié à un fractionnement des doses pour une meilleure couverture opioïdérique sur la journée pour contrôler le craving et le syndrome de sevrage.

Nous allons pouvoir passer maintenant aux conseils donnés par le pharmacien aux populations sous BHD et méthadone.

D'après les résultats le pharmacien donne peu de conseils. Concernant ceux sur la voie d'administration, on ~~a une répartition assez équilibrée avec~~ peut voir que 56,9% des patients ~~ayant ont~~ reçu des conseils ~~à ce sujet~~ la voie d'administration et sans différence entre les patients sous BHD et sous méthadone-là. En revanche, pour ceux sur les effets indésirables et les interactions médicamenteuses, respectivement, 79,6% et 73,9% des patients inclus n'en ont pas reçu. Une différence est visible entre la population sous BHD et méthadone avec 32% et 38% des personnes sous méthadone qui ont reçu ces conseils contre 13% et 19% pour celle

sous BHD. Cette différence entre les deux populations peut s'expliquer par le fait que la méthadone est une molécule plus dangereuse que la BHD avec plus d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses et de risques de surdosages.

Les patients dans l'ensemble affichent ~~un des~~ scores de satisfaction plus élevés ~~lors qu'ils reçoivent que s'ils n'avaient pas reçus~~ des conseils de la part du pharmacien, nous montrant que les conseils sont essentiels à la satisfaction du patient, et probablement à l'adhésion au traitement.

D'autres paramètres montrent que la satisfaction du patient dépend des services ou ~~bien~~ de l'agencement de la pharmacie. Les patients qui fréquentent une pharmacie pourvue d'un espace de confidentialité affichent un meilleur score de satisfaction. De même pour les pharmacies qui vendent des STERIBOX® et qui reprennent le matériel souillé, les patients sont plus satisfaits. On peut donc affirmer que les patients sont réceptifs à ces conseils et à ces services.

Les résultats concernant la fidélité des patients auprès de l'officine qui leur délivre leurs MSO montre que cette fidélité est en rapport avec le score de satisfaction. Plus le score est élevé plus il sera fidèle à son officine que ce soit pour aller chercher son MSO et ses autres traitements.

L'ensemble de ces résultats tendent à nous montrer que les patients sont réceptifs aux conseils donnés par le pharmacien, ~~ce qui paraît normal~~. De même pour les services que propose la pharmacie ainsi la confidentialité qui y règne, les patients sont sensibles à ces deux paramètres et voient ça comme un plus. ~~Au final ces résultats tendent à montrer que les patients avec un score de satisfaction élevé ont tendance à rester fidèle à une pharmacie pour leurs MSO ainsi que leurs autres traitements.~~

Malheureusement, on peut voir que les conseils sont rares de la part du pharmacien. Alors que ces conseils contribuent grandement à l'accompagnement thérapeutique du patient et à leur satisfaction.

Les conseils sont pourtant nombreux à pouvoir être donnés lors de la délivrance. La BHD et la méthadone sont des molécules particulières qui nécessitent certaines précautions. La BHD est le produit qui ~~rassemble 30% de mésusage~~ (5). Les patients se l'injectent pour retrouver cette sensation qu'ils avaient avec l'héroïne. Le pharmacien pourrait prévenir des problèmes qui peuvent arriver avec ce mésusage comme l'apparition de lymphœdème, la

Commenté [DB1]: ref ?

transmission de maladie infectieuse ou le risque d'inefficacité de la BHD en cas de consommation concomitante d'héroïne.

Le pharmacien est avant tout le spécialiste du médicament, son devoir lors de la délivrance est d'accompagner le patient tout en le conseillant sur les différents risques associés à la prise de MSO ~~qui est un médicament~~.

