



HAL
open science

Les traitements de substitution aux opiacés : rôle et perception du pharmacien

Eve Gudarzinejad

► **To cite this version:**

Eve Gudarzinejad. Les traitements de substitution aux opiacés : rôle et perception du pharmacien. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04023616

HAL Id: dumas-04023616

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04023616>

Submitted on 10 Mar 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



UFR de Pharmacie

Année 2022

N°

**THESE D'EXERCICE
POUR LE
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Présentée et soutenue publiquement le
20/06/2022**

Par Eve Gudarzinejad

**Les traitements de substitution aux opiacés :
rôle et perception du pharmacien**

JURY

Président du Jury : Michel Brazier, Professeur émérite de l'Université de Picardie Jules Verne

Directeur de thèse : Michel Brazier, Professeur émérite de l'Université de Picardie Jules Verne

Membres du jury : Eric Housieaux, Professeur émérite de l'Université de Picardie Jules Verne

Massiva Djafour, Pharmacien

Claire Jeannin, Pharmacien

Remerciements :

A mon président et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Michel Brazier,

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury, pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour votre implication tout au long de ce travail, pour vos conseils, votre disponibilité et votre réactivité, pour la confiance que vous m'avez accordée.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Eric Housieaux,

Je vous remercie pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et pour vos conseils.

Recevez mes très sincères remerciements.

A Madame Claire Jeannin, Pharmacien titulaire

Je vous remercie pour votre présence au sein de mon jury, pour votre soutien tout au long de mes études, pour votre gentillesse et votre bienveillance. Une pensée également à votre associée Madame Caroline Meunier qui a été tout aussi impliquée au cours de mes études.

Merci à vous d'être présente à mes côtés pour clôturer mes études.

Je vous suis très reconnaissante.

A Madame Massiva Djafour, Pharmacien Adjoint

Je te remercie pour tous les conseils, pour l'aide et pour le soutien que tu m'as apporté tout au long de cette thèse mais également tout au long de mes études.

Pour toutes ces journées passées en amphithéâtre, pour toutes ces innombrables soirées, pour tous ces fous rires, pour cette complicité, ce plein d'énergie qui font de toi une personne remplie d'amour.

C'était une évidence de finir ce chapitre avec toi.

A mes parents,

Ma très chère Maman, merci pour m'avoir soutenu tout au long de mes études, pour toujours croire en moi et pour m'apporter toute cette tendresse et cet amour au quotidien.

Cher Papa, merci pour m'avoir inculqué la rigueur du travail, pour m'avoir transmis ta passion pour « la blouse blanche », pour m'avoir soutenu pendant toutes ces années. Merci à vous pour avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui, je vous aime très fort.

A mes amis,

« Les amis sont des anges silencieux, qui nous remettent sur nos pieds quand nos ailes ne savent plus comment voler », Victor Hugo.

Vous qui avez toujours été présents dans les bons moments mais aussi dans les moments plus compliqués, merci infiniment, je vous aime.

Vanina, ma zazou, à notre belle amitié depuis plus de treize ans.

Massiva, nos chemins se sont croisés en 2^{ème} année de pharmacie et ne se sont plus jamais quittés.

Adeline et Nicolas, mes grand-frère et grande-sœur de cœur.

Agathe et Alexandre, à notre colocation à temps partiel.

Jean-Christophe et Audrey, mes coachs à cheval, mes amis à pied.

Florian, à nos aventures en tout temps.

Yasmine, notre première année de médecine nous a lié.

Johanna, la plus belge des Françaises.

Mathilde, Eric, Annaëlle, Emerence, Morgan, Anaïs, Armony, Pierre et à tous ceux que je n'ai pas cités qui sont chers à mon cœur.

A Alexis,

Merci d'avoir partagé cette dernière année à me soutenir, direction notre futur à deux.

A ma belle-famille,

Merci à vous pour tout votre soutien, vos belles marques d'attention et votre gentillesse à mon égard.

Table des matières

Remerciements :.....	1
Table des matières	3
Liste des figures.....	5
Liste des abréviations	6
Introduction	8
Partie 1 : Les addictions aux opioïdes et leur prise en charge pharmacologique	10
1. Addiction et dépendance	10
2. Les mécanismes de l'addiction.....	11
2.1. Généralités	11
2.2. Le circuit Dopaminergique : "le circuit de la récompense"	11
2.3. La dopamine.....	12
3. Les Traitements Substitutifs aux Opiacés	13
4. Données épidémiologiques	14
5. Les enjeux des TSO :.....	16
6. Historique des TSO	17
7. Présentation des médicaments commercialisées.....	18
7.1. Aspects généraux de la législation des stupéfiants à l'officine en France 18	
7.2. Présentation des médicaments utilisées en France :.....	19
7.3. Antidote aux opioïdes et associations :	24
Partie 2 : Evaluation des pratiques de dispensation des traitements substitutifs aux opiacés à l'officine	27
1. Matériels et méthodes	27
1.1. Le questionnaire :	27
1.2. Constitution de l'échantillon des pharmaciens :	28
2. Résultats	28
2.1. Caractéristiques socio-démographiques	28
2.2. Pratiques officinales pour la dispensation des MSO.....	29
2.3. Etat des lieux des connaissances relatives aux MSO	31
2.4. Comparaison et mise en relation des paramètres précédents.....	32

Partie 3 : Discussion.....	38
Conclusion	46
Références bibliographiques :.....	47
Annexes.....	51

Liste des figures

Figure 1 : Circuit de la récompense (5)	12
Figure 2 : Formule chimique de la dopamine	12
Figure 3: Répartition des ventes de MSO en France (L'échelle de la carte a pour unité des Dose Journalière/ 10 000 habitants).	15
Figure 4 : Formule chimique de la méthadone	19
Figure 5: Formule chimique de la buprénorphine	22
Figure 6 : Photographie des pieds et des mains d'un patient souffrant d'un syndrome de Popeye. (25).....	25
Figure 7 : Répartition de l'environnement démographique dans lequel se trouve les pharmaciens appartenant à l'étude	29
Figure 8 : Répartition du temps passé à la dispensation des MSO par les pharmaciens appartenant à l'étude	30
Figure 9 : Répartition de la dispensation des TSO estimée par les pharmaciens ayant participé à l'étude.....	30
Figure 10 : Répartition de l'échelle de méfiance des pharmaciens à l'égard des patients ayant une prescription pour un MSO	31
Figure 11 : Histogramme en pourcentage du nombre de délivrance d'ordonnance par pharmacien en fonction de l'environnement près duquel se trouve l'officine.....	32
Figure 12 : Histogramme en pourcentage de l'échelle de méfiance des pharmaciens à l'égard des patients ayant une prescription de MSO en fonction de la catégorie d'âge des pharmaciens ayant répondu à l'étude.....	33
Figure 13 : Histogramme en pourcentage de l'échelle de méfiance des pharmaciens à l'égard des patients ayant une prescription de MSO en fonction du genre des pharmaciens ayant répondu à l'étude.	34
Figure 14 : Histogramme en pourcentage du nombre de médicaments délivrés dans chaque environnement démographique	34
Figure 15 : Histogrammes groupés des trois réponses « oui » aux questions n°12, n°13 et n°14 sur la connaissance de l'antidote aux MSO, par catégorie d'âge des pharmaciens.....	35
Figure 16 : Barres groupées des pharmaciens possédant une seringue de naloxone prête à l'emploi dans leur officine en fonction de leur département	37

Liste des abréviations

ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATV :	Aire Tegmentale Ventrale
BHD :	Buprénorphine Haut Dosage
CAARUD :	Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour Usagers de Drogues
CEIP-A :	Centre d'Etude et d'Information en Pharmacovigilance et en Addictologie
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CSAPA :	Centre de Soins, d'Accompagnement et de prévention en Addictologie
CSP :	Code de la Santé Publique
DDASS :	Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales
DSM :	Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders
HAS :	Haute Autorité de Santé
IFRI :	Institut Français des Relations Internationales
ILS :	Infraction à la Législation des Stupéfiants
IV :	Intraveineuse
MSO :	Médicament de Substitution aux Opiacés
NIDA :	National Institute of Drug Abuse
OFDT :	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OFMA :	Observatoire Français des Médicaments Antalgiques
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé

TSO : Traitement Substitutif aux Opiacés

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

Commercialisés en France depuis 1996, les traitements substitutifs aux opiacés (TSO) ont été mis sur le marché pour apporter une réponse aux stratégies de prise en charge médicale, psychologique et sociale des personnes dépendantes aux opiacés. Initialement prescrits pour la dépendance à l'héroïne, ces traitements sont désormais utilisés pour répondre aux dépendances aux antidouleurs opiacés ainsi qu'aux différentes dépendances à tout type d'opioïdes.

Le pharmacien a un rôle central dans la prise en charge des patients sous TSO. En effet, il est le professionnel qui est le plus souvent au contact du patient, notamment lors de la première année de l'instauration du traitement. De plus, c'est le professionnel le plus accessible avec un maillage territorial de plus de 20 000 pharmacies en France, un accès sans rendez-vous et des plages horaires très larges.

L'addiction fait régulièrement la une des journaux. Dernièrement la mise en place de salle de shoot ou encore la crise des opiacés aux Etats-Unis et les mésusages du Tramadol en France sont des sujets de sociétés. Ces sujets font parfois polémiques car ils font échos à la fois aux mœurs et au domaine de la santé. Entre préjugés et vérité, il est parfois difficile de faire le tri. Même chez les professionnels de santé, devant faire preuve de neutralité, il est parfois possible que ces sujets fassent polémiques. Etant en première ligne face aux patients, les pharmaciens d'officines sont parfois confrontés à des situations conflictuelles.

Etant au fait des polémiques citées précédemment, j'ai voulu, avec un regard se voulant neutre car n'étant pas directement confrontée au quotidien de l'officine, me pencher sur la perception des pharmaciens sur ce qui entoure les TSO. Ainsi j'ai souhaité mener une enquête afin de mieux comprendre l'origine des difficultés dans le quotidien des officinaux délivrant des TSO.

Après avoir mis en évidence certains points soulevés par cette enquête, j'ai souhaité mener une réflexion sur les solutions éventuelles à apporter aux difficultés rencontrées quotidiennement par les pharmaciens d'officine dans le cadre de la délivrance des TSO.

Cette thèse se compose de trois parties : la première étant une revue de la littérature à propos des notions abordées sur l'addiction, la dépendance et leur mécanisme, suivi d'un rappel sur les Traitements Substitutifs aux Opiacés en abordant les aspects historiques, les médicaments utilisés et leurs prescriptions.

Dans une seconde partie, nous présenterons les objectifs de notre étude et la méthodologie pour atteindre ces objectifs.

Enfin, dans la troisième partie, les résultats de l'enquête seront exposés puis analysés afin d'aboutir sur une discussion.

Partie 1 : Les addictions aux opioïdes et leur prise en charge pharmacologique

1. Addiction et dépendance

L'addiction est définie par l'Institut Nord-Américain des drogues, le National Institute of Drug Abuse (NIDA), de la manière suivante :

“L'addiction est une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsif de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives”. (1)

Les critères de diagnostic de l'addiction sont décrits dans le Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders, appelé en français Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux (DSM 5). (Annexe I). On y décrit une perte de contrôle de soi, l'envie de consommer étant puissante et compulsive, on parle également de “craving”. Cette consommation interfère avec les activités professionnelles ou les activités scolaires chez les sujets les plus jeunes, elle est poursuivie malgré les troubles qu'elle engendre.

Dans le langage courant, addiction et dépendance sont parfois considérées comme synonymes. Le DSM 5 les distingue toutefois et définit la dépendance comme *“une tolérance accrue, une consommation compulsive, une perte de contrôle et un usage continu malgré des problèmes physiques et psychologiques causés ou exacerbés par la substance”*.

Il existe différents types d'addiction, certaines à des substances légales comme le tabac ou l'alcool, d'autres concernent des substances illicites telles que la cocaïne, le cannabis ou encore l'héroïne. Certaines addictions sont aujourd'hui médicamenteuses et provoquées par un usage inapproprié de médicaments sur ordonnance. Le Tramadol et d'autres antalgiques opioïdes sont aujourd'hui largement prescrits dans le traitement de la douleur, ils peuvent conduire à des conduites addictives.

Les addictions ne sont pas uniquement concernées par les substances pharmacologiques, elles sont également d'ordre comportemental, c'est notamment le

cas des addictions aux jeux et en particulier les jeux « vidéo », qui étendent ainsi la définition de l'addiction donnée par le DSM 5. (2)

2. Les mécanismes de l'addiction

2.1. Généralités

La survenue d'une addiction repose sur trois composantes qui se rencontrent : l'individu, le produit et l'environnement.

Plusieurs facteurs sont en cause dans le risque individuel d'addiction, notamment l'âge, le sexe, l'humeur, la personnalité et la maturité cérébrale. Par exemple, un jeune homme exposé à l'alcool au début de sa puberté accentuera son risque individuel d'addiction comparativement à un jeune homme exposé à un âge plus avancé. La disparité neurobiologique contribue à une vulnérabilité des personnes face à l'addiction. En effet, les neurotransmetteurs ont une activité variable d'un individu à l'autre. En conséquence, un sujet présentera un risque d'addiction variable lorsque les systèmes dopaminergiques, cannabinoïdes et sérotoninergiques sont en jeu. On sait également qu'un gène impliqué dans la métabolisation et donc dans la disponibilité d'un neurotransmetteur, peut influencer les risques d'addiction ; c'est le cas par exemple de l'allèle A1 du gène du récepteur à la dopamine (DRD2) qui accentue les comportements impulsifs ainsi que la "recherche d'expériences". (3)

Concernant la nature du « produit », la variabilité de l'addiction dépend de la nature du produit. L'addiction au crack ou à la cocaïne se développe très rapidement tandis que l'addiction aux jeux ou l'alcool se développent beaucoup plus lentement.

A propos de l'environnement, il impacte tout autant le risque d'addiction. Le stress, le contexte social, les relations inter-individuelles et les troubles psychiques regroupent ce qu'on appelle "l'environnement". Grandir dans une famille de « fumeurs » augmente le risque d'être fumeur à l'adolescence et à l'âge adulte. (3)

2.2. Le circuit Dopaminergique : "le circuit de la récompense"

Tous les produits qui amènent à la dépendance impliquent une augmentation de la libération d'un neurotransmetteur, la dopamine.

L'aire tegmentale ventrale (ATV) est un groupe de neurones impliqués dans le circuit de la récompense. Lorsqu'une substance ou une activité va procurer du plaisir

à l'individu, l'ATV est informée de la satisfaction de l'organisme par le cortex cérébral. Le septum, l'amygdale, le cortex préfrontal et le noyau accumbens sont stimulés par l'ATV. Ces transmissions d'informations dans le cerveau sont le résultat de signaux électriques qui vont parcourir les neurones et favoriser la libération de dopamine. Lorsque le circuit de la récompense est activé, l'organisme va faire en sorte de retrouver rapidement cette sensation de plaisir ce qui implique une répétition fréquente de l'action. (4)

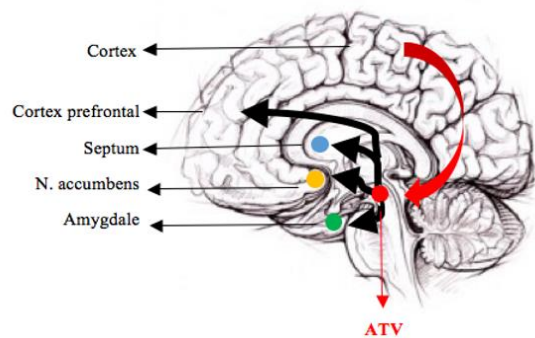


Schéma du circuit de récompense du cerveau

Figure 1 : Circuit de la récompense (5)

2.3. La dopamine

La dopamine est impliquée dans la satisfaction des besoins vitaux comme boire, manger, se reproduire, se défendre contre les prédateurs, dans le but de maintenir la survie de l'espèce et de l'individu. Pour favoriser ces comportements liés à nos besoins primaires, le circuit de la récompense s'est mis en place.

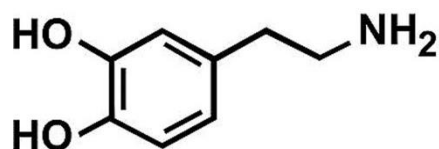


Figure 2 : Formule chimique de la dopamine

La dopamine tient le rôle de modulateur final de l'essentiel des sorties motrices ou psychiques. Lorsque le système dopaminergique dysfonctionne, on constate des troubles aussi bien moteurs que psychiques. C'est le cas par exemple au cours de certaines pathologies, notamment au cours de la maladie de Parkinson ou bien encore de la schizophrénie.

