



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2014

FACULTE DE PHARMACIE DE NANCY

THESE :

Présentée et soutenue publiquement à Nancy (54)

Le 21 octobre 2014 sur un sujet dédié à :

Le rôle du pharmacien dans la prise en charge et dans la réduction des risques chez l'usager de drogues

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Souad DALI

Née le 19 février 1985 à Lunéville (54)

Membres du Jury

Président : M.GIBAUD Stéphane : Maître de Conférences à la faculté de pharmacie
de Nancy, Praticien hospitalier

Directeur : M.DOERPER Sébastien : Pharmacien Clinicien au centre hospitalier de Lunéville

Co-directeur : M.FERRARI Luc : Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de
Nancy et Praticien Attaché au Centre Antipoison et de
Toxicovigilance du CHU de Nancy

Juge : Mme GIBAJA Valérie : Praticien Hospitalier au CEIP-A de Nancy

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2013-2014**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Responsable du Collège d'Enseignement
Pharmaceutique Hospitalier :***

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDIAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie**Présentation****ENSEIGNANTS**Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI ✕	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND ✕	87	Environnement et Santé
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT		Biochimie générale, Biochimie clinique

ENSEIGNANTS (suite)

	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

✧ En attente de nomination

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

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

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

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

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION
AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

J'ai connu ces deux dernières années, moi aussi, une forme de Toxicomanie, et pas des moindres, l'amour, oui l'Amour, un amour fou, une forme d'héroïne, on ne vit que pour ça, une seule quête en se levant chaque jour, courir après le produit, le manque entraîne pleurs, sueurs froides et tremblements ; décharnée cette emprise m'a poussée dans mes plus profonds retranchements ; cela fait mal, cela détruit, on est conscient, lucide on sait parfaitement qu'on en obtiendra rien de bon même face à la plus absurde des situations mais on y retourne, on recommence, on arrête et on sombre. On y laisse sa dignité, sa fierté, ses entrailles, et son âme. A tous, patients, famille, amis et amis du produit, merci, je suis sevrée physiquement et je suis sur le chemin de la Guérison pour le reste. En luttant on ne replonge pas. Il y a un espoir, toujours un espoir et « rien n'est établi ».

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse, Monsieur Stéphane GIBAUD,

Maître de conférences à la faculté de pharmacie de Nancy et praticien hospitalier

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury et je vous en remercie.

A mon directeur de thèse et ami, Monsieur Sébastien DOERPER,

Pharmacien clinicien au centre hospitalier de Lunéville

Pour m'avoir proposé de diriger mon travail, pour m'avoir soutenu et accordé tout ton temps libre pour boucler cette thèse, pour tes corrections précises, et tes idées les plus délirantes.

Merci pour ta joie, ton humour dans les pires moments et de ta patience envers ces « deadline » pas toujours respectées.

A mon co-directeur de thèse, Monsieur Luc FERRARI,

Maître de conférences à la faculté de pharmacie de Nancy et Praticien hospitalier au centre antipoison et de Toxicovigilance du CHU de Nancy

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury et pour avoir accepté la co-direction de ma thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance. Un grand merci pour l'intérêt et l'appréciation portés à ce travail.

A Madame Valérie GIBAJA, membre du jury,

Praticien hospitalier au CEIP-A de Nancy.

Pour avoir accepté d'être membre de mon jury, pour votre investissement et vos conseils précieux dans mon travail. Veuillez trouver ici mes sincères remerciements. Je garde un excellent souvenir de nos échanges et de votre sourire le jour J, mes talons à semelle rouge m'ayant sans doute aidé à soutenir avec plus d'aisance.

Je dédie cette thèse,

A mes parents,

Papa, maman, merci pour votre souplesse, grande gentillesse et pour la valeur du travail que vous m'avez transmise qui m'a menée jusqu'ici. Je sais que maman a toujours su faire circuler la nouvelles dans les cafés Lunévillois et que papa était aussi très fier de moi même si il ne savait jamais vraiment en quelle année j'étais. Merci pour tout cet humour partagé, « vous parlez et j'écris ».

Je vous aime soyez-en assurés.

A mes frères et sœurs, Dominique, Amina, Sonia,

Je me souviens parfaitement de toute l'affection portée lorsque j'étais enfant qui a fait de moi « la gagatte » de l'appartement 463. Vous m'avez toujours portés vers le haut et je vous en remercie. Je vous porte dans mon cœur.