L'addiction est une maladie à part entière. Le devoir du pharmacien est d'accompagner et d'aider ces patients. Souvent, le pharmacien a une mauvaise image de cette population de malade. C'est une population de malades dépendants au départ à une substance qu'est l'héroïne qui a été substituée par de la méthadone ou de la BHD. Le patient passe de l'achat d'héroïne dans la rue à un MSO prescrit par un médecin et dispensé par un pharmacien. Souvent ce que les patients ont du mal à comprendre c'est le cadre réglementaire auquel le pharmacien est contraint. Un refus d'avancer le médicament engendre souvent une agressivité palpable. Ajouté au fait que certains patients marginalisés vivant dans des conditions d'hygiène précaires, arrivant parfois alcoolisés, agressifs, donne une mauvaise image de cette population sous ~~TSO-MSO~~ au pharmacien et à la population dans sa globalité. Cela n'incite peut-être pas le pharmacien à faire d'efforts.

A travers cette étude nous avons pu voir que grâce aux MSO, la population est de plus en plus insérée, avec des revenus fixes, un logement, une situation amoureuse, des mutuelles. On est loin de l'idée que se font les français (4) de cette population. Les MSO ont permis d'améliorer leurs conditions de vie.

Néanmoins, les MSO disponibles en France malgré leurs efficacités subissent un mésusage important. La BHD est principalement concernée par rapport à la méthadone. Depuis 2004, l'objectif de la HAS est de démocratiser cette dernière en la sortant des prescriptions initialement hospitalières (16) et ainsi autoriser sa prescription par les médecins généralistes. L'observance étant bien meilleur avec la méthadone, cette mesure pourrait contribuer à une meilleure prise en charge du patient. L'étude- Methaville (32) a pu montrer que les médecins généralistes primo-prescripteurs de méthadone obtiennent un taux d'abstinence égal voire meilleur que les centres spécialisés.-(33). Dans l'idéal, une initialisation à la méthadone pourrait être faite dans un premier temps puis un relais serait fait avec la BHD une fois que le patient serait stabilisé. Ce relais permettrait d'effacer chez le patient le craving qui l'incite à s'injecter la buprénorphine et ainsi limiter les complications de santé ainsi que les risques infectieux qui vont avec. Le pharmacien pourrait être un acteur

principal dans cette démocratisation de la méthadone avec un accompagnement adéquat (34).

Bien que le nombre de patients inclus soit limité~~s~~, notre étude a montré que les patients sous MSO sont réceptifs aux conseils et aux services que le pharmacien propose. La satisfaction est corrélée avec ces paramètres, plus les conseils et services sont nombreux, plus le patient tend à être satisfait. Il n'appartient qu'au pharmacien de les donner. Mais comme vu précédemment, le pharmacien doit se remettre en question et d'avantage voir les patients sous MSO comme des vrais malades patients et non comme des toxicomanes. Les MSO sont des traitements médicamenteux comme les autres, ces patients sont aussi des patients comme les autres.

Doyen de Pharmacie

Pr Brigitte Vennat

Président du jury

David Balaysac

118 Bibliographie

1. afssaps. Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage [Internet]. 2011 sept. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8439b6cbb654338f7dcd945b2d1f070e.pdf
2. Lee S, Godwin OP, Kim K, Lee E. Predictive Factors of Patient Satisfaction with Pharmacy Services in South Korea: A Cross-Sectional Study of National Level Data. Lam WWT, éditeur. PLOS ONE. 5 nov 2015;10(11):e0142269.
3. Palombi LC, Nelson L, Fierke KK, Bastianelli K. Pilot study of patient perception of pharmacists as care providers based on health screening encounters with student pharmacists. Journal of the American Pharmacists Association. nov 2015;55(6):626-33.
4. Tovar M-L, Le Nezet O, Bastianic T. Perceptions et opinions des Français sur les drogues. oct 2013; Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/perceptions-opinions-francais-sur-drogues-tendances-88-octobre-2013/>
5. AESP. Référentiel de Psychiatrie et Addictologie 2ème édition révisée. 2018.
6. OMS. Prise en charge de l'abus de substances psychoactives [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé. 2019. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/
7. Mainardi V. Une Histoire Stupéfiante – Partie 1 : l'opium dans l'Antiquité [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.atelierantalgie.com/blog/2017/03/16/une-histoire-stupefiante-partie-1-lopium-dans-lantiquite/>
8. Dr Olivier PERUS. Pharmacologie des morphiniques. 2013; Disponible sur: https://extranet.chu-nice.fr/prod-iaade/uploads/Prod_lade/smartsection/1044_UE_2.4_Morphiniques_2013.pdf
9. Chevalier P, Smulders M, Chavoshi S, Sostek M, LoCasale R. A description of clinical characteristics and treatment patterns observed within prescribed opioid users in Germany and the UK. Pain Management. juill 2014;4(4):267-76.
10. Fabienne Pourchon. Histoire de l'héroïne [Internet]. Autosupport Des Usagers de Drogues. 2013. Disponible sur: <http://www.asud.org/2013/01/23/histoire-5/>
11. Feliu C, Fouley A, Millart H, Gozalo C, Marty H, Djerada Z. Clinical and analytical toxicology of opiate, cocaine and amphetamine. Annales de Biologie Clinique. 2015;2;(1):54-69.
12. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Profil de