3. Les Traitements Substitutifs aux Opiacés

Les traitements substitutifs aux opiacés (TSO) ont été mis sur le marché pour apporter une réponse aux stratégies de prise en charge médicale, psychologique et sociale des personnes dépendantes aux opiacés. Les médicaments de substitution aux opiacés (MSO) font ainsi partie de ces stratégies. Ces médicaments (méthadone et buprénorphine à haute dose) sont des traitements prescrits initialement pour la dépendance à l'héroïne, plus récemment pour répondre aux dépendances aux antidouleurs opiacés ainsi qu'aux différentes dépendances à tout type d'opioïdes. (6)

Les Médicaments de Substitution aux Opiacés (MSO) ont une activité pharmacologique similaire à la substance addictive, le but étant de substituer les drogues incriminées dans l'addiction. Les TSO ne se limitent pas uniquement à la prescription des MSO mais correspondent à une prise en charge globale des patients, c'est-à-dire en associant un accompagnement médico-psycho-social. Cet accompagnement permet notamment d'aider les patients à trouver ou retrouver un projet de vie, mais aussi d'accéder à des soins de maladies associées, de faciliter si besoin la régularisation de droits sociaux ou encore de problèmes avec la justice. (7)

La finalité de la prise en charge est de permettre aux patients de retrouver une meilleure santé physique et mentale ainsi qu'une meilleure qualité de vie, notamment en modifiant leur consommation et leurs habitudes. L'abstinence complète des produits opiacés n'est pas le seul objectif des TSO, il peut s'agir aussi d'apporter une réponse à court terme, parfois dans l'urgence devant une souffrance physique à un état de manque douloureux. (8)

L'enjeu de la substitution est en particulier d'éviter le syndrome de sevrage.

La durée du traitement de substitution n'a pas de restriction car elle est adaptée à chaque situation clinique.

L'objectif à court terme de la prise en charge de la dépendance aux opiacés est basé sur la diminution voire l'arrêt de la consommation des opiacés illicites pour permettre une réduction des risques associés. A moyen terme, l'objectif est d'aboutir à une abstinence totale d'opiacés illicites. Enfin à long terme, l'abstinence de toute substance psychoactive illicite et de tout MSO, est l'aboutissement optimal de la prise en charge thérapeutique et psychologique des patients dépendants aux opiacés.

Les TSO ont permis l'accélération et la démocratisation de l'accès aux soins pour les addictions aux opiacés. Les patients ayant accès aux TSO sont passés en quelques décennies, d'une dizaine à approximativement 100.000 patients aujourd'hui. Cette stratégie a permis de réduire la mortalité, la morbidité et les dommages collatéraux de ce type d'addictions, tels que les problèmes psychiques et sociaux.

Malheureusement, l'introduction d'un TSO dans la prise en charge de ces patients comporte une limite majeure : le mésusage. A titre d'exemple, parmi les MSO actuellement utilisés, la buprénorphine est détournée afin d'être injectée ou « sniffée ». Elle est à ce titre le MSO qui pose le plus de problèmes en termes de mésusage. Quant à la méthadone, le surdosage mène au décès par dépression respiratoire, de même que l'association de la buprénorphine et des benzodiazépines.

4. Données épidémiologiques

Toutes addictions confondues, il y aurait plusieurs millions de Français confrontés à des problèmes d'addiction. Selon l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), 8% des Français ont une addiction à l'alcool, 27% au tabac, 7% des adolescents ont une addiction au cannabis, 1.6% des adultes consomment régulièrement de la cocaïne ou du crack.

On estime approximativement que 180.000 patients ont eu recours à un TSO en France en 2017. Ce chiffre prend en compte les personnes bénéficiant d'un TSO en ambulatoire, ceux qui ont une délivrance dans un centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), ceux qui sont hospitalisés ou incarcérés.

Plus des trois quarts des patients recevant un TSO remboursé sont des hommes et leur âge moyen est de 40,6 ans. On note que les personnes qui reçoivent une prescription de buprénorphine haut dosage (BHD) sont légèrement plus âgées que celles qui se voient prescrire de la méthadone. Quarante pour cent de ces patients possèdent une couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C).

En France, il existe une forte disparité des ventes de MSO sur le territoire français. La région Grand Est est la plus concernée, à l'inverse les Pays de la Loire ainsi que l'Île de France le sont moins. Le département de la Somme est fortement

concerné par la prescription des MSO, dans une région (les Hauts de France) qui l'est un peu moins.

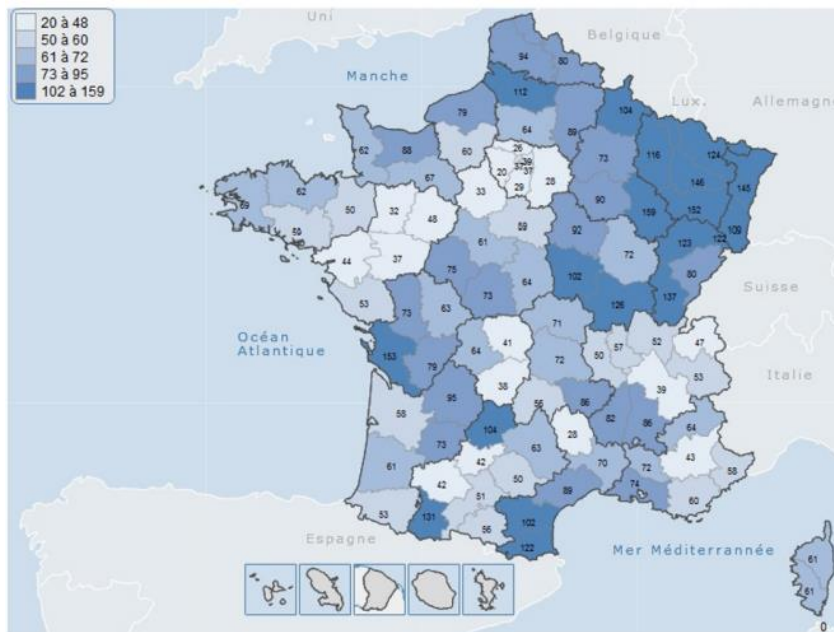


Figure 3: Répartition des ventes de MSO en France (L'échelle de la carte a pour unité des Dose Journalière/ 10 000 habitants).

Contrairement à la majorité des pays européens, le MSO le plus prescrit en France est la BHD. En effet, dans les autres pays européens, la méthadone est prescrite à deux patients sur trois bénéficiant d'un TSO. Depuis quelques années, il s'avère que la première substance impliquée dans les décès par consommation de drogue est la méthadone. Depuis 2018, on constate toutefois une stabilisation du nombre de décès par méthadone (ainsi que pour la buprénorphine), avec une incidence toujours 8 fois plus élevée pour la méthadone que la buprénorphine. (9)

Retenons quelques chiffres donnés par la HAS concernant les effets observés depuis l'instauration des TSO :

- Les décès par overdose à l'héroïne au début des années 2000 sont divisés par cinq.
- Pour les femmes enceintes, on constate trois fois moins de bébés prématurés.
- On dénombre 6 fois moins d'usagers de drogue par injection, associée à une moindre diffusion des maladies virales transmissibles.

- Sur le plan social, une personne sur deux a retrouvé une meilleure stabilité de vie.
- Les infractions à la Législation des Stupéfiants (ILS) ont également été divisées par trois.

Ainsi, entre 1999 et 2003, 3 500 vies n'ont pas été emportées par l'addiction aux produits opiacés illicites. (8)

Néanmoins, la vente illégale de MSO est observée et notamment celle du Subutex. (10)

5. Les enjeux des TSO :

Les enjeux de l'instauration des TSO sont majeurs, aussi bien pour l'économie française que pour la santé publique.

Tout d'abord, si nous considérons le coût qu'ils représentent pour l'Assurance Maladie, on note qu'environ 110 millions d'euros ont été financés par l'Assurance Maladie pour le remboursement des TSO délivrés en ville en 2017. La majeure partie du remboursement concerne la BHD, soit 46 millions d'euros pour le médicament princeps (Subutex) et 12 millions d'euros pour la BHD générique. En ce qui concerne la méthadone, les chiffres sont de l'ordre de 18 millions d'euros pour la forme gélule et de 6 millions d'euros pour la forme sirop. Enfin, depuis le 1er janvier 2015, les pharmaciens reçoivent des honoraires de dispensation pour chaque boîte délivrée. Les montants de ces prestations restent stables, ils sont à hauteur de 25 millions d'euros par an.

Le risque pour la santé publique n'est pas des moindres. En effet, l'addiction à certaines substances qui sont utilisées par voie intraveineuse (IV) peut entraîner des contaminations à des virus dangereux tels que le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), le Virus de l'Hépatite B (VHB) ou encore le Virus de l'Hépatite C (VHC). Le vecteur de la contamination est constitué par les seringues souillées. Les usagers de drogue par injection peuvent également s'injecter des champignons et d'autres souillures. De plus, l'injection en IV de doses rapprochées ou de doses importantes peuvent mener à une overdose, responsable du coma, voire de la mort de l'individu. Afin de limiter les risques de transmission de maladies à la fois chez les

consommateurs et dans la population générale, de réduire le nombre de déchets à risque infectieux dans la rue et d'apporter un suivi et un soutien aux toxicomanes par injection, la France a mis en place des « salles de shoot ». Ce sujet fait régulièrement débat dans l'actualité.

A la suite d'une consommation de drogues, on retrouve les risques associés à cette consommation tels que la violence, le suicide, les meurtres ou encore les vols. En fonction de la nature de la substance, de la quantité administrée et de l'état psychologique individuel, des délires sous la forme d'accès de violence, ou un excès de confiance en soi peuvent être observés.

6. Historique des TSO

La méthadone est découverte en 1942 aux USA et est utilisée au début des années 60 aux Etats-Unis. Son utilisation en France a connu un certain retard consécutivement à une opposition hostile qui s'est développée. En effet, le principe d'abstinence et de prise en charge psychothérapique a été longtemps préservé. Néanmoins, en 1972, la France autorise 4 centres à utiliser la méthadone pour des expérimentations sur l'Homme, mais seules 2 centres expérimentent cette possibilité de prescription. Puis progressivement, il y a une augmentation du nombre de centres pouvant prescrire la méthadone et en 1995, tous les centres spécialisés dédiés aux patients toxicomanes, obtiennent l'autorisation sans contrainte de sa primo-prescription.

En France, en 1996, les TSO ont été mis à disposition à la suite de la commercialisation de la buprénorphine haut dosage (BHD) (11) tandis qu'ils étaient disponibles dès la fin des années 1960 aux Etats-Unis. (12) L'introduction du subutex a permis une réelle diminution des cas d'overdose, une réduction de la consommation d'héroïne et un meilleur accès aux soins des toxicomanes favorisant la restauration d'une meilleure santé et qualité de vie.

L'apparition du VIH et un grand nombre de contaminations ont poussé les autorités françaises à se pencher sur la question de la mise en place des TSO en complément de la psychothérapie. Il s'avère que les débats ont commencé à être très concrets en 1994 pour finalement aboutir à la mise sur le marché de deux

médicaments utilisés dans la dépendance aux opiacés : en 1995, la méthadone et en 1996, le subutex.

7. Présentation des médicaments commercialisés

7.1. Aspects généraux de la législation des stupéfiants à l'officine en France

Les médicaments classés "stupéfiants" ont une réglementation des plus strictes, elle porte sur leurs conditions de détention, sur leurs conditions de prescription et sur leurs conditions de délivrance.

L'ordonnance sécurisée est le support obligatoire pour la prescription des médicaments stupéfiants. Elle possède des spécificités techniques. Le papier est filigrané blanc naturel sans azurant optique, les mentions sont pré-imprimées en bleu, il porte un numéro de lot, et en bas à droite de l'ordonnance, on trouve un carré en micro-lettres. Le prescripteur doit écrire en toute lettre le nombre d'unités de prise, le nombre de prise, le dosage et le nom du principe actif. Pour la délivrance d'un MSO, le médecin doit également indiquer sur l'ordonnance le nom du pharmacien qui délivrera la prescription.

L'ordonnance doit être délivrée dans son intégralité dans les 3 jours suivant la prescription. Si l'ordonnance n'est pas présentée au pharmacien au cours de ces 3 jours, le patient se verra remettre la fraction du traitement pour les jours restants. Le pharmacien déconditionnera alors le médicament pour délivrer au patient le nombre exact d'unités thérapeutiques prescrites.

Quant au renouvellement de l'ordonnance, il est possible lorsque le délai de la prescription est achevé. Pour que des ordonnances de médicaments stupéfiants puissent être chevauchées, c'est-à dire que les prescriptions portent sur une même période, le prescripteur doit exprimer sur la seconde ordonnance son souhait de faire chevaucher ces ordonnances par une mention expresse. (13)

Lorsqu'on voyage en Europe avec des médicaments, nous sommes soumis à des lois et des règlements. Pour les médicaments de la classe des stupéfiants, la quantité transportée est limitée à la quantité nécessaire pour l'usage du patient pendant toute la durée de son séjour. Pour les voyages limités à l'espace Schengen,

un certificat médical administratif doit être obtenu par la DDASS du département de résidence ou une ordonnance du médecin. Pour les pays en dehors de l'espace Schengen, une ordonnance du médecin doit être présentée auprès des autorités du pays concerné.

Pour ce qui est des pays hors de l'Union Européenne, il n'existe pas d'harmonisation des réglementations ; seules des recommandations sont données par l'OMS. Chaque pays dispose de ses propres lois et réglementations. Si la durée du séjour dépasse la durée de prescription et que le voyageur prend la quantité de médicaments lui étant nécessaire pour toute la durée de son séjour, il faudra se munir de l'ordonnance, et dans la mesure du possible une traduction en anglais de cette ordonnance, ainsi qu'une attestation de transport personnelle délivrée par l'ANSM.
(14)

7.2. Présentation des médicaments utilisés en France :

7.2.1. La méthadone (sirop et gélule) :

Nom de la molécule : chlorhydrate de méthadone

Structure de la molécule :

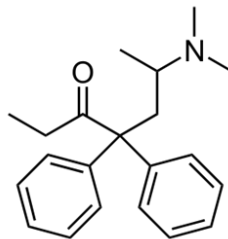


Figure 4 : Formule chimique de la méthadone

Pharmacodynamie :

La méthadone est un agoniste complet des récepteurs aux opioïdes, elle agit principalement sur les récepteurs μ . Elle possède des propriétés analgésiques, antitussives et elle est responsable d'un syndrome de dépendance pharmacologique.

Pharmacocinétique :

- Absorption : la molécule étant liposoluble, elle est absorbée par le tube digestif. Le pic plasmatique est observé entre 2,5 et 4 heures après l'administration. Elle subit un premier passage hépatique.
- Distribution : la méthadone a un pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques et tissulaires, et à l'albumine compris entre 60 et 90 %, ce qui explique ses effets d'accumulation et sa lente vitesse d'élimination. On observe par ailleurs une accumulation dans les tissus du foie, des poumons et des reins.
- Métabolisation : elle est métabolisée dans le foie en subissant une N-déméthylation et une cyclisation sans conjugaison. Les métabolites sont inactifs. Le métabolisme de la méthadone dépend essentiellement de l'isoenzyme CYP2B6.
- Élimination : elle est excrétée par filtration glomérulaire et subit une réabsorption rénale. La clairance de la méthadone dépend du pH urinaire : plus le pH est basique, plus sa clairance diminue.

Posologie (dose maximale, posologie d'introduction) :

La mise en place du traitement repose sur une première dose quotidienne allant de 20 à 30 mg/15 mL en fonction de la dépendance physique du patient, elle est administrée 10 heures au minimum après la dernière prise d'opioïdes. On obtient la dose d'entretien en augmentant par palier de 10 mg par semaine, elle se situe généralement entre 60 mg à 100 mg par jour. Une seule prise quotidienne est préconisée. La dose létale de la méthadone est d'environ 1mg/kg pour les enfants et les personnes peu dépendantes voire naïves.

Formes galéniques commercialisées : en sirop à raison de 5, 10, 20, 40, 60mg/15mL conditionnés dans des récipients unidoses et en gélule à raison de 1, 5, 10, 20 ou 40 mg par dose.

Particularités législatives :

La prescription se fait sur une ordonnance sécurisée pour une durée maximale de prescription de 14 jours pour la forme sirop et 28 jours pour la forme gélule, délivrance fractionnée par périodes de 7 jours maximum.

Le prescripteur peut cependant ajouter une mention manuscrite pour faire en sorte que la délivrance soit réalisée en totalité pour les 14 jours, ou pour que la délivrance soit effectuée quotidiennement. Lorsque la prise en charge est ambulatoire, le nom du pharmacien d'officine choisi par le patient doit être inscrit sur l'ordonnance.

La prescription initiale de la méthadone est réservée i- aux médecins exerçant en centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), et ii- aux médecins hospitaliers lors d'hospitalisation, d'une consultation ou en milieu pénitentiaire. Pour démarrer une prise en charge par la méthadone, le patient doit se soumettre à une analyse urinaire à l'instauration du traitement. Ce contrôle urinaire permet de vérifier la réalité d'une prise récente d'opiacé et de s'assurer que le patient ne bénéficie pas déjà d'un autre suivi avec de la méthadone. (15)

Afin de désigner un prescripteur relais, il faut que le patient soit stabilisé, c'est-à-dire qu'il ait la capacité à gérer son traitement de manière autonome, que la posologie de la méthadone soit stabilisée et que les dosages urinaires aux autres opioïdes soient négatifs.

La méthadone doit toujours être instaurée au minimum un an sous forme liquide (le sirop) et c'est seulement après stabilisation et gestion parfaite du traitement que les patients peuvent passer à la forme gélule.

L'ordonnance est obligatoirement conservée par la pharmacie pendant une durée de 3 ans à partir de la date d'exécution, en format papier ou numérique. (16)

7.2.2. La Buprénorphine à Haut Dosage (BHD)

Nom de la molécule : buprénorphine

Structure de la molécule :

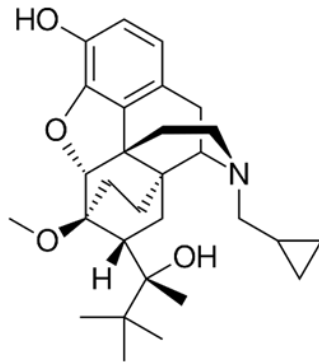


Figure 5: Formule chimique de la buprénorphine

Pharmacodynamie :

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste morphinique, elle se fixe sur les récepteurs cérébraux μ et K. L'effet agoniste est porté par les récepteurs μ , il permet l'activité thérapeutique, quant à l'effet antagoniste porté par les récepteurs K, il vise à procurer une sensation de bien-être, ceci sans effets euphorisants ni flash. Son activité est due à sa liaison lentement réversible aux récepteurs μ qui minimisent le besoin des toxicomanes à consommer des opioïdes. En raison de ces deux effets, il y a une possibilité de syndrome de sevrage.

Pharmacocinétique :

- Absorption : par voie orale, la buprénorphine subit une N-désalkylation et une glycoconjuguaison dans l'intestin grêle et dans le foie ; la voie orale est donc inappropriée. La voie sublinguale permet un pic de concentration plasmatique après 90 minutes. En revanche, la biodisponibilité de la buprénorphine est mal connue mais a été estimée à 15-30%.
- Distribution : la phase de distribution est rapide et la demi-vie est de 2,5 à 5 heures.
- Métabolisation : lorsque la molécule est ingérée, le cytochrome CYP3A4 est responsable de la désalkylation de la molécule ce qui la rend très faiblement active.

- Elimination : la buprénorphine est éliminée à 70% par les fèces, les métabolites glucuroconjugés par les voies biliaires, le reste étant éliminé par les urines.

Posologie (dose maximale, posologie d'introduction) :

La posologie pour introduire la buprénorphine est de 2 à 4 mg en une prise quotidienne. Après la premier jour, l'adaptation de la posologie est réalisée par paliers de 2 à 8 mg, en fonction de l'effet clinique obtenu chez le patient. La dose maximale est de 24 mg/jour. Pour les patients stabilisés et ayant une bonne observance, il est possible de prendre le traitement un jour sur deux en doublant la prise le jour de l'administration du médicament. Par exemple, passer de 4 mg par jour à 8 mg le jour 1 et pas de traitement le jour 2. Il est également possible de ne faire que 3 prises par semaine, en doublant les doses du lundi et mercredi, et en triplant celle du vendredi. Cette fréquence d'administration de la buprénorphine n'est faisable que pour des patients n'ayant pas une dose quotidienne supérieure à 8 mg.

Formes galéniques commercialisées : En comprimé sublingual, le délitement et la dissolution se font en 5 à 10 minutes. Les dosages sont les suivants : 0.4, 1, 2, 4, 6 et 8 mg. En lyophilisat oral, le délitement et la dissolution se font en 15 secondes. Les dosages sont les suivants : 2 et 8 mg. (17) Depuis 2021, une nouvelle forme galénique de buprénorphine est disponible. Il s'agit d'une injection à libération prolongée hebdomadaire ou mensuelle effectuée uniquement par un médecin exerçant dans un CSAPA ou dans un hôpital. Les dosages disponibles sont les suivant : 64, 96 et 128 mg.

Particularités législatives :

La durée maximale de prescription est de 28 jours. Tout prescripteur peut être à l'origine d'une instauration de buprénorphine. La prise en charge par l'assurance maladie repose sur la mention rédigée par le médecin qui précise le nom du pharmacien qui délivrera le médicament. La BHD relève de la liste I et est assimilée « Stupéfiant ». La délivrance est possible dans les trois mois suivant la date d'émission de l'ordonnance. Il n'existe pas de déconditionnement pour la BHD. Le fractionnement est de 7 jours maximum sauf mention expresse du prescripteur.

Conseils, précautions particulières :

L'introduction du traitement par la buprénorphine est effectuée après les premiers signes de sevrage. Chez les patients dépendants aux opioïdes à courte durée d'action ou à l'héroïne, la première prise de buprénorphine s'effectue après l'apparition des premiers signes de sevrage et au moins 6 heures après la dernière prise d'opioïdes.

Chez les patients recevant de la méthadone, compte tenu de sa demi-vie, la première prise de buprénorphine s'effectue également après l'apparition des premiers signes de sevrage, mais au moins 24 heures après la dernière prise de méthadone. La prise quotidienne de buprénorphine est recommandée notamment lors de l'introduction du traitement. (18)

7.2.3. Le sulfate de morphine :

Le sulfate de morphine a longtemps été utilisé comme MSO, mais hors AMM. Après une note d'information de la Direction Générale de la Santé (DGS) en 1996, à titre exceptionnel et en cas de nécessité thérapeutique, notamment lorsqu'il existe des contre-indications ou des signes d'inefficacité pour la méthadone et la buprénorphine, il est possible de continuer la prescription de sulfate de morphine. (19)

7.3. Antidote aux opioïdes et associations :

7.3.1. Antidote aux opioïdes :

La naloxone, qui agit comme antagoniste des récepteurs morphiniques, permet le traitement des intoxications aiguës. Elle agit en quelques secondes à quelques minutes en fonction de la voie d'administration. Toujours selon la voie d'administration, elle abroge les effets dépressifs pendant 20 minutes à deux heures. Chez les personnes n'ayant pas consommé d'opioïdes, elle n'a aucun effet ce qui lui confère une très grande sécurité d'emploi.

La naloxone prête à l'emploi a été mise à disposition en 2017 en France dans les milieux extra-hospitaliers. Un spray nasal unidose, le Nalscue®, a tout d'abord bénéficié d'une ATU de cohorte puis d'une AMM, pour une utilisation dans les centres spécialisés (les CSAPA et les CAARUD). Ces derniers ont obtenu ensuite un agrément. La demi-vie d'élimination de la naloxone est très courte, c'est la raison pour

laquelle des symptômes de surdosage peuvent réapparaître même après une pulvérisation suivie d'une amélioration de la fréquence respiratoire du patient. Cependant, Nalscue® n'est plus commercialisé depuis fin novembre 2020. (20)

L'offre thérapeutique concernant la voie intranasale s'est renouvelée avec une spécialité nommée "Nyxoid®" qui a obtenu une AMM européenne. Cette spécialité est désormais disponible en France depuis la fin de l'année 2021. Elle est disponible à l'hôpital, dans les structures d'addictologie et en pharmacie. (21)

Pour les formes disponibles en ville et dans les collectivités, il s'agit de seringues pré-remplies destinées à l'administration par voie IM (Prenoxad®). Cette forme injectable peut être utilisée le plus rapidement possible, dans l'attente des secours, au bénéfice de tous les patients, par des non professionnels de santé car elle ne nécessite pas de prescription médicale pour sa dispensation ou son administration par un pharmacien. (22)(23)

Le Nyxoid® et le Prenoxad® sont toute deux disponibles à l'officine.

Toute personne se voyant recevoir un TSO, reçoit également lors de l'initiation du traitement une prescription voire un kit de naloxone. (24)

7.3.2. Association avec la buprénorphine :

Lorsque le subutex est utilisé par voie parentérale, des complications peuvent apparaître comme le syndrome de « Popeye » également appelé « le syndrome des mains bouffies ». Il s'agit d'une complication suite à l'injection de substances illicites, en particulier du subutex, pendant de nombreuses années, entraînant un lymphoedème des doigts, des mains et parfois même jusqu'au avant-bras. (25)



Figure 6 : Photographie des pieds et des mains d'un patient souffrant d'un syndrome de Popeye. (26)

Ainsi, pour éviter son usage détourné, une spécialité a été développée pour les patients à risque. L'association de la *buprénorphine et de la naloxone* est aussi commercialisée, sous le nom du princeps Suboxone. L'intérêt de cette association est d'éviter l'injection de la buprénorphine. Si le patient broie et injecte la solution préparée à partir du comprimé, il s'injecte à la fois de la Buprénorphine et la Naloxone. En conséquence, la Naloxone se fixera sur les récepteurs, le patient ne ressentira pas l'effet recherché par l'injection. (27)

Partie 2 : Evaluation des pratiques de dispensation des traitements substitutifs aux opiacés à l'officine

Les patients qui se voient prescrire un traitement substitutif aux opiacées sont de plus en plus nombreux, parallèlement le nombre de pharmaciens référents croissent régulièrement. Compte tenu de la singularité de la dispensation des MSO, il nous a semblé utile de faire un état des lieux sur les pratiques de dispensation de ces médicaments. Ainsi nous avons réalisé une étude qui a été menée auprès des pharmaciens qui exercent dans les officines et participent à la dispensation des MSO.

L'objectif de cette l'étude vise à connaître i- les pratiques mises en œuvre lors de la dispensation des MSO, ii- le rôle et la perception du pharmacien d'officine lors de la délivrance de ces traitements. Enfin, une appréciation des connaissances relatives aux opioïdes et MSO par les pharmaciens, ainsi qu'une estimation de leur besoin conclura notre enquête. Dans ce but, nous avons élaboré un questionnaire qui a été transmis à un large panel de pharmaciens.

1. Matériels et méthodes

1.1. Le questionnaire :

Dans le but de suggérer des réponses peu consommatrices en temps consacré par les pharmaciens, j'ai opté pour des questions concises et fermées.

La perception est propre à chaque personne, c'est pourquoi un même questionnaire peut être recommencé dans la même pharmacie, tant que le pharmacien y répondant n'est pas le même.

Pour établir le formulaire, j'ai d'abord fait le point des notions que je souhaitais aborder puis j'ai organisé le questionnaire en 3 parties. L'introduction du questionnaire présente mon sujet d'étude ainsi que son intérêt.

La première partie du questionnaire permet de préciser l'âge du pharmacien, son sexe, où il exerce sa profession, l'environnement dans lequel se situe l'officine de pharmacie (en ville, en périphérie de ville, à la campagne), proche d'un hôpital ou d'un CSAPA ou d'une structure d'accueil des toxicomanes.

La deuxième partie tend à connaître la perception et le rôle du pharmacien lors de la délivrance des MSO. Cette partie du questionnaire permet d'obtenir une échelle de réponse afin que les pharmaciens soient au plus proche de leur ressenti.

La troisième et dernière partie du questionnaire permet quant à elle de faire le point sur les connaissances du pharmacien à propos des MSO, des opioïdes et des antidotes. Pour cette partie, il s'agit de questions fermées qui permettent de récolter des réponses rapides, simples, d'affirmer ou d'infirmer des notions. (Annexe II)

Pour recueillir les réponses, j'ai fait appel à l'Outil Google Forms. Cet outil permet de créer un formulaire pour recueillir des réponses et permet également une diffusion facile et rapide. (Annexe II)

1.2. Constitution de l'échantillon des pharmaciens :

Nous avons soumis le questionnaire au plus grand nombre de pharmaciens regroupés dans plusieurs groupes d'un réseau social « *Facebook* ». Ces groupes se sont constitués spontanément, ils comprennent des pharmaciens de tous les âges répartis dans toute la France métropolitaine. Les pharmaciens qui répondent à notre questionnaire peuvent être titulaires de l'officine ou adjoints dans la même officine que le titulaire qui aurait répondu ou pas.

2. Résultats

Les réponses à notre questionnaire ont été recueillies au cours d'une période de deux semaines, du 1 mars 2022 au 14 mars 2022 ; elles sont au nombre de cent onze (111).

L'analyse des données est effectuée grâce à l'Outil informatique Excel.

2.1. Caractéristiques socio-démographiques

Les pharmaciens qui ont participé à notre enquête sont répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain, ils ont répondu de manière anonyme.

- Sexe : 90 femmes ont répondu pour 21 hommes.
- Âge : 74 pharmaciens ayant répondu ont entre 25 et 40 ans ; vingt-et-un ont entre 40 et 55 ans. Les deux tranches d'âge les moins représentées sont les

moins de 25 ans et les plus de 55 ans avec huit pharmaciens dans chacune de ces deux catégories d'âge.

- Géographie : toutes les régions métropolitaines sont représentées, principalement les Hauts-de-France, l'Île-de-France, la Normandie, le Grand-Est, l'Auvergne-Rhône-Alpes ainsi que l'Occitanie. Vingt-et-un pharmaciens ayant répondu travaillent en Picardie.
- Environnement démographique : les pharmaciens qui ont participé à cette étude exercent dans des environnements variés, environ un tiers d'entre eux dans une grande ville, un second tiers en périphérie des villes et un troisième dans un bourg. Seuls deux d'entre eux exercent dans un centre commercial.

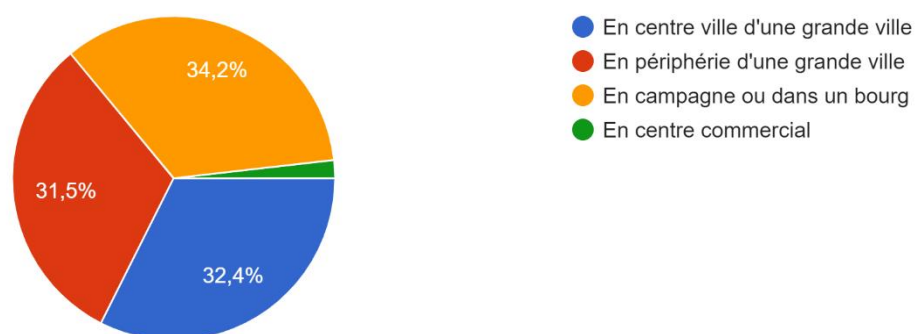


Figure 7 : Répartition de l'environnement démographique dans lequel se trouve les pharmaciens appartenant à l'étude

- Proximité des centres de santé : Vingt-six pharmaciens se situent à proximité d'un CSAPA ou d'une structure accueillant des toxicomanes.

2.2. Pratiques officinales pour la dispensation des MSO

- Le temps consacré à la dispensation : majoritairement, à près de 70%, les pharmaciens estiment entre 5 et 10 minutes le temps nécessaire à la dispensation des MSO (figure 8).

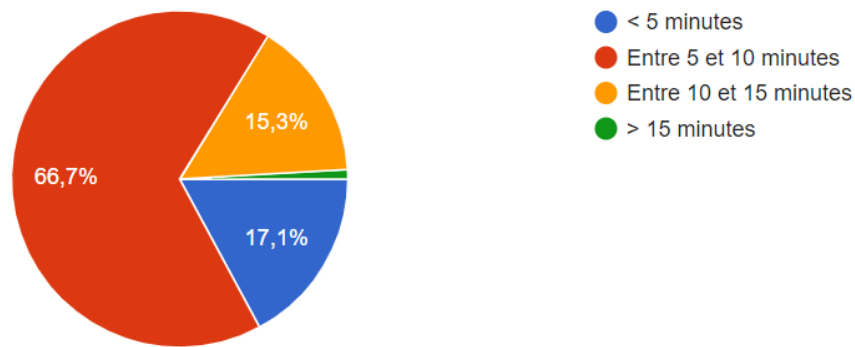


Figure 8 : Répartition du temps passé à la dispensation des MSO par les pharmaciens appartenant à l'étude

- Nombre de dispensation hebdomadaire : 59 pharmaciens, soit un peu plus de la moitié, estiment délivrer moins de cinq ordonnances pour un MSO par semaine. Seuls deux d'entre eux estiment délivrer plus de quinze ordonnances par semaine.
- Nature des opiacés : 48 pharmaciens, soit un peu moins de la moitié de notre échantillon, estiment délivrer plus de méthadone que de buprénorphine, à l'inverse 40 pharmaciens délivrent préférentiellement la buprénorphine.