l'héroïne [Internet]. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). 2011. Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/heroin/fr>

13. Devroey M. Héroïne [Internet]. Info Drogue Belgique. 2019 [cité 12 mars 2019]. Disponible sur: infordrogues.be/informations/heroine

14. Demarti C. Prenoxad, premier kit de naloxone bientôt en pharmacie [Internet]. Le quotidien du pharmacien. 2019. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/04/02/prenoxad-premier-kit-de-naloxone-bientot-en-pharmacie_277572

15. Règles de prescription, de délivrance et de prise en charge des médicaments stupéfiants et des médicaments soumis en partie à la réglementation des stupéfiants. 2019; Disponible sur: amelie.fr

16. Drogues et addictions, données essentielles. OFDT; 2019 p. 200.

17. Brisacier A-C, Collin C. Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés [Internet]. OFDT; 2013 nov. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-d-etudes/rapports-detudes-ofdt-parus-en-2013/donnees-recentes-relatives-aux-traitements-de-substitution-aux-opiaces-novembre-2013/>

18. ANSM. SUBUTEX 0,4 mg, comprimé sublingual - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS. 2018. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63025935&type=doc=R>

19. Buprénorphine [Internet]. Wikipédia. 2019. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Buprénorphine>

20. VIDAL. MÉDICAMENTS CONTENANT LA SUBSTANCE ACTIVE SEULE [Internet]. VIDAL. 2019. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/liste/type:mono/id:6272/>

21. HAS. SUBOXONE, (buprénorphine/naloxone), traitement de la dépendance aux opioïdes. [Internet]. HAS. 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2030404/fr/suboxone-buprenorphine/naloxone-traitement-de-la-dependance-aux-opioides

22. Ordre national des pharmaciens. Médicaments stupéfiants et assimilés [Internet]. Meddispar. 2015. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-delivrance>

23. Bicide. Et si on parlait positif ?? (parcours de soins, assos, pharma, etc...) [Internet]. <https://www.psychoactif.org>. 2014. Disponible sur:

<https://www.psychoactif.org/forum/t10355-p2-parlait-positif-parcours-soins-assos-pharma-etc.html>

24. ANSM. METHADONE AP-HP 20 mg, gélule - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS. 2018. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63009443&typedoc=R>

25. Méthadone [Internet]. Wikipédia. 2019. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Méthadone>

26. Schaeffer Thomas. Fiches pratiques pour la délivrance des moyens de substitution à la toxicomanie en officine [Internet]. 2012. Disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2012_Besancon_Schaeffer_Muyard_TraitementsSubstitutifs/res/Schaeffer_Muyard_Besancon_papier.pdf

27. Ordre national des pharmaciens. METHADONE AP-HP 10mg/7,5ml SIROP B/1 [Internet]. Meddispar. 2015. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/METHADONE-AP-HP-10-B-1/\(type\)/letter/\(value\)/M/\(cip\)/3400933894351](http://www.meddispar.fr/Medicaments/METHADONE-AP-HP-10-B-1/(type)/letter/(value)/M/(cip)/3400933894351)