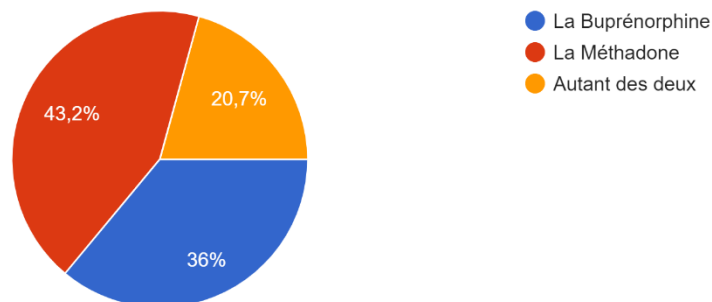


Figure 9 : Répartition de la dispensation des TSO estimée par les pharmaciens ayant participé à l'étude

- Relation avec les patients : seuls quatre pharmaciens estiment avoir une relation conflictuelle avec leurs patients, quatre indiquent une absence de relation, tandis que la grande majorité des pharmaciens jugent leur relation correcte avec leurs patients consommant des MSO.

Toutefois, nous constatons que seuls 26 pharmaciens, soit environ un quart de l'échantillon, n'ont absolument pas de méfiance à l'égard de leurs patients. En revanche, les trois quarts des pharmaciens ayant participé à l'étude indiquent une méfiance à leur égard allant de « un peu » (41%) à « beaucoup de méfiance » (8,1%).

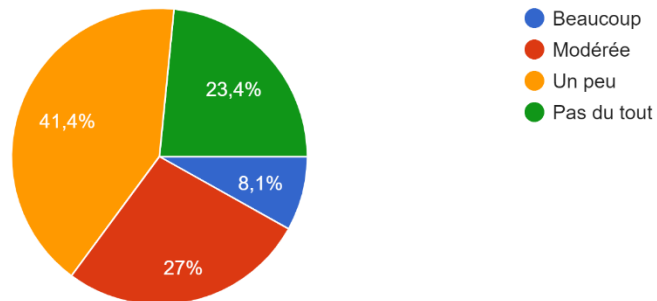


Figure 10 : Répartition de l'échelle de méfiance des pharmaciens à l'égard des patients ayant une prescription pour un MSO

2.3. Etat des lieux des connaissances relatives aux MSO

- L'antidote :
 - 11 pharmaciens, soit 10% environ, ne connaissent pas le médicament antidote utilisé lors des surdosages aux opiacés.
 - 26 pharmaciens, soit environ un quart de l'échantillon, ne connaissent pas les signes cliniques d'un surdosage.
 - 34 pharmaciens, soit environ un tiers ne connaissent pas les différentes formes d'administration de la naloxone.
 - 83 pharmaciens ne connaissent pas les conditions de dispensation avec, et sans ordonnance de la naloxone ; soit plus de trois pharmaciens sur quatre ayant participé à l'étude.
 - 97 pharmaciens ne possèdent pas de seringue de naloxone prête à l'emploi dans leur officine.

2.4. Comparaison et mise en relation des paramètres précédents

Nous avons mis en relation, grâce à l'outil sur Excel appelé « Tableaux croisés dynamiques », les caractéristiques socio-démographiques et les données relatives aux pratiques de dispensation des MSO et des connaissances les concernant.

- La délivrance des MSO est-elle plus importante lorsque la pharmacie est proche des structures de soins ?

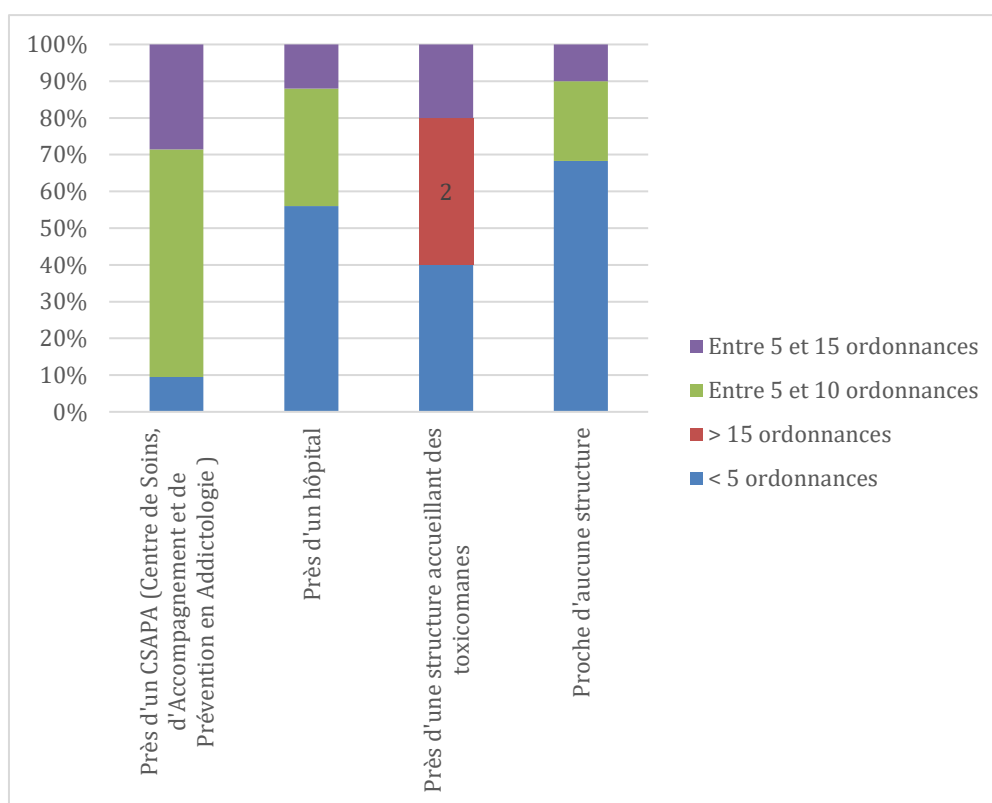


Figure 11 : Histogramme en pourcentage du nombre de délivrance d'ordonnance par pharmacien en fonction de l'environnement près duquel se trouve l'officine

Les deux pharmaciens pour lesquels l'estimation de la délivrance hebdomadaire des MSO était supérieure à 15 exercent à proximité d'une structure accueillant des toxicomanes.

Les pharmaciens qui exercent à distance des structures d'accueil des toxicomanes sont ceux qui délivrent chaque semaine le moins d'ordonnance avec des MSO. Ils estiment délivrer moins de 5 ordonnances par semaine (figure 11).

- Les pharmaciens plus âgés sont-ils plus méfiants ?

Les pharmaciens âgés de plus de 55 ans semblent présenter une méfiance à l'égard des patients qui viennent à la pharmacie pour la dispensation d'un MSO ; la moitié d'entre eux environ, exprime une méfiance estimée par les niveaux modérée à beaucoup.

De même, chez les pharmaciens âgés de moins de 25 ans, on remarque également une grande part de méfiance.

Enfin, on n'observe pas de différence entre les classes d'âge « 25-40 ans » et « 40-55 ans » concernant la répartition de l'échelle de méfiance (figure 12).

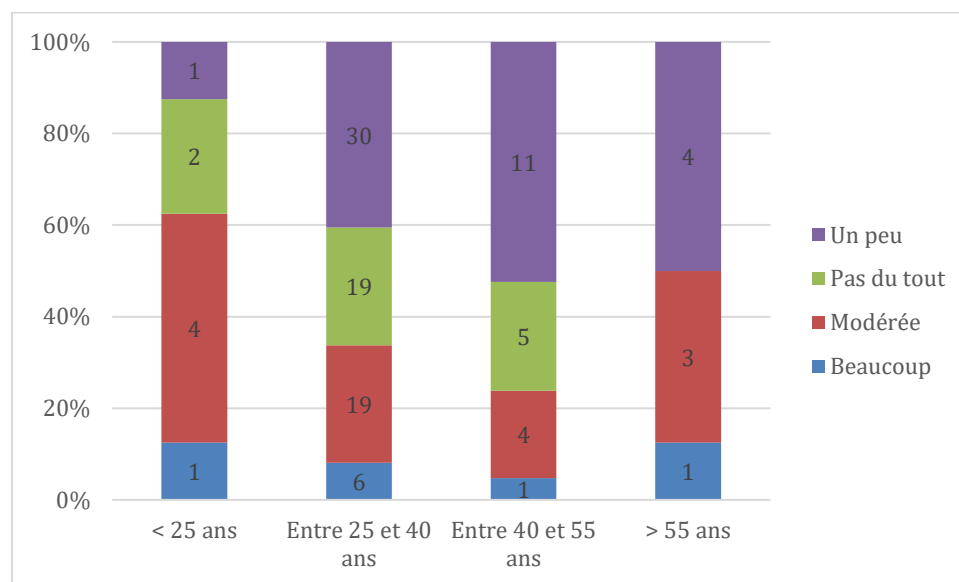


Figure 12 : Histogramme en pourcentage de l'échelle de méfiance des pharmaciens à l'égard des patients ayant une prescription de MSO en fonction de la catégorie d'âge des pharmaciens ayant répondu à l'étude.

- Existe-t-il une relation entre le sexe des pharmaciens et la méfiance à l'égard des patients qui reçoivent un traitement par MSO ?

On constate que la méfiance s'exprime plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes quel que soit son niveau. Ainsi, environ 40 % des pharmaciennes répondent qu'elles se méfient « beaucoup ou modérément » des patients tandis qu'environ 20% des pharmaciens expriment une méfiance identique. On note par ailleurs entre les hommes et les femmes, un pourcentage identique (40%) qui n'a pas

de méfiance, mais que les hommes en pourcentage sont plus nombreux à ne présenter aucune méfiance (40% vs 20%) (figure 13).

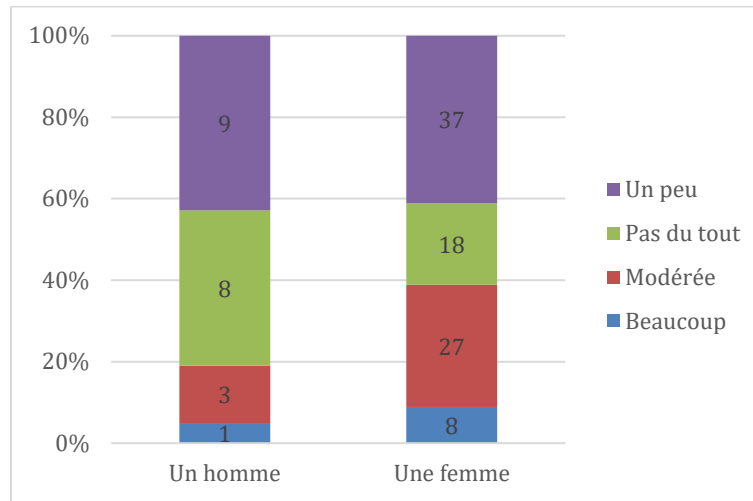


Figure 13 : Histogramme en pourcentage de l'échelle de méfiance des pharmaciens à l'égard des patients ayant une prescription de MSO en fonction du genre des pharmaciens ayant répondu à l'étude.

- Les MSO sont-ils plus largement dispensés dans les grandes villes et en périphérie des grandes villes ?

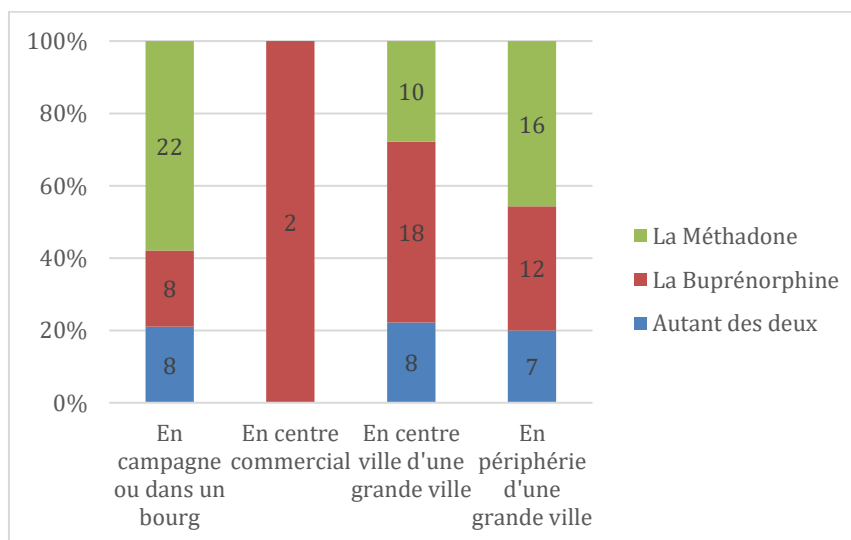


Figure 14 : Histogramme en pourcentage du nombre de médicaments délivrés dans chaque environnement démographique

La Buprénorphine est plus fréquemment prescrite chez les patients qui retirent leurs médicaments dans les pharmacies situées dans les villes, soit en centre-ville, en

périphérie ou dans les centres commerciaux. Inversement, on note que dans les pharmacies situées en campagne ou dans les bourgs, la méthadone est plus largement dispensée.

- Quel médicament est le plus délivré selon la région où il est prescrit ?

Nous relevons que 21 pharmaciens exerçant en Picardie ont répondu, nous constatons qu'ils délivrent plus fréquemment la méthadone (n¹=16) que la buprénorphine (n=4), un seul en délivrant autant des deux.

En revanche en Ile de France, les 13 pharmaciens ayant répondu estiment que la délivrance des MSO concerne essentiellement la buprénorphine pour 7 d'entre eux, les deux pour quatre d'entre eux et seulement deux pharmaciens estiment délivrer plus de méthadone.

Pour les pharmaciens de la région Grand-Est, comme en Picardie, sept d'entre eux estiment délivrer plus de méthadone que de buprénorphine, deux estiment qu'ils en délivrent autant des deux médicaments et seul un pharmacien estime délivrer plus de buprénorphine que de méthadone.

- Les jeunes sont-ils plus et mieux formés ?

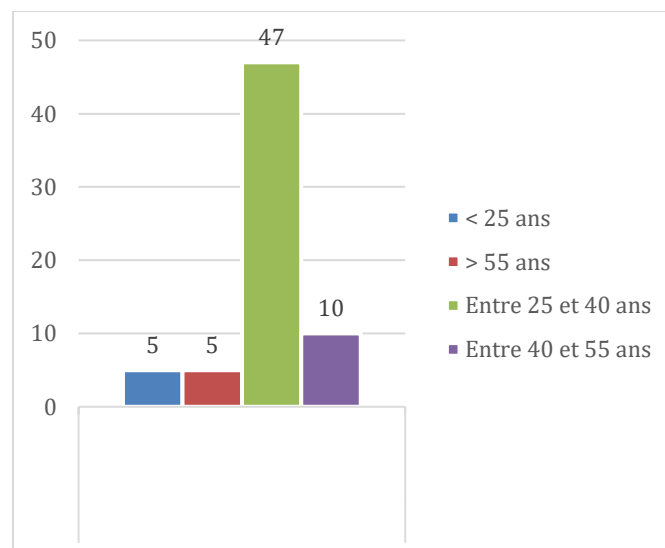


Figure 15 : Histogrammes groupés des trois réponses « oui » aux questions n°12, n°13 et n°14 sur la connaissance de l'antidote aux MSO, par catégorie d'âge des pharmaciens

¹ n : nombre de pharmaciens

Dans le questionnaire, trois questions successives ont permis d'apprécier les connaissances théoriques relatives aux MSO des pharmaciens (figure 15). La première concernait l'antidote aux opioïdes, la seconde les signes cliniques des surdosages aux opioïdes et la troisième les différentes formes d'administration de l'antidote aux opioïdes, la naloxone. Parmi les 111 pharmaciens ayant répondu au questionnaire, 67 ont répondu « oui » à ces trois questions. Ainsi, on note qu'environ 60% des pharmaciens qui ont participé à l'étude connaissent les réponses aux questions qui expriment la connaissance des MSO. Parmi ces 67 pharmaciens, on remarque que la tranche d'âge la plus largement représentée est celle des « 25-40 ans », soit environ 70%. Les pharmaciens étant âgés de 40 à 55 ans sont au nombre de 10 ce qui représente presque 15%. Enfin, les deux tranches d'âge de moins de 25 ans et de plus de 55 ans représentent chacune environ 7,5%.

Inversement, les pharmaciens qui ont répondu « non » successivement aux trois questions relatives à la connaissance de l'antidote des MSO, sont au nombre de 6. Trois d'entre eux ont entre 25 et 40 ans, deux autres ont entre 40 et 55 ans et un seul pharmacien à plus de 55 ans.

- Dans quels départements les pharmaciens possèdent-ils la seringue prête à l'emploi dans leur officine ?

Les pharmaciens qui détiennent à l'officine une seringue prête à l'emploi sont au nombre de 14.

Cinq pharmaciens se situant dans la Somme possèdent une seringue de naloxone prête à l'emploi, deux autres exercent dans le Calvados. Les sept autres pharmaciens se situent dans sept départements différents. (figure 16)

Sept d'entre eux ont pour environnement démographique une grande ville ou une périphérie de grande ville, les sept autres ne se situant à proximité d'aucune structure médicale ou accueillant des toxicomanes.

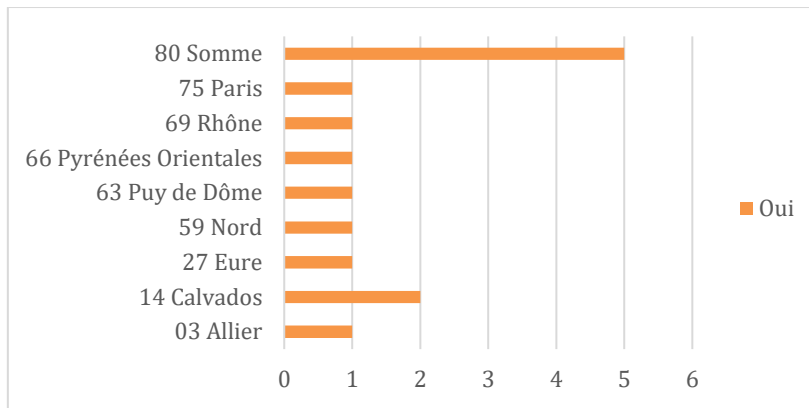


Figure 16 : Barres groupées des pharmaciens possédant une seringue de naloxone prête à l'emploi dans leur officine en fonction de leur département

Partie 3 : Discussion

Les officines de pharmacie, plus précisément les pharmaciens titulaires ou adjoints référencés portent la responsabilité d'accueillir les patients qui bénéficient d'un traitement substitutif aux opioïdes dans le but de dispenser le médicament qui a été prescrit par le médecin. Depuis un peu plus de 20 ans, les médicaments prescrits en France sont la méthadone et la buprénorphine haut dosage. Leur dispensation est très encadrée, les patients qui en bénéficient nécessitent une attention particulière de la part des médecins et des pharmaciens. Il nous a semblé utile de faire un état des lieux relatif aux difficultés rencontrées par les pharmaciens d'officine lors de la dispensation des MSO. Pour ce faire, nous avons lancé une enquête auprès des pharmaciens qui exercent en France métropolitaine et qui sont concernés par la dispensation des MSO. Nous avons élaboré un questionnaire que nous avons diffusé grâce au réseau social « Facebook ».

Nous avons ainsi réalisé une enquête « flash » avec un recueil des réponses sur une période assez brève (deux semaines). Le questionnaire a privilégié la rapidité d'exécution, il comportait un nombre limité de questions, chacune d'entre elles proposait des suggestions de réponses. Quelques minutes étaient suffisantes pour renseigner le questionnaire, ce qui a permis un niveau de réponses satisfaisant. La profession est actuellement soumise à un exercice qui se complexifie, avec l'arrivée des nouvelles missions et surtout la crise sanitaire liée au COVID-19 avec la vaccination et les tests antigéniques. Nous jugeons que le niveau de réponses, si nous l'espérons plus élevé, permet toutefois d'apprécier les conditions dans lesquelles la dispensation des MSO est réalisée.

Ainsi, 111 pharmaciens ont répondu à cette enquête. Notre échantillon est représentatif de la démographie professionnelle des pharmaciens qui exercent actuellement dans les officines de pharmacie avec une représentation féminine importante (55% en 2020) (28), jeunes de préférence puisque les trois quart sont âgés de moins de 40 ans. Les données du conseil national de l'ordre des pharmaciens sur la démographie professionnelle indiquent que l'âge moyen est de 46,8 ans. Néanmoins, le mode de diffusion de l'enquête que nous avons adopté introduit probablement un biais important. Il permet de toucher facilement un grand nombre de pharmaciens et d'obtenir un retour rapide des réponses mais Il est indéniable qu'ils touchent plus particulièrement les jeunes pharmaciens qui sont plus aptes à utiliser

les réseaux sociaux. Ainsi sur les 111 réponses au questionnaire, 82 ont été apportées par des pharmaciens qui ont moins de 40 ans soit environ 74%. Par ailleurs, le mode d'exercice des pharmaciens qui ont transmis leur réponse est relativement représentatif de la répartition nationale des pharmacies en milieu urbain, semi-urbain et rural. En 2020, on dénombrait 35% des pharmacies en milieu rural, 31% en milieu semi-urbain et 34% en milieu urbain. (29)

Notre enquête montre principalement qu'il existe un décalage entre les actualités pharmaceutiques et les réelles pratiques en officine à propos de la dispensation des MSO et de son antidote, la naloxone. En effet, on observe que près des trois quarts (74,8%) des pharmaciens qui ont participé à l'enquête, estiment ne pas connaître les règles de dispensation de la naloxone, avec ou sans ordonnance, et 87,4% affirment ne pas disposer à l'officine d'une seringue pré-remplie de naloxone.

La spécialité nommée Prenoxad® a obtenu en août 2018 une AMM en France et a été commercialisée à partir de mai 2019. Cette spécialité est la première à bénéficier d'une délivrance en officine avec ou sans ordonnance. Avant sa disponibilité en officine, seules les spécialités de naloxone en spray nasal (Nalscue® puis Nyxoid®) et en injection (Narcan®) étaient disponibles dans les CSAPA, à l'hôpital ou encore dans les structures d'addictologie. L'ANSM, en 2019 et en 2020, a rappelé les risques associés à la méthadone et l'importance de disposer de la naloxone aussi bien pour les consommateurs, les proches des consommateurs ou encore pour les officines. (30) (31) Le rôle du pharmacien vis à vis des patients qui bénéficient d'un TSO se trouve aujourd'hui renforcé. Cette information ne semble pas avoir été reçue par la grande majorité des pharmaciens d'officine ayant répondu à ce questionnaire, nous suggérons qu'il existe un déficit d'informations, voire un manque de mise à jour des connaissances concernant le domaine des TSO et de l'antidote aux opioïdes.

De plus pour être efficace, le pharmacien doit connaître les symptômes qui caractérisent un surdosage des MSO. Sur ce point, nous constatons également que les pharmaciens ne sont pas tous en situation favorable pour venir en aide au patient. Environ un quart des pharmaciens (24,4 %) ayant répondu au questionnaire, affirment ne pas connaître les signes cliniques de surdosage aux opioïdes.

Notre enquête montre également que trois pharmaciens sur quatre expriment de la méfiance, plus ou moins élevée, envers les patients qui reçoivent un TSO. Ces

mêmes pharmaciens n'ont probablement pas de méfiance envers les autres patients. Cette notion révèle un malaise lors de l'accueil des patients sous MSO, et les difficultés ressenties dans la relation avec ces patients. Les pharmaciens ont par exemple un sentiment d'insécurité face à une attitude agressive ou suspicieuse en relation avec une éventuelle falsification d'ordonnance.

Ces difficultés font partie du quotidien des pharmaciens, en retour ils sont susceptibles d'aborder les patients traités par des MSO avec méfiance voire préjugés.

Dans un travail réalisé en 2015 par une équipe pluridisciplinaire du CHU de Nantes, les auteurs s'étaient intéressés aux différentes pratiques et perceptions des pharmaciens à l'égard des patients bénéficiant d'un TSO. Après avoir interrogé 303 pharmaciens grâce à 49 questions sur les thématiques i- des TSO, ii- de la délivrance des TSO, iii- du patient et iiiii- du rôle du pharmacien dans la prise en charge de ces patients, les données suivantes ont été mises en évidence. (32)

Un pharmacien sur 6, assimile l'acte de délivrer des TSO à une « transaction légale de stupéfiants ». En ce qui concerne les patients, près d'un pharmacien sur deux les considère comme « différents », et environ 40% craignent qu'ils causent des problèmes relationnels. Par ailleurs, un peu plus d'un pharmacien sur trois ont peur des comportements de certains patients, environ 5% d'entre eux craignent que ces patients fassent fuir les autres patients de la pharmacie. Dans notre étude, environ un pharmacien sur trois exprime une inquiétude lors de la dispensation d'un MSO, néanmoins elle reste modérée.

La plupart des pharmaciens sont conscients du rôle qu'ils sont censés jouer, même s'ils soulignent un manque de formation. En effet, plus de la moitié affirme ne pas avoir bénéficié d'une formation continue sur ce sujet. De plus, les pharmaciens diplômés avant 1995, c'est-à-dire avant la mise sur le marché des premiers MSO, n'ont pas reçu de formation au cours de leur cursus universitaire.

Le manque de communication interprofessionnelle, notamment entre les médecins et les pharmaciens a également été mis en évidence.

Dans cette étude, quatre grands profils de pharmacien ont été établis :

- Les pharmaciens impliqués dans le soin des patients sous TSO
- Les pharmaciens ayant une représentation négative des patients sous TSO
- Les pharmaciens qui n'ont pas les prérequis (ou connaissances) nécessaires pour la prise en charge des patients sous TSO
- Les pharmaciens n'ayant pas de patients sous TSO

Une autre étude a été réalisée en 2013 par une équipe pluridisciplinaire du CHU de Lille. (33) Elle s'est intéressée au rôle du pharmacien dans l'accompagnement des patients bénéficiant d'un TSO. Bien que plus ancienne, elle révèle qu'une meilleure communication entre le pharmacien et le médecin prescripteur est au cœur d'une amélioration de la prise en charge du patient. L'aménagement d'un espace de confidentialité au sein de l'officine et la désignation d'un référent pour le patient permettent de mettre en œuvre l'éducation thérapeutique du patient, de renforcer la relation de confiance et d'améliorer la prise en charge globale. Cette relation n'a pas été abordée dans notre étude, c'est un point effectivement très important qui peut contribuer à l'amélioration de la prise en charge du patient.

Très récemment, en 2021, une étude américaine s'est intéressée à la perception des étudiants en pharmacie quant au rôle du pharmacien dans la dispensation de la méthadone. (34) Cette étude révèle que les étudiants ont moins de préjugés sur les patients sous TSO que les pharmaciens qui exercent. Ils souhaiteraient voir intégrer dans leur cursus plus de formations sur les TSO, notamment des récits d'expériences vécues par les patients souffrant de troubles liés à l'utilisation des opioïdes. Ces étudiants estiment que leur cursus actuel met surtout l'accent sur l'aspect législatif strict entourant la dispensation des TSO, ce qui représente une source de stigmatisation. Ils souhaiteraient par exemple rendre plus banale la dispensation de ces traitements afin d'atténuer la stigmatisation des patients. Ils souhaitent ainsi jouer un rôle actif dans la prise en charge des patients. Ils expriment aussi un sentiment de manque de reconnaissance de la part de l'état fédéral et des états vis-à-vis du rôle du pharmacien.

Enfin, au-delà de l'expertise en pharmacothérapie, les étudiants ont le sentiment que l'accessibilité des pharmaciens en tant que professionnels de santé facilite la déstigmatisation des patients dans le but d'améliorer leur accès au traitement.

Les résultats de ces études font écho aux données recueillies lors de notre enquête. En effet, le manque de formation et les représentations négatives des patients sous TSO engendrent fréquemment de la méfiance et sont le terreau de mauvais rapports entre le pharmacien et son patient.

Les résultats de notre enquête corroborent plusieurs données de la littérature. On retrouve notamment les problématiques soulevées telles que la stigmatisation des

patients, les représentations négatives et surtout le manque de connaissance en relation avec le déficit de formation initiale et continue sur ces thématiques.

Afin d'améliorer la pratique des pharmaciens ayant un profil « représentations négatives » et « manque de connaissances », le CHU de Nantes a mis en place des formations complémentaires.

La formation est l'axe principal par lequel les connaissances pourraient être améliorées, ceci aussi bien à l'université lors de la formation initiale que dans le contexte de la formation continue.

Une approche plus intimiste notamment dans le cadre d'entretien pharmaceutique pourrait être envisagée. Ces entretiens faciliteraient les échanges avec les patients, favoriseraient par conséquent l'empathie, éviteraient l'instauration de la méfiance et des préjugés.

Dans le cadre de la formation initiale, il serait intéressant d'avoir des récits de patients afin de favoriser l'empathie et déconstruire les préjugés en faisant connaissance avec les patients.

Dans certaines situations, la communication entre le pharmacien et le patient est conflictuelle. On peut alors penser à des formations sur la gestion des conflits et sur la communication dans le but de désamorcer des situations parfois délicates.

La désignation d'un personnel de la pharmacie référent peut être initiée dans toutes les typologies d'officine, indépendamment de l'agencement de la structure. C'est une piste à envisager lorsque l'on cherche à améliorer facilement la prise en charge des patients sous TSO.

Enfin, grâce au questionnaire, on peut soulever la question de l'accès à l'information, de la stratégie de communication de l'ANSM ou d'autres instances représentatives des professionnels de santé. L'envoi systématique d'un courrier avec une fiche d'informations pourrait être plus efficace qu'un simple envoi par e-mail. Mais il faut également s'interroger sur la volonté des professionnels de santé d'accéder aux informations nécessaires dans le cadre de leur exercice professionnel.

Il convient également de faire état d'une étude réalisée par le Centre d'Etude et d'Information en Pharmacovigilance et en Addictologie (CEIP-A) qui montre que l'antalgique le plus prescrit, le tramadol, est responsable de nombreux décès. De plus, parmi les médicaments qui font l'objet de mésusages, le tramadol est le premier

nommé des opioïdes. (35) Dans une tentative de limiter la prescription et donc la consommation de ce médicament, depuis le 15 avril 2020, sa prescription maximale est passée de 12 mois à 3 mois. (36) Cette règle nouvelle de prescription pour le tramadol, trouve son origine dans la crise des opioïdes qui frappe depuis plus de 20 ans l'Amérique du Nord. La surconsommation de ce médicament pourrait conduire à une explosion de nouvelles conduites addictives aux opioïdes et élargir le spectre des patients qui devront bénéficier des MSO.

Si on se réfère à la situation décrite aux Etats-Unis, en 2017, les overdoses médicamenteuses ont été responsables de 71 568 décès, deux tiers de ces décès avaient pour origine les opioïdes. En effet, depuis le début des années 2000, la consommation légale, détournée ou illicite d'opioïdes a explosé.

L'origine de cette crise sanitaire peut être imputée à plusieurs facteurs. D'une part, en 1990 les indications des opioïdes réservés en premier lieu aux douleurs cancéreuses ont été élargies. Ainsi, ces opioïdes ont été prescrits pour les douleurs chroniques par exemple rhumatologiques telles que les lombalgies. D'autre part, le lobbying des grands groupes pharmaceutiques auprès des prescripteurs et des patients, a laissé le sentiment que l'oxycodone n'avait pas de rôle addictif pour des indications telles que des douleurs chroniques. Aux Etats-Unis enfin, il est également possible de faire de la publicité pour les médicaments, contrairement à de nombreux pays comme la France qui l'interdit.

Si au cours des années 80, aux Etats-Unis, la crise du crack a touché en premier lieu la population précaire et urbaine, la consommation excessive des opioïdes a d'abord concerné les « Blancs » des zones rurales. Désormais, tous les profils sont touchés par cette crise. En outre, un nouveau phénomène émerge, le "heroin babies". En effet, on observe qu'un enfant naît toutes les 20 minutes environ avec une dépendance aux opioïdes.

Pour les firmes pharmaceutiques, le contrecoup de cette crise est financier. Après avoir déployé une stratégie commerciale agressive à destination des consommateurs et des prescripteurs, les entreprises concernées ont été condamnées à payer de lourdes amendes. Ainsi, le laboratoire Johnson&Johnson et trois distributeurs (McKesson, Cardinal Health et Amerisource Bergen) ont accepté de payer 26 milliards

de dollars aux Etats-Unis pour arrêter les poursuites judiciaires consécutives aux préjudices de la population américaine. Cette crise a également eu des conséquences sur les échanges internationaux, ainsi le président des Etats-Unis, Donald Trump, a demandé au président chinois de contrôler les exportations du fentanyl vers les États-Unis ainsi que ses dérivés fabriqués par les entreprises chinoises. Enfin, les trafiquants d'héroïne mexicains ont tiré profit de la situation en relançant le trafic de « l'héroïne de rue ».

En octobre 2017, le président des Etats-Unis a déclaré l'état d'urgence sanitaire. Très rapidement les états ont pris des mesures pour limiter la consommation des opioïdes, une forte disparité a alors été observée au sein des différents états. Certains états ont entouré la prescription par la dispensation d'un nombre limité de comprimés ; d'autres ont mis en place la règle du "bon samaritain" consistant à dénoncer un malade aux opioïdes sans pour autant porter des charges contre lui ; quand d'autres états ont créé une base de données informatiques afin de contrôler les prescriptions pour un même patient. Il s'agissait ici d'éviter que le patient obtienne des ordonnances chez plusieurs médecins.