28. Chappart P, Couteron J-P. Codéine et tramadol, l'héroïne de M. et Mme Tout le Monde. Le Monde [Internet]. 17 déc 2013; Disponible sur: <http://drogues.blog.lemonde.fr/2013/12/17/codeine-et-tramadol-lheroine-de-mr-et-mme-tout-le-monde/>

29. Feise JR. Do multiple outcome measures require p-value adjustment? [Internet]. 2002. Disponible sur: <https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-2-8>

30. W.Serra , R.Aladenise , P.Binder , N.Jaafari. Demande de Subutex : problème de més usage ou préjugés vis-à-vis des génériques ? Intérêt de l'évaluation de l'insight. [Internet]. CONGRÈS INTERNATIONAL D'ADDICTOLOGIE DE L'ALBATROS. 2019. Disponible sur: http://www.congresalbatros.org/sites/default/files/2018-06/SERRA%20Wilfried_2.pdf

31. HAS. AVIS DE LA COMMISSION SUBOXONE [Internet]. 2008. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5344_suboxone_.pdf

32. Carrieri PM, Michel L, Lions C, Cohen J, Vray M, Mora M, et al. Methadone Induction in Primary Care for Opioid Dependence: A Pragmatic Randomized Trial (ANRS Methaville). Mendelson JE, éditeur. PLoS ONE. 13 nov 2014;9(11):e112328.

33. Coulomb D. Traitement par la méthadone : les généralistes font aussi bien que les centres spécialisés [Internet]. Le quotidien du médecin. 2014. Disponible sur: https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2014/11/18/traitement-par-la-methadone-les-generalistes-font-aussi-bien-que-les-centres-specialises_710071

34. Coulomb D. Les Ordres des médecins et des pharmaciens souhaitent ouvrir la primoprescription de méthadone en ville [Internet]. Quotidien du médecin. 2017. Disponible sur: https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2017/12/15/les-ordres-des-medecins-et-des-pharmaciens-souhaitent-ouvrir-la-primoprescription-de-methadone-en-ville_853478

Liste des annexes

Annexe 1 : Fiche d'information et recueil de la preuve de non-opposition

Annexe 2 : Questionnaire

Annexe 1 : Fiche d'information et recueil de la preuve de non-opposition

Madame, Monsieur,

Le CHU de Clermont-Ferrand et le laboratoire de Toxicologie de la Faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand réalisent une enquête sur la satisfaction des patients, recevant un traitement de substitution aux opiacés en pharmacie de ville, de leur relation avec le pharmacien.

Cette étude est complètement anonyme et a reçu une approbation par un comité d'éthique (CPP sud est 6 en date 04/05/2017).

La réponse au questionnaire se fait en ligne sur le lien suivant : (<https://redcap.chu-clermontferrand.fr/surveys/?s=AXEMEX3XKE>) ou sur papier.

La durée de la réponse est au maximum de **10 min**.

Les informations recueillies feront l'objet d'un traitement informatique dans le respect de la législation en vigueur. Elles seront analysées de façon anonyme et confidentielle. Seuls l'équipe médicale de recherche et le responsable de l'étude auront accès à ces informations.

Nous vous remercions vivement pour votre coopération et pour le temps que vous accorderez à cette enquête qui, nous espérons, contribuera à améliorer la prise en charge en pharmacie de ville des patients recevant un traitement de substitution aux opiacés.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de notre respectueuse considération.

Annexe 2 : Questionnaire



Madame, Monsieur,

Le CHU de Clermont-Ferrand et la Faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand réalisent une enquête auprès des patients recevant un traitement de substitution aux opiacés dispensé en pharmacie de ville, sur la satisfaction de leur relation avec le pharmacien.

Cette étude est complètement anonyme et a reçu une approbation par un comité d'éthique (CPP sud est 6 en date 04/09/2017).

La durée de la réponse au questionnaire est d'au maximum 10 min.

Ce questionnaire anonyme abordera notamment les éléments suivants :

- Satisfaction de votre relation avec votre pharmacien de ville,
- Qualité des informations dispensées (selon vous) par votre pharmacien,
- Vos traitements actuels,
- Vos caractéristiques.