Que constatons-nous en Europe ? Selon l'OCDE, depuis 2019, une hausse de 20% des décès liés à la consommation d'opioïdes est observée. Les usagers d'héroïne ne sont cependant pas majoritaires, ils sont toujours issus d'une classe très précaire et marginalisée. Les pays d'Europe, disposant i- d'un système de surveillance, ii- d'une législation stricte sur la publicité des médicaments, iii- de conditions spécifiques pour la délivrance de ces produits, sont relativement épargnés par cette crise liée à la consommation d'opioïdes. C'est notamment le cas de la France. D'après l'IFRI, en 2018, la France a observé 300 à 400 décès consécutifs à une surdose d'opioïde, en particulier la méthadone (40%), l'héroïne (20%) mais aussi les antalgiques opioïdes (12%). En 2015, à la suite de la mise en place du plan « Douleur », 17,1% de la population française, soit 10 millions de personnes, ont reçu une prescription d'antalgiques opioïdes. Parallèlement, l'ANSM a recensé une hausse du nombre des hospitalisations en relation avec la consommation d'antalgiques opioïdes prescrits : de 15 hospitalisations en 2000 à 40 hospitalisations en 2017 pour 1 million d'habitants. Entre 2005 et 2016, la toxicovigilance a montré que le nombre de notifications consécutives à une intoxication aux antalgiques opioïdes a largement

augmenté : 44 notifications à 87 sur 10000. D'après l'OFMA, les trois médicaments mis en cause sont le tramadol, la morphine et l'oxycodone. (37)(38)(39)

Si le phénomène de la consommation excessive de médicaments opioïdes en France n'atteint pas en intensité ce qui est observé aux Etats Unis, il n'en demeure pas moins que la situation est préoccupante. Les pouvoirs publics ont d'ores et déjà pris des mesures pour limiter la prescription de ces médicaments, il faudra probablement les renforcer avant que des conduites addictives que l'on commence à décrire ne viennent amplifier la consommation.

Conclusion

En prenant en compte l'actualité, les études faites sur les MSO ainsi que les données recueillies dans notre enquête, on appréhende mieux le rôle du pharmacien auprès des patients recevant des traitements de substitution aux opiacés et leur perception sur cette thématique. Les données obtenues à partir de notre enquête « flash » apportent des résultats satisfaisants quant à la place que les pharmaciens souhaitent occuper lors de la dispensation des médicaments. Elle pourrait être élargie dans le cadre d'entretiens pharmaceutiques à initier au bénéfice du patient. Toutefois, un manque de formation, d'informations mais aussi de connaissances relatives aux TSO par les pharmaciens est clairement rapporté. On note cependant que les pharmaciens interrogés ont la volonté d'agir et de se former. Ils estiment que le manque de formation représente le principal obstacle à la relation de confiance avec les patients traités par les MSO, probablement à l'origine de méfiance et des préjugés. Pour améliorer la pratique de leur art, plusieurs possibilités peuvent être suggérées telles que i- la mise en place d'un pharmacien référent pour tisser une relation de confiance avec le patient, ii- la formation continue à propos de la thématique des TSO et plus largement des opiacés, iii- une meilleure voie de communication des grandes instances de santé afin de transmettre et renseigner correctement l'information.

Références bibliographiques :

1. L'Essentiel sur... La réduction des risques et des dommages. Accessed February 10, 2022. <https://www.drogues.gouv.fr/lessentiel-reduction-risques-dommages>
2. Grant JE, Chamberlain SR. Expanding the Definition of Addiction: DSM-5 vs. ICD-11. *CNS Spectr.* 2016;21(4):300-303. doi:10.1017/S1092852916000183
3. Addictions · Inserm, La science pour la santé. Inserm. Accessed February 16, 2022. <https://www.inserm.fr/dossier/addictions/>
4. La place de la dopamine dans les processus de dépendance aux drogues – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. Accessed February 14, 2022. <https://www.academie-medecine.fr/la-place-de-la-dopamine-dans-les-processus-de-dependance-aux-drogues/>
5. Le système de récompense. labigorexie. Accessed February 14, 2022. <https://tpeglc.wixsite.com/labigorexie/blank-e4tkz>
6. Brisacier AC. L'objectif du tableau de bord annuel « Traitements de substitution aux opioïdes » réalisé par l'OFDT est de rassembler sur ce sujet les chiffres les plus récents émanant de différentes sources et de les présenter de manière synthétique. :19.
7. La substitution. Accessed October 19, 2021. <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/ce-qu-il-faut-savoir-sur/la-substitution>
8. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Haute Autorité de Santé. Accessed October 25, 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/c_272358/fr/strategies-therapeutiques-pour-les-personnes-dependantes-des-opiacés-place-des-traitements-de-substitution
9. L'ANSM rappelle les risques de la méthadone et l'importance de disposer de la naloxone - ANSM. Accessed November 6, 2021. <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-rappelle-les-risques-de-la-methadone-et-limportance-de-disposer-de-la-naloxone>
10. La France, plaque tournante du trafic de Subutex en Europe. *Le Monde.fr.* https://www.lemonde.fr/economie/article/2018/01/11/la-france-plaque-tournante-du-traffic-de-subutex-en-europe_5240280_3234.html. Published January 11, 2018. Accessed March 23, 2022.
11. Informations sur le bon usage du SUBUTEX® - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Accessed October 20, 2021. <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Informations-sur-le-bon-usage-du-SUBUTEX-R>
12. Landreat MG, Rozaire C, Victorri CV, Grall-Bronnec M. Représentation des traitements de substitution aux opiacés et de leur arrêt. Regards croisés patients/médecins. *Psychotropes.* 2013;Vol. 19(2):23-44.

13. Meddispar - Critères. Accessed February 14, 2022. <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Criteres#nav-buttons>
14. Voyager avec mes médicaments : Nouvelle modalité de transmissio - ANSM. Accessed November 7, 2021. <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/patient/voyager-avec-mes-medicaments>
15. Prescription et dispensation de la méthadone (sirop et gélule) : Questions-Réponses. Accessed March 23, 2022. <https://rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/substitut-methadone/690-prescription-et-dispensation-de-la-methadone-sirop-et-gelule-questions-reponses.html>
16. Résumé des caractéristiques du produit - METHADONE AP-HP 1,33 mg/ml, sirop - Base de données publique des médicaments. Accessed February 17, 2022. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67255773&typedoc=R>
17. OROBUPRÉ 2 mg et 8 mg lyophilisat oral : nouvelle spécialité de buprénorphine. VIDAL. Accessed June 27, 2022. <https://www.vidal.fr/actualites/22931-orobupre-2-mg-et-8-mg-lyophilisat-oral-nouvelle-specialite-de-buprenorphine.html>
18. Résumé des caractéristiques du produit - SUBUTEX 8 mg, comprimé sublingual - Base de données publique des médicaments. Accessed November 6, 2021. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68945058&typedoc=R>
19. Sulfate de morphine : traitement de substitution aux opiacés. Addictauvergne. Published September 23, 2014. Accessed February 14, 2022. <http://www.addictauvergne.fr/morphine-substitution-opiaces/>
20. Résumé des caractéristiques du produit - NALSCUE 0,9 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose - Base de données publique des médicaments. Accessed February 17, 2022. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60855566&typedoc=R>
21. 20210806-marr-nyxoid-guide-a-destination-des-professionnels-de-sante-v01-2021-07.pdf. Accessed February 17, 2022. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/08/06/20210806-marr-nyxoid-guide-a-destination-des-professionnels-de-sante-v01-2021-07.pdf>
22. CT-17390_PRENOXAD_PIC_INS_Avis1_CT17390.pdf. Accessed February 9, 2022. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17390_PRENOXAD_PIC_INS_Avis1_CT17390.pdf
23. Actualité - L'ANSM rappelle les risques de la méthadone et l'importance de disposer de la naloxone - ANSM. Accessed February 17, 2022. <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-rappelle-les-risques-de-la-methadone-et-limportance-de-disposer-de-la-naloxone>

24. fiche_memo_pro_naloxone_22fev2021.pdf. Accessed February 9, 2022. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_memo_pro_naloxone_22fev2021.pdf
25. Popeye, sors de ce corps ! Accessed March 23, 2022. <https://www.larevuedupraticien.fr/article/popeye-sors-de-ce-corps-0>
26. Psychoactif. Psychoactif, l'espace solidaire entre usagers de drogues. Accessed March 23, 2022. <https://www.psychoactif.org>
27. Patient Information for SUBOXONE® (buprenorphine and naloxone) Sublingual Film (CIII). Accessed February 17, 2022. <https://www.suboxone.com/>
28. La démographie des pharmaciens - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens. Accessed May 9, 2022. <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/La-demographie-des-pharmaciens2>
29. Brochure+de+la+démographie+pharmaceutique+complète+au+1er+janvier+2021.pdf. Accessed May 9, 2022. <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/554591/2566427/version/4/file/Brochure+de+la+d%C3%A9mographie+pharmaceutique+compl%C3%A8te+au+1er+janvier+2021.pdf>
30. Surdosage ou overdose aux opioïdes : l'ANSM fait le point sur l'offre thérapeutique de la naloxone en France. VIDAL. Accessed May 1, 2022. <https://www.vidal.fr/actualites/23871-surdosage-ou-overdose-aux-opioides-l-an-sm-fait-le-point-sur-l-offre-therapeutique-de-la-naloxone-en-france.html>
31. Surdosage aux opioïdes : PRENOXAD (naloxone), disponible en ville sur prescription médicale facultative. VIDAL. Accessed May 1, 2022. <https://www.vidal.fr/actualites/23336-surdosage-aux-opioides-prenoxad-naloxone-disponible-en-ville-sur-prescription-medecale-facultative.html>
32. Etcheverrigaray F, Bétaud C, Feuillet F, Grall-Bronnec M, Jolliet P, Victorri-Vigneau C. Pharmacists' different profiles characterization about opioid substitution treatments. *Thérapie*. 2016;71(4):379-387. doi:10.1016/j.therap.2016.01.008
33. Messaadi N, Pansu A, Cohen O, Cottencin O. Pharmacists' role in the continued care of patients under opiate substitution treatment. *Thérapie*. 2013;68(6):393-400. doi:10.2515/therapie/2013059
34. Hohmeier KC, Cernasev A, Sensmeier M, et al. U.S. student pharmacist perceptions of the pharmacist's role in methadone for opioid use disorder: A qualitative study. *SAGE Open Med*. 2021;9:20503121211022990. doi:10.1177/20503121211022994
35. plaquette-dta-2019-v3.pdf. Accessed February 16, 2022. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/06/01/plaquette-dta-2019-v3.pdf>

36. Tramadol per os : prescription limitée à 3 mois à partir du 15 avril 2020. VIDAL. Accessed February 16, 2022. <https://www.vidal.fr/actualites/24168-tramadol-per-os-prescription-limitee-a-3-mois-a-partir-du-15-avril-2020.html>
37. Joëlle - 2019 - Haute Autorité de santé.pdf. Accessed February 9, 2022. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/reco332_cadrage_opioides_2019_11_07_vd.pdf
38. Qu'est-ce que la crise des opioïdes, qui tue 130 Américains chaque jour ? LEFIGARO. Published January 8, 2019. Accessed February 8, 2022. <https://www.lefigaro.fr/vox/societe/2019/01/08/31003-20190108ARTFIG00106-qu-est-ce-que-la-crise-des-opioides-qui-tue-130-americaains-chaque-jour.php>
39. Crise des opioïdes : un « deal » à 26 milliards de dollars aux Etats-Unis. Les Echos. Published July 21, 2021. Accessed February 9, 2022. <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/crise-des-opiaces-un-accord-historique-de-26-milliards-de-dollars-pour-solder-les-milliers-de-litiges-aux-etats-unis-1333873>

Annexes

Annexe I : Evaluation de l'addiction : DSM-V

Mode d'utilisation inadapté d'un produit conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

1. Le produit est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation du produit
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le produit, utiliser le produit ou récupérer de leurs effets
4. « Craving » ou une envie intense de consommer le produit
5. Utilisation répétée du produit conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison
6. Utilisation du produit malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du produit
7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation du produit
8. Utilisation répétée du produit dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
9. L'utilisation du produit est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance
10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants : a. besoin de quantités notablement plus fortes du produit pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité du produit
11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. syndrome de sevrage du produit caractérisé
 - b. le produit (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

- Présence de 2 à 3 critères : ADDICTION LÉGÈRE
- Présence de 4 à 5 critères : ADDICTION MODÉRÉE
- Présence de 6 critères ou plus : ADDICTION SÉVÈRE

Annexe II : Questionnaire envoyé aux pharmaciens de Picardie

1) Je suis :
a. Un homme b. Une femme
2) Quel âge avez-vous ?
a. < 25 ans b. Entre 25 et 40 ans c. Entre 40 et 55 ans d. > 55 ans
3) Dans quel département exercez-vous ? Numéro du département
4) Dans quel environnement démographique exercez-vous ?
a. En centre-ville d'une grande ville b. En périphérie d'une grande ville c. Dans un centre commercial d. En campagne ou dans un bourg
5) La pharmacie se situe :
a. Près d'un hôpital b. Près d'un CSAPA c. Près d'une structure accueillant des toxicomanes (les communautés thérapeutiques, les CAARUD, des associations) d. Proche d'aucune structure
6) Lors de la dispensation de TSO, combien de temps passez-vous avec les patients ?
a. < 5 minutes b. Entre 5 et 10 minutes c. Entre 10 et 15 minutes d. > 15 minutes
7) Quel nombre d'ordonnances prescrivant un TSO estimez-vous délivrer par semaine ?
a. < 5 ordonnances b. Entre 5 et 10 ordonnances c. Entre 10 et 15 ordonnances d. > 15 ordonnances
8) Quel est le TSO que vous délivrez le plus souvent dans votre officine ?
a. La buprénorphine b. La méthadone c. Autant des deux
9) En règle générale, quelle est la nature de la relation avec les patients qui bénéficient de la prescription d'un TSO ?
a. Conflictuelle

	<ul style="list-style-type: none"> b. Correcte c. Absente
10) Avez-vous des TSO en stock ?	
	<ul style="list-style-type: none"> a. Oui b. Non
11) Pensez-vous avoir développé une méfiance à l'égard des patients qui prennent des TSO ?	
	<ul style="list-style-type: none"> a. Beaucoup b. Modérée c. Un peu d. Pas du tout
12) Connaissez-vous l'antidote à administrer en cas de surdosage aux opiacés ?	
	<ul style="list-style-type: none"> a. Oui b. Non
13) Connaissez-vous les signes cliniques d'une personne en surdosage d'opioïdes ?	
	<ul style="list-style-type: none"> a. Oui b. Non
14) Connaissez-vous les formes d'administration de naloxone ?	
	<ul style="list-style-type: none"> a. Oui b. Non
15) Connaissez-vous les conditions de dispensation de la spécialité de Naloxone avec, et sans ordonnance ?	
	<ul style="list-style-type: none"> a. Oui b. Non
16) Détenez-vous une seringue de Naloxone prête à l'emploi dans votre officine au cas où un patient ou un proche d'un patient viendrait en urgence pour obtenir ce médicament ?	
	<ul style="list-style-type: none"> a. Oui b. Non
17) Estimez-vous être suffisamment formé ? Entre 1 et 10, quelle valeur vous semble correcte ? (1 très peu formé - 10 parfaitement formé)	
18) Seriez-vous prêt à améliorer vos connaissances sur les TSO ?	
	<ul style="list-style-type: none"> a. Oui b. Non

Annexe III : Résultats bruts du questionnaire

Horodateur	Je suis :	Quel âge avez-vous ?	Dans quel département exercez-vous ?	Dans quel environnement démographique exercez-vous ?	La pharmacie se situe	Lors de la dispensation de TSO, combien de temps passez-vous avec les patients ?	Quel nombre d'ordonnances prescrivez-vous un TSO estimez-vous délivrer par semaine ?	Quel est le TSO que vous délivrez le plus souvent dans votre officine ?	En règle générale, quelle est la nature de la relation avec les patients qui bénéficient de la prescription d'un TSO ?	Avez-vous des TSO en stock ?	Pensez-vous avoir développé une méfiance à l'égard des patients qui prennent des TSO ?	Connaissez-vous l'antidote à administrer en cas de surdosage aux opiacés ?	Connaissez-vous les signes cliniques d'une personne en surdosage d'opioïdes ?	Connaissez-vous les formes d'administration de naloxone ?	Connaissez-vous les conditions de dispensation de la spécialité de Naloxone avec, et sans ordonnance ?	Déterminez-vous une seringue de Naloxone prête à l'emploi dans votre officine au cas où un patient ou un proche d'un patient viendrait en urgence pour obtenir ce médicament ?	Estimez-vous être suffisamment formé ? Entre 1 et 10, quelle valeur vous semble correcte ? (1 très peu formé - 10 parfaitement formé)	Seriez-vous prêt à améliorer vos connaissances sur les TSO ?	
27/02/2022 15:00:21	Un homme	Entre 40 et 55 ans	75 Paris	En centre ville d'une grande ville	Près d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Oui	Un peu	Non	Non	Non	Oui	Oui	8	Oui	
02/03/2022 20:49:53	Une femme	Entre 25 et 40 ans	80 Somme	En campagne ou dans un bourg	Près d'un hôpital	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 15 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	6	Oui

02/03/2022 20:54:00	Une femme	Entre 25 et 40 ans	59 Nord	En périphérie d'une grande ville	Près d'un hôpital	Entre 10 et 15 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Conflictuelle	Non	Un peu	Oui	Oui	Oui	Non	Non	1	Oui
02/03/2022 21:39:48	Un homme	Entre 25 et 40 ans	80 Somme	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Pas du tout	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	6	Oui
03/03/2022 00:59:19	Une femme	Entre 25 et 40 ans	69 Rhône	En périphérie d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Non	Non	Non	6	Oui
03/03/2022 07:58:39	Une femme	< 25 ans	14 Calvados	En périphérie d'une grande ville	Près d'un hôpital	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Non	Un peu	Oui	Oui	Non	Non	Oui	2	Oui
03/03/2022 11:14:04	Un homme	Entre 25 et 40 ans	02 Aisne	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Pas du tout	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	8	Non
03/03/2022 11:35:55	Une femme	Entre 25 et 40 ans	43 Haute Loire	En périphérie d'une grande ville	Près d'un hôpital	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Non	Non	Non	2	Oui
03/03/2022 11:40:00	Un homme	Entre 25 et 40 ans	10 Aube	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Non	Pas du tout	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	5	Oui

03/03/2022 12:04:16	Un homme	Entre 25 et 40 ans	03 Allier	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	10	Oui
03/03/2022 12:18:48	Une femme	Entre 25 et 40 ans	67 Bas Rhin	En centre ville d'une grande ville	Près d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)	< 5 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Oui	Oui	Non	Non	7	Oui
03/03/2022 12:31:59	Une femme	Entre 40 et 55 ans	27 Eure	En campagne ou dans un bourg	Près d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Oui	Oui	Non	Non	5	Oui
03/03/2022 12:36:21	Une femme	Entre 25 et 40 ans	95 Val d'Oise	En centre ville d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Oui	Pas du tout	Oui	Oui	Oui	Non	Non	7	Oui
03/03/2022 12:55:14	Une femme	< 25 ans	69 Rhône	En centre ville d'une grande ville	Près d'un hôpital	< 5 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Absente	Oui	Pas du tout	Oui	Oui	Oui	Non	Non	6	Oui
03/03/2022 13:00:30	Une femme	Entre 25 et 40 ans	59 Nord	En périphérie d'une grande ville	Près d'un hôpital	Entre 10 et 15 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Oui	Non	Non	6	Oui

03/03/2022 13:02:44	Une femme	Entre 25 et 40 ans	63 Puy de Dôme	En centre ville d'une grande ville	Près d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)	Entre 10 et 15 minutes	Entre 5 et 15 ordonnances	La Méthadone	Absente	Oui	Un peu	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	5	Oui
03/03/2022 13:14:04	Une femme	Entre 25 et 40 ans	67 Bas Rhin	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Oui	Oui	Non	Non	7	Oui
03/03/2022 13:17:18	Un homme	Entre 25 et 40 ans	80 Somme	En centre ville d'une grande ville	Près d'un hôpital	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	10	Non
03/03/2022 13:31:02	Une femme	Entre 25 et 40 ans	45 Loiret	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 10 et 15 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Oui	Oui	Non	Non	6	Oui
03/03/2022 13:34:15	Une femme	Entre 25 et 40 ans	21 Côte d'Or	En périphérie d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	9	Oui
03/03/2022 13:40:38	Une femme	Entre 25 et 40 ans	76 Seine Maritime	En campagne ou dans un bourg	Près d'un hôpital	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Non	Oui	Oui	Non	6	Oui

03/03/2022 13:56:11	Une femme	Entre 25 et 40 ans	13 Bouches du Rhône	En centre ville d'une grande ville	Près d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Oui	Non	Non	7	Oui
03/03/2022 14:10:52	Une femme	Entre 25 et 40 ans	69 Rhône	En centre ville d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 10 et 15 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Beaucoup	Oui	Non	Non	Non	Non	4	Oui
03/03/2022 16:06:58	Une femme	Entre 25 et 40 ans	69 Rhône	En centre ville d'une grande ville	Proche d'aucune structure	< 5 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Conflictuelle	Oui	Modérée	Oui	Oui	Oui	Non	Non	4	Oui
03/03/2022 17:03:16	Une femme	Entre 40 et 55 ans	80 Somme	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	5	Oui
03/03/2022 20:38:25	Une femme	Entre 25 et 40 ans	30 Gard	En campagne ou dans un bourg	Près d'un hôpital	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Modérée	Non	Non	Non	Non	Non	1	Oui
03/03/2022 21:23:17	Une femme	Entre 40 et 55 ans	59 Nord	En périphérie d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Non	Non	Non	3	Oui
03/03/2022 21:48:36	Une femme	> 55 ans	31 Haute Garonne	En périphérie d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 10 et 15 minutes	Entre 5 et 15 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	6	Oui

03/03/2022 22:15:13	Une femme	Entre 40 et 55 ans	01 Ain	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Non	Un peu	Non	Non	Non	Non	Non	Non	1	Oui
03/03/2022 22:36:01	Une femme	> 55 ans	54 Meurthe et Moselle	En périphérie d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 15 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	2	Oui
03/03/2022 23:45:07	Une femme	Entre 40 et 55 ans	34 Hérault	En périphérie d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Pas du tout	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	3	Oui
04/03/2022 01:07:17	Un homme	Entre 25 et 40 ans	34 Hérault	En centre ville d'une grande ville	Près d'une structure accueillant des toxicomanes	< 5 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	7	Oui
04/03/2022 02:38:03	Un homme	Entre 25 et 40 ans	14 Calvados	En périphérie d'une grande ville	Près d'un hôpital	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 15 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Oui	Pas du tout	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	1	Oui
04/03/2022 07:05:56	Une femme	Entre 25 et 40 ans	74 Haute Savoie	En périphérie d'une grande ville	Près d'une structure accueillant des toxicomanes	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	4	Oui
04/03/2022 07:56:48	Une femme	Entre 40 et 55 ans	29 Finistère	En périphérie d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	2	Oui

04/03/2022 08:29:05	Une femme	< 25 ans	69 Rhône	En centre ville d'une grande ville	Près d'un hôpital	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 15 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	4	Oui
04/03/2022 12:50:00	Une femme	Entre 25 et 40 ans	60 Oise	En périphérie d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	6	Oui
04/03/2022 14:23:35	Un homme	Entre 25 et 40 ans	80 Somme	En centre ville d'une grande ville	Près d'un hôpital	< 5 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Beaucoup	Oui	Oui	Oui	Non	Non	6	Oui
04/03/2022 14:55:30	Une femme	Entre 40 et 55 ans	31 Haute Garonne	En centre ville d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Oui	Beaucoup	Oui	Non	Non	Non	Non	1	Oui
04/03/2022 14:59:05	Une femme	Entre 25 et 40 ans	29 Finistère	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Oui	Non	Non	6	Oui
04/03/2022 15:07:39	Un homme	> 55 ans	81 Tarn	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 10 et 15 minutes	Entre 5 et 15 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Oui	Non	Non	6	Oui
04/03/2022 15:23:21	Une femme	< 25 ans	62 Pas de Calais	En campagne ou dans un bourg	Près d'un hôpital	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Oui	Oui	Non	Non	4	Oui

04/03/2022 15:25:17	Un homme	Entre 25 et 40 ans	80 Somme	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 15 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Non	Non	Non	4	Oui
04/03/2022 15:26:30	Une femme	Entre 25 et 40 ans	02 Aisne	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	> 15 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Non	Un peu	Oui	Oui	Oui	Non	Non	6	Oui
04/03/2022 15:57:23	Un homme	Entre 25 et 40 ans	66 Pyrénées Orientales	En centre ville d'une grande ville	Près d'une structure accueillant des toxicomanes	Entre 5 et 10 minutes	> 15 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Oui	Non	Non	2	Oui
04/03/2022 16:11:24	Une femme	Entre 25 et 40 ans	75 Paris	En centre ville d'une grande ville	Près d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)	Entre 10 et 15 minutes	Entre 5 et 15 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Non	Beaucoup	Oui	Non	Oui	Non	Non	6	Oui
04/03/2022 16:32:26	Une femme	Entre 40 et 55 ans	16 Charente	En périphérie d'une grande ville	Proche d'aucune structure	< 5 minutes	Entre 5 et 15 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Oui	Non	Non	5	Oui
04/03/2022 16:51:47	Une femme	< 25 ans	59 Nord	En centre ville d'une grande ville	Près d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Buprénorphine	Conflictuelle	Oui	Modérée	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	5	Oui

04/03/2022 17:11:33	Une femme	Entre 25 et 40 ans	14 Calvados	En centre ville d'une grande ville	Près d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)	< 5 minutes	< 5 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Non	Oui	Non	Non	6	Oui
04/03/2022 18:39:03	Un homme	Entre 25 et 40 ans	62 Pas de Calais	En périphérie d'une grande ville	Près d'un hôpital	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Pas du tout	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	7	Oui
04/03/2022 18:39:48	Une femme	Entre 25 et 40 ans	29 Finistère	En centre ville d'une grande ville	Près d'une structure accueillant des toxicomanes	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 15 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	6	Oui
04/03/2022 19:11:56	Un homme	Entre 40 et 55 ans	90 Territoire de Belfort	En périphérie d'une grande ville	Proche d'aucune structure	< 5 minutes	< 5 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Oui	Non	Non	4	Oui
04/03/2022 19:25:55	Une femme	Entre 25 et 40 ans	95 Val d'Oise	En périphérie d'une grande ville	Près d'un hôpital	< 5 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Non	Non	Non	Non	3	Oui
04/03/2022 20:34:25	Une femme	Entre 25 et 40 ans	35 Ile et Vilaine	En centre ville d'une grande ville	Proche d'aucune structure	< 5 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Non	Oui	Non	Non	5	Oui
04/03/2022 20:48:56	Une femme	Entre 25 et 40 ans	14 Calvados	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Oui	Modérée	Non	Non	Oui	Non	Oui	2	Oui

04/03/2022 21:32:49	Une femme	Entre 25 et 40 ans	02 Aisne	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Non	Pas du tout	Oui	Oui	Oui	Non	Non	2	Oui
04/03/2022 22:03:15	Une femme	> 55 ans	92 Hauts de Seine	En centre ville d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Non	Un peu	Non	Oui	Non	Non	Non	5	Oui
04/03/2022 22:08:00	Un homme	Entre 40 et 55 ans	10 Aube	En périphérie d'une grande ville	Près d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)	Entre 10 et 15 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Pas du tout	Oui	Oui	Non	Non	Non	7	Oui
04/03/2022 22:33:17	Une femme	Entre 25 et 40 ans	91 Essonne	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 10 et 15 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Oui	Oui	Non	Non	4	Oui
04/03/2022 22:35:18	Une femme	> 55 ans	75 Paris	En centre ville d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Beaucoup	Oui	Non	Oui	Non	Non	6	Oui
04/03/2022 22:44:52	Une femme	Entre 25 et 40 ans	54 Meurthe et Moselle	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Oui	Oui	Non	Non	6	Oui
04/03/2022 22:50:50	Une femme	< 25 ans	57 Moselle	En campagne ou dans un bourg	Près d'un hôpital	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Beaucoup	Oui	Oui	Oui	Non	Non	5	Oui

04/03/2022 23:00:06	Une femme	Entre 25 et 40 ans	54 Meurthe et Moselle	En périphérie d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Non	Non	Non	Non	5	Oui
04/03/2022 23:24:08	Une femme	Entre 25 et 40 ans	53 Mayenne	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Non	Non	Non	5	Oui
04/03/2022 23:29:54	Une femme	Entre 25 et 40 ans	80 Somme	En centre ville d'une grande ville	Près d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 15 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	8	Oui
04/03/2022 23:32:41	Une femme	Entre 40 et 55 ans	66 Pyrénées Orientales	En centre ville d'une grande ville	Près d'une structure accueillant des toxicomanes	Entre 5 et 10 minutes	> 15 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	7	Oui
05/03/2022 00:21:33	Une femme	Entre 25 et 40 ans	41 Loir et Cher	En périphérie d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Non	Oui	Non	Non	6	Oui
05/03/2022 00:21:44	Une femme	Entre 25 et 40 ans	75 Paris	En centre ville d'une grande ville	Près d'un hôpital	< 5 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Absente	Non	Un peu	Oui	Oui	Non	Oui	Non	4	Oui

05/03/2022 00:40:16	Une femme	Entre 25 et 40 ans	60 Oise	En centre ville d'une grande ville	Près d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Buprénorphine	Conflictuelle	Oui	Beaucoup	Non	Non	Non	Non	Non	1	Oui
05/03/2022 07:37:20	Une femme	Entre 40 et 55 ans	15 Cantal	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Non	Un peu	Oui	Oui	Oui	Non	Non	2	Oui
05/03/2022 08:25:25	Une femme	Entre 25 et 40 ans	17 Charente Maritime	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	7	Oui
05/03/2022 09:19:42	Une femme	Entre 25 et 40 ans	37 Indre et Loire	En centre ville d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Non	Modérée	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	8	Oui
05/03/2022 12:36:31	Une femme	< 25 ans	32 Gers	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Pas du tout	Non	Oui	Non	Non	Non	1	Oui
05/03/2022 12:47:06	Un homme	Entre 25 et 40 ans	62 Pas de Calais	En périphérie d'une grande ville	Près d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)	< 5 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Méthadone	Absente	Oui	Un peu	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	5	Oui

05/03/2022 13:02:24	Une femme	Entre 25 et 40 ans	93 Seine Saint Denis	En périphérie d'une grande ville	Près d'un hôpital	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	8	Oui
05/03/2022 13:17:35	Une femme	Entre 25 et 40 ans	80 Somme	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Absente	Oui	Un peu	Oui	Oui	Oui	Non	Non	7	Oui
05/03/2022 13:25:31	Une femme	> 55 ans	80 Somme	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 10 et 15 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Un peu	Non	Non	Non	Non	Non	3	Oui
05/03/2022 13:52:05	Une femme	> 55 ans	22 Côtes d'Armor	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	4	Oui
05/03/2022 14:05:06	Une femme	Entre 25 et 40 ans	83 Var	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 10 et 15 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Pas du tout	Oui	Oui	Oui	Non	Non	3	Oui
05/03/2022 14:19:48	Une femme	Entre 25 et 40 ans	65 Hautes Pyrénées	En centre commercial	Proche d'aucune structure	< 5 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Beaucoup	Non	Oui	Oui	Non	Non	4	Oui
05/03/2022 15:03:08	Une femme	Entre 25 et 40 ans	78 Yvelines	En centre ville d'une grande ville	Près d'un hôpital	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Non	Un peu	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	7	Oui

05/03/2022 15:37:07	Une femme	Entre 25 et 40 ans	31 Haute Garonne	En périphérie d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Pas du tout	Oui	Oui	Oui	Non	Non	4	Oui
05/03/2022 17:23:19	Une femme	Entre 40 et 55 ans	80 Somme	En campagne ou dans un bourg	Près d'un hôpital	Entre 10 et 15 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	8	Oui
05/03/2022 17:31:10	Une femme	Entre 40 et 55 ans	80 Somme	En périphérie d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Non	Non	Non	5	Oui
05/03/2022 17:36:58	Une femme	Entre 25 et 40 ans	69 Rhône	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Non	Oui	Non	Non	5	Oui
05/03/2022 20:36:23	Une femme	Entre 25 et 40 ans	86 Vienne	En périphérie d'une grande ville	Près d'un hôpital	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Oui	Pas du tout	Oui	Oui	Oui	Non	Non	6	Oui
05/03/2022 20:43:44	Un homme	Entre 25 et 40 ans	44 Loire Atlantique	En périphérie d'une grande ville	Près d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)	< 5 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Non	Non	Non	3	Oui
05/03/2022 21:32:22	Une femme	Entre 25 et 40 ans	10 Aube	En périphérie d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 10 et 15 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Oui	Non	Non	Non	5	Oui

05/03/2022 22:11:00	Une femme	< 25 ans	60 Oise	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	< 5 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Oui	Non	Oui	Non	4	Oui
05/03/2022 22:36:45	Un homme	> 55 ans	06 Alpes-Maritimes	En périphérie d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Oui	Oui	Non	Non	8	Oui
05/03/2022 23:03:12	Une femme	Entre 25 et 40 ans	39 Jura	En campagne ou dans un bourg	Près d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Pas du tout	Oui	Non	Non	Non	Non	3	Oui
06/03/2022 01:12:23	Une femme	Entre 25 et 40 ans	95 Val d'Oise	En périphérie d'une grande ville	Près d'un hôpital	< 5 minutes	< 5 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Non	Pas du tout	Non	Non	Non	Non	Non	2	Oui
06/03/2022 08:30:15	Une femme	Entre 25 et 40 ans	73 Savoie	En centre ville d'une grande ville	Près d'un hôpital	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Pas du tout	Oui	Non	Non	Non	Non	5	Oui
06/03/2022 11:48:19	Une femme	Entre 25 et 40 ans	16 Charente	En périphérie d'une grande ville	Près d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Pas du tout	Oui	Oui	Oui	Non	Non	7	Oui