Les informations recueillies feront l'objet d'un traitement informatique dans le respect de la législation en vigueur. Elles seront analysées de façon anonyme et confidentielle. Seuls l'équipe médicale de recherche et le responsable de l'étude auront accès à ces informations.

Vous êtes totalement libres d'accepter ou de refuser de participer à cette enquête et votre décision n'aura aucune conséquence sur une prise en charge actuelle ou future par votre établissement de soin.

Pour tout renseignement contacter :

David BALAYSSAC
Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, CHU Clermont-Ferrand
58, rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand
Tel : 04 73 751 028
dbalayssac@chu-clermontferrand.fr

Passez à la page suivante S.V.P.

1. Satisfaction de la pharmacie de ville (officine)

Lors de la dispensation de vos médicaments de substitution aux opiaces en pharmacie de ville, êtes-vous satisfait par votre prise en charge par le pharmacien ?

Pas du tout satisfait  Très satisfait
(mettre une marque sur l'échelle selon votre perception)

2. Conseils en pharmacie de ville (officine)

Est-ce que votre pharmacien vous a déjà donné des conseils relatifs à vos traitements de substitution :

Sur la voie d'administration ?

Oui Non

Sur la gestion des effets indésirables ?

Oui Non

Sur de possibles interactions médicamenteuses ?

Oui Non

Est-ce que votre pharmacien vous a déjà donné des conseils relatifs à vos habitudes de consommation :

Pour prévenir le risque infectieux (sniff, injection...) ?

Oui Non Non concerné(e)

Pour prévenir le risque d'overdose (héroïne, médicaments de substitution ou autres) ?

Oui Non Non concerné(s)

Sur la persistance d'une consommation d'héroïne associée au traitement ?

Oui Non Non concerné(e)

Sur votre consommation d'alcool ?

Oui Non Non concerné(e)

Sur votre consommation de cigarettes ?

Oui Non Non concerné(e)

Sur votre consommation de benzodiazépines (médicaments anxiolytiques, sédatifs) ?

Oui Non Non concerné(e)

4. Services en pharmacie de ville (officine)

Avez-vous déjà acheté du matériel stérile (Stéribox, Kit+, seringues) en pharmacie ?

Oui Non Non concerné(e)

Si oui, était-ce dans la même pharmacie qui vous délivre votre médicament de substitution ?

Oui Non Non concerné(e)

Est-ce que votre pharmacien reprend votre matériel souillé et vos déchets liés à l'injection de drogues ou de votre traitement ?

Oui Non Non concerné(e)

Lui avez-vous déjà demandé de le reprendre ?

Oui Non Non concerné(e)

Est-ce que votre pharmacien vous a déjà dépanné en médicaments de substitution ?

Oui Non Non concerné(e)

5. Comment décririez-vous le personnel de la pharmacie d'officine ?

Accueillant et ouvert à la discussion

Pas du tout satisfait  Très satisfait

(mettre une marque sur l'échelle selon votre perception)

Compétent

Pas du tout satisfait  Très satisfait

(mettre une marque sur l'échelle selon votre perception)

Respecte votre confidentialité

Pas du tout satisfait  Très satisfait

(mettre une marque sur l'échelle selon votre perception)

6. Vos traitements de substitution aujourd'hui

Quel est votre traitement actuel ?

- Buprénorphine générique
- Subutex®
- Suboxone®
- Méthadone sirop
- Méthadone gélule
- Skénan®

Quelle est la posologie journalière de votre traitement ?

_____ mg

Combien de prises par jour prenez-vous ?

- 1 prise par jour
- 2 prises par jour
- 3 prises ou plus par jour

Quel est votre principal mode d'administration ?

- Sublinguale (laisser fondre sous la langue)
- Intranasale (sniff)
- Injection (shoot)
- Oral (avalé)

Autre (précisez) :(plusieurs réponses possibles)

Allez-vous chercher votre traitement de substitution tout le temps dans la même pharmacie ?