06/03/2022 19:05:56	Une femme	Entre 40 et 55 ans	30 Gard	En centre commercial	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Pas du tout	Oui	Non	Non	Non	Non	1	Oui
06/03/2022 19:36:41	Une femme	Entre 25 et 40 ans	75 Paris	En centre ville d'une grande ville	Près d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Oui	Pas du tout	Oui	Oui	Oui	Non	Non	4	Oui
06/03/2022 20:56:38	Une femme	Entre 25 et 40 ans	63 Puy de Dôme	En centre ville d'une grande ville	Près d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Non	Non	Non	Non	3	Oui
06/03/2022 22:29:49	Une femme	Entre 25 et 40 ans	80 Somme	En périphérie d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 10 et 15 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Pas du tout	Oui	Oui	Oui	Non	Non	4	Oui
06/03/2022 23:35:50	Une femme	Entre 25 et 40 ans	76 Seine Maritime	En centre ville d'une grande ville	Près d'un hôpital	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Oui	Oui	Non	Non	4	Oui
07/03/2022 00:04:24	Un homme	Entre 40 et 55 ans	80 Somme	En campagne ou dans un bourg	Près d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)	< 5 minutes	Entre 5 et 10 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Non	Modérée	Oui	Oui	Oui	Non	Non	1	Oui

07/03/2022 07:02:20	Une femme	Entre 40 et 55 ans	37 Indre et Loire	En périphérie d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 10 et 15 minutes	< 5 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Non	Un peu	Oui	Oui	Oui	Non	Non	5	Oui
07/03/2022 11:16:23	Une femme	Entre 25 et 40 ans	83 Var	En périphérie d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Non	Un peu	Oui	Non	Oui	Non	Non	5	Oui
07/03/2022 21:03:09	Une femme	Entre 25 et 40 ans	37 Indre et Loire	En centre ville d'une grande ville	Près d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 15 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Beaucoup	Oui	Oui	Oui	Non	Non	6	Oui
07/03/2022 22:36:41	Un homme	Entre 25 et 40 ans	76 Seine Maritime	En centre ville d'une grande ville	Près d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)	< 5 minutes	Entre 5 et 15 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Pas du tout	Oui	Oui	Oui	Non	Non	8	Oui
08/03/2022 12:36:44	Une femme	Entre 25 et 40 ans	94 Val de Marne	En centre ville d'une grande ville	Près d'un hôpital	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Non	Pas du tout	Oui	Oui	Oui	Non	Non	4	Oui
10/03/2022 09:45:02	Un homme	Entre 40 et 55 ans	89 Yonne	En périphérie d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Pas du tout	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	2	Oui

11/03/2022 13:25:33	Une femme	Entre 25 et 40 ans	88 Vosges	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	< 5 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Un peu	Oui	Non	Non	Non	Non	4	Oui
11/03/2022 14:18:56	Une femme	Entre 25 et 40 ans	27 Eure	En campagne ou dans un bourg	Près d'un CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)	Entre 10 et 15 minutes	Entre 5 et 15 ordonnances	Autant des deux	Correcte	Oui	Pas du tout	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	9	Oui
11/03/2022 16:21:16	Une femme	Entre 25 et 40 ans	14 Calvados	En centre ville d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	Entre 5 et 15 ordonnances	La Buprénorphine	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Oui	Oui	Non	Non	6	Oui
15/03/2022 14:53:19	Une femme	Entre 40 et 55 ans	60 Oise	En campagne ou dans un bourg	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Modérée	Oui	Non	Non	Non	Non	8	Oui
15/03/2022 15:42:32	Une femme	Entre 40 et 55 ans	60 Oise	En centre ville d'une grande ville	Proche d'aucune structure	Entre 5 et 10 minutes	< 5 ordonnances	La Méthadone	Correcte	Oui	Pas du tout	Non	Oui	Non	Oui	Non	5	Oui

Annexe IV : Fiche de rappel fait par l'ASNM

Surdosage aux opioïdes : PRENOXAD (naloxone), disponible en ville sur prescription médicale facultative

Par Isabelle Cochois - date de publication : 05 juin 2019

PRENOXAD 0,91 mg/mL solution injectable IM est un nouvel antidote à base de naloxone, indiqué chez l'adulte dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée.

De prescription médicale facultative, PRENOXAD peut être administré en dehors d'une structure médicalisée, par un usager préalablement formé aux différentes étapes de cette prise en charge (décrites dans l'article ci-dessous).

PRENOXAD est un médicament hybride de NARCAN 0,4 mg/mL solution injectable par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, dont l'usage est pour sa part réservé aux structures médicalisées.

Administré par voie intra-musculaire (IM), PRENOXAD est conditionné en seringue préremplie contenant 5 doses graduées de 0,4 mL. Après avoir prévenu les services de secours, puis administré une dose initiale de 0,4 mL, l'usager pourra renouveler cette dose dans l'attente, en l'absence d'amélioration.

PRENOXAD est remboursable à 65 % par l'Assurance maladie et agréé aux collectivités. Son prix public (hors honoraires de dispensation) s'élève à 23,16 euros (1 seringue préremplie de 2 mL et 2 aiguilles).

Nouvel antidote à base de naloxone, PRENOXAD 0,91 mg/mL solution injectable IM en seringue préremplie est indiqué chez l'adulte dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes (Cf. **Encadré 1**), caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou une dépression du système nerveux central, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée (Cf. VIDAL Reco "Dépendance aux opiacés : traitement de substitution").

L'utilisation de PRENOXAD ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale.

Encadré 1 - La triade du surdosage aux opioïdes

Un surdosage aux opioïdes peut être identifié par l'association de trois signes et symptômes :

- un trouble de la conscience pouvant aller jusqu'au coma,
- un myosis bilatéral serré (contraction importante de la pupille des deux yeux),
- une bradypnée (ventilation ralentie, inférieure à 16 mouvements respiratoires par minute selon l'Académie de médecine).

PRENOXAD a reçu une AMM (autorisation de mise sur le marché) française en août 2018.

Il s'agit d'un médicament hybride de NARCAN 0,4 mg/mL solution injectable.

Cependant, PRENOXAD et NARCAN se différencient par :

- leur présentation : en seringue préremplie pour PRENOXAD, en ampoule POUR narcan ;
- leur voie d'injection : PRENOXAD est administré par voie intramusculaire (IM), NARCAN par voie IM, intraveineuse ou sous-cutanée ;
- leur modalité de prescription et délivrance : NARCAN est sur liste I et soumis à prescription médicale obligatoire. PRENOXAD est en prescription facultative.

Un intérêt clinique important dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée

Dans son [avis du 5 décembre 2018](#), la Commission de la Transparence a évalué PRENOXAD sur la base d'une "*revue de la littérature visant à documenter* :

- *la pharmacocinétique du chlorhydrate de naloxone par voie intramusculaire ;*
- *l'inversion de la dépression respiratoire induite par un opioïde après injection de chlorhydrate de naloxone, et comparée à la voie intranasale ;*
- *l'organisation et les résultats des programmes nationaux de mise à disposition du chlorhydrate de naloxone aux usagers de drogue et à leurs tiers."*

Aucune étude d'efficacité n'a été menée spécifiquement avec PRENOXAD, conformément à la procédure d'enregistrement des médicaments hybrides.

Les résultats d'une étude sur l'utilisation de PRENOXAD en Ecosse, où il est déjà disponible et fait l'objet d'un suivi, ont également été pris en compte. Ces résultats font l'objet d'un rapport annuel visant à mesurer l'impact du programme national de mise à disposition de naloxone aux usagers (distribution de kits de PRENOXAD). Selon ce rapport, le pourcentage d'usagers décédés suite à un surdosage d'opioïdes dans les 4 semaines suivant une sortie de prison ou d'hospitalisation est passé respectivement de 9,8 % et 9,7 % en 2011 (avant le déploiement du programme) à 4,7 % et 10,3 % en 2015.

Sur la base des données disponibles lors de l'évaluation de PRENOXAD, la Commission de la Transparence considère que le profil d'efficacité et de tolérance de la naloxone est connu, lorsqu'elle est utilisée sous sa forme injectable en structure médicalisée dans la prise en charge en urgence des surdosages aux opioïdes.

Elle indique cependant qu'on ne dispose pas de données d'efficacité selon le schéma d'administration et l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de PRENOXAD.

La Commission précise également qu'"*aucune donnée d'efficacité documentant l'intérêt de l'administration précoce de PRENOXAD par rapport à la prise en charge actuelle, reposant sur les transports médicalisés d'urgence et la prise en charge hospitalière, n'est disponible*".

En termes de tolérance, la Commission fait remarquer que la levée brutale des effets morphiniques chez des patients ayant consommé un opioïde peut précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage important (rhinorrhée [écoulements nasals], larmoiements [formation excessive de larmes], douleurs musculaires, frissons, piloérection et, sous 24 à 48 heures, crampes musculaires et abdominales).

En conclusion de son avis, la Commission attribue à PRENOXAD un service médical rendu (SMR) important, sans amélioration du SMR (ASMR V), dans son indication d'AMM.

Elle attire l'attention des usagers sur l'absence de dispositifs de sécurité sur la seringue préremplie de PRENOXAD, tant vis-à-vis du respect de la posologie (la seringue contient 5 doses uniquement identifiées par graduations) que du risque d'accident d'exposition au sang.

Nécessité d'une formation préalable à toute prescription ou délivrance

La mise à disposition de PRENOXAD s'inscrit dans un programme de distribution de naloxone en ville aux usagers de drogues ainsi qu'à leurs tiers, avec la possibilité de l'administrer dans un milieu non médical.

Avant de délivrer PRENOXAD, la personne susceptible d'administrer la naloxone doit être formée à l'utilisation de ce médicament. Le formateur doit prendre les mesures nécessaires pour s'assurer que la personne formée comprend parfaitement les indications et l'utilisation de PREXONAD.

Dans ce contexte, plusieurs éléments sont mis à disposition dans le cadre du plan de gestion des risques, comme un [guide patient](#) ou un [guide professionnel de santé](#) (voir en fin d'article les autres documents disponibles).

De son côté, le patient ayant une dispensation de PRENOXAD doit informer les personnes de son entourage de l'existence de ce médicament chez lui ou sur lui, afin d'intervenir si la situation de surdosage se présente. L'entourage doit être formé aux modalités d'administration de PRENOXAD.

PRENOXAD en pratique

PRENOXAD s'administre par voie intramusculaire (IM).

La seringue préremplie est graduée ; chaque graduation correspond à une dose de 0,4 mL.

Une seringue contient 5 doses au total (soit un total de 2 ml de solution).

- **Instructions pour la manipulation de PRENOXAD à l'intention des usagers**

En cas de suspicion de surdosage aux opioïdes, l'injection de PRENOXAD doit être réalisée en suivant les instructions fournies dès la prescription ou la délivrance de PRENOXAD (Cf. **Encadré 2**).

Encadré 2 - Instructions pour la manipulation de PRENOXAD

Ces instructions doivent être fournies au patient et à son entourage dès la prescription et/ou la dispensation de PRENOXAD.

- Prévenir **immédiatement et systématiquement** les structures d'urgence (appeler le 15 ou le 112).
- Allonger le patient sur le dos.
- Assembler PRENOXAD : enlever le capuchon de la seringue puis fixer une aiguille sur la seringue.
- Tenir la seringue de la même façon qu'un stylo.
- Injecter PRENOXAD à angle droit par rapport à la surface de la peau dans les zones où l'injection intramusculaire peut être pratiquée (muscle extérieur de la cuisse ou haut du bras), **directement à travers les vêtements** si nécessaire : pousser sur le piston jusqu'à la première graduation (ligne noire), soit une dose.
- Retirer l'aiguille du muscle et remettre la seringue dans la boîte de PRENOXAD : ne pas retirer l'aiguille de la seringue ni remettre le capuchon.
- Noter l'heure d'administration de PRENOXAD.
- Rester auprès du patient, surveiller son état d'éveil et sa fréquence respiratoire : le patient doit être capable de respirer sans aide à une fréquence de 10 à 12 inspirations par minute. Si c'est le cas, installer le patient en position latérale de sécurité.
- Si la fréquence respiratoire ou l'état d'éveil du patient ne s'améliore pas au bout de 2-3 minutes après l'administration de PRENOXAD, ou si après une légère amélioration, la fréquence respiratoire ou l'état du patient se dégrade :
 - Répéter l'administration jusqu'à la ligne noire suivante, en utilisant la même aiguille que précédemment et en suivant la même procédure.
 - Répéter l'opération autant de fois que nécessaire et au maximum 4 fois.
- Attendez l'arrivée des secours et leur remettre la boîte de PRENOXAD, la seringue et les aiguilles.
- **Si le patient reprend complètement connaissance, le convaincre d'attendre les secours et rester près de lui jusqu'à leur arrivée.** La demi-vie d'élimination de la naloxone étant courte, les symptômes d'un

surdosage aux opioïdes peuvent réapparaître à distance d'une première amélioration.

La durée d'action de certains opioïdes (dihydrocodéine, oxycodone, fentanyl et méthadone, par exemple) peut être plus longue que celle de la naloxone, conduisant à un risque de résurgence de la dépression respiratoire même après une première amélioration des symptômes.

D'où l'importance d'attendre les secours et de rester près du patient, même s'il va mieux, jusqu'à leur arrivée.

Dans tous les cas, après un épisode de surdosage, une surveillance du patient de plusieurs heures en milieu hospitalier est nécessaire.

- **Schéma posologique**

La dose initiale est de 0,4 mL (1 graduation).

Si l'état du patient ne s'améliore pas, une nouvelle dose peut être administrée 2 à 3 minutes après la précédente (Cf. **Encadré 2** ci-dessus).

La seringue de PRENOXAD n'est pas prête à l'emploi : avant l'injection, il faut fixer l'aiguille fournie dans l'emballage sur la seringue.

L'emballage contient deux aiguilles, au cas où la première serait endommagée.

La seringue préremplie de PRENOXAD est destinée à un patient unique et pour un seul épisode de surdosage.

Identité administrative

- Boîte de 1 seringue préremplie de 2 mL + 2 aiguilles, CIP 34009**30154571**
- Remboursable à 65 % (*Journal officiel* du 2 avril 2019, texte 8)
- Prix public TTC = 23,16 euros
- Agrément aux collectivités (*Journal officiel* du 2 avril 2019, texte 9)
- Laboratoire Ethypharm

Serment de Galien :

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances.

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession.

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens.

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

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



UFR de Pharmacie

GUDARZINEJAD EVE

TITRE DE LA THESE

Les traitements de substitution aux opiacés: rôle et perception du pharmacien

RESUME DE LA THESE

L'addiction aux opiacés demeure un enjeu pour les sociétés des pays développés. Une prise en charge pluridisciplinaire des patients est proposée depuis environ vingt ans. Les pharmaciens sont intégrés au dispositif par la dispensation des médicaments substitutifs, notamment la méthadone et la buprénorphine haut dosage. A partir d'une enquête « flash » réalisée grâce aux réseaux sociaux, nous avons interrogé les pharmaciens sur leur perception des traitements de substitution aux opiacés, et sur leur rôle auprès des patients concernés. Cent onze pharmaciens répartis sur le territoire national, en majorité de sexe féminin (90 vs 21) et âgés de moins de 40 ans (82 vs 29) ont renseigné le questionnaire. Si une méfiance à l'égard de ces patients est rapportée, on constate que la relation est normalisée. Néanmoins, les pharmaciens estiment que leur connaissance relative à l'utilisation des antidotes est insuffisante, et que seuls 15 % d'entre eux détiennent cet antidote. Ils estiment que la formation pour une dispensation efficiente des médicaments substitutives devrait être renforcée.

Une réflexion est ainsi conduite sur les solutions qui pourraient pallier les difficultés rencontrées quotidiennement par les pharmaciens d'officine au cours de cet exercice, notamment par la mise en place d'entretien pharmaceutique spécifique à la dispensation des médicaments substitutifs aux opiacés.

MOTS-CLES

Traitements de substitution aux opiacés; Addiction

JURY

PRESIDENT DU JURY : Michel Brazier

DIRECTEUR DE THESE : Michel Brazier

MEMBRES DU JURY : Eric Housieaux, Massiva Djafour, Claire Jeannin

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE

20/06/2022, à Amiens