- Oui
- Non

Si oui, pourquoi :

- Disponibilité du traitement
- Facilité d'accès
- Bonne relation avec l'équipe de pharmaciens
- Seule pharmacie disponible
- Autre

Si autre raison, expliquer : _____

Si non, pourquoi ?

- Mauvaise disponibilité des traitements
- Difficulté d'accès
- Mauvaise relation avec l'équipe de pharmaciens
- Autre

Si autre raison, expliquer : _____

Si non, combien de pharmacies différentes avez-vous fréquenté au cours des 6 derniers mois, pour votre traitement de substitution ?

_____ pharmacies

Existe-t-il un espace de confidentialité dans la pharmacie où vous allez ?

Oui Non Ne sais pas

Allez-vous chercher votre traitement de substitution dans la même pharmacie que vos autres traitements ?

Oui Non Non concerné(e)

Au cours des 6 derniers mois, combien de médecins différents avez-vous consulté pour la prescription de votre traitement de substitution ?

_____ médecins

7. Caractéristiques et histoire personnelles

Genre : Femme Homme Transgenre

Age : _____ (années)

Niveau d'étude atteint :

- Pas d'étude
- Brevet
- BEP/CAP
- Baccalauréat
- Diplôme d'études supérieures (BTS, DUT, licence...)

Situation : Célibataire En couple

Si vous êtes en couple, vivez-vous avec une personne bénéficiant elle-même d'un traitement de substitution ?

Oui Non

Si oui, le traitement est-il délivré à la même pharmacie que pour vous ?

Oui Non

Votre niveau de revenu mensuel moyen :

- Moins de 500 €/mois
- 500 - 1 000 €/mois
- 1 000 - 1 500 €/mois
- Plus de 1 500 €/mois

Votre couverture sociale :

- Pas de couverture sociale
- CMU
- Couverture sociale sans mutuelle complémentaire privée
- Couverture sociale avec mutuelle complémentaire privée

Résumé :

~~Aujourd'hui~~ En France 180 000 personnes sont sous ~~traitement médicaments~~ substitutifs aux opiacés (MSO). Le pharmacien est ~~acteur de cette prise en charge~~ acteur de cette prise en charge en délivrant les médicaments qui l'accompagnent. ~~Mais c~~ Ces anciens toxicomanes ~~ont véhiculent~~ ont véhiculent une mauvaise image auprès de la population ~~et~~ et le pharmacien ~~en tant que pro~~ en tant que pro ~~qui est un~~ qui est un ~~professionnel~~ professionnel de santé se doit d'être impartial ~~dans son activité~~ dans son activité. ~~Dans cette étude, il a pu être mis en évidence~~ Dans cette étude, il a pu être mis en évidence ~~a pu voir que ce dernier que le pharmacien~~ a pu voir que ce dernier que le pharmacien ~~, du point de vue du patient sous traitement substitutif, ne réalise~~ , du point de vue du patient sous traitement substitutif, ne réalise ~~seulement~~ seulement ~~effectue la dispensation des MSO la délivrance~~ effectue la dispensation des MSO la délivrance sans réellement délivrer de conseils ~~associés~~ associés ~~et de message de prévention~~ et de message de prévention, qui sont pourtant nombreux à pouvoir être donnés. Ce manque d'informations ~~se ressent chez le patient~~ se ressent chez le patient, affectant ~~la~~ la satisfaction ~~des patients au regard de~~ des patients au regard de ~~l'activité de~~ l'activité de ~~auprès du~~ auprès du pharmacien. Le pharmacien ~~d'officine~~ d'officine doit ~~améliorer la prise en charge de~~ améliorer la prise en charge de ~~se remettre en question afin d'accueillir~~ se remettre en question afin d'accueillir cette population ~~de patient dans leur officine~~ de patient dans leur officine comme n'importe quel autre patient.

Mots-clés :

- Traitement de substitution aux opioïdes
- Buprénorphine
- Pharmacie d'officine
- Accompagnement de soin
- Méthadone
- Satisfaction
- Conseils
- Mésusage