A mes tendres neveux et nièces, Mehdi, Yannis, Yaëlle, Eva et Inès.

Tous ces moments partagés, de « Hey Ya » dans ma voiture aux gâteaux de Noël dans nos cuisines. Merci de m'avoir laissée vous offrir beaucoup de mon amour et de me l'avoir bien rendu. Vous me manquez.

A mes cousines, Karine, Jessica, Jennifer, Marjorie, et

Christelle, *une grande femme à la générosité débordante sans qui ces dernières années auraient été beaucoup plus difficiles. J'ai appris avec toi le toucher affectif et c'est une bien belle chose. Mille mercis.*

A mon cousin Béchir,

Pour tous les « dos d'ânes » que tu nous as fait éviter, pour le jasmin que je porte à mon oreille en cette saison et pour le parfum que j'en garde tout au long de l'année. Tous nos proches qui sont passés avenue Habib Bourguiba se souviennent de toi. La vie est belle avec Béchir.

A l'équipe du 19 rue de la République,

Au chef, M. LAURAIN, un homme généreux en premier lieu et un patron formidable. Sincèrement merci pour tout ce que j'ai appris à vos côtés et pour la confiance attribuée malgré tout. Je vous en suis infiniment reconnaissante.

A Sophie, une si belle et si humble personne d'une fidélité remarquable. Pour tous nos sourires et fous rires depuis 8 ans déjà et pour le réconfort que tu m'as offert cette dernière année face à la plus grande de mes détresses.

A « l'Aline », dite maman, je me souviens de ce jour où tu m'as prise dans tes bras malgré ta retenue, cela montre bien les liens sincères que nous avons tissés ces dernières années. Merci.

A Alicia, la petiotte, nouveau cru et quel cru ! Une belle relève s'annonce. Une intégration parfaite dans l'équipe ! Les codes adéquats que je t'aurai...évidemment !

A tous nos patients riches de certaines souffrances qui m'ont fait confiance et qui ont participé avec sincérité à cette étude ; sans vous cette thèse n'aurait pu voir le jour. J'ai énormément appris de nos entretiens et je vous en remercie.

A mes amis,

Emeline, une coupe courte, une veste « Carhartt » grise, c'est le souvenir de notre première rencontre ; tu étais là investie et fière pour moi dès les premiers instants ! Tu es devenue cette femme si tolérante à la gentillesse extrême, une écoute, sans jugement aucun, une épaule solide pour moi, un véritable réconfort. Matthieu, Mahaut et Eliot ont une chance folle de t'avoir, tu nous donnes chaque jour un peu de ta douceur. Merci.

Marie, la blagueuse, elle avait déjà tout en cette époque, ordinateur et téléphone portables, et surtout appareil photo numérique ! Des clichés de moi mémorables sur lesquels nous n'avons pas fini de rire ! L'accueil dans cette maison chez « Claude de Jolivet » est toujours un pur bonheur ; Tes valeurs de l'amitié sont les plus solides que je connaisse et ton franc-parler m'a toujours aidé dans les bons et moins bons moments. De Bisca à Biarritz, avec Yohann on peut, à n'importe quel instant, compter sur vous. A très bientôt.

Armelle, un petit bout de femme qui a fait un grand chemin. Avec toi, c'est clair, net et concis, et il y a toujours une réflexion derrière ça, de quoi se sortir de toutes les situations. Vous vous êtes si bien trouvés avec Aurélien, souvent vous me faites rire, je vous admire.

Marie-Caroline, une fille fantastique, un globe trotter, jamais perdu de vue malgré tout. Avec ta maman, vous m'avez toujours encouragées et je vous en remercie.

Greg, une mallette, un bras ballant, un humour des plus noirs, bref une accroche magique ce jour de TP dans les vieux bâtiments de notre chère faculté de pharmacie. Tu es la preuve que l'amitié sincère entre un homme et une femme existe. De Juliette aux Tom, que nous avons ri ! Honnêtement tu es un ami de très très haut niveau et sans toi, moi et Jennifer ne serions parvenues à finir ce cursus avec autant d'éclats de rire. Merci, sincèrement merci, à Anne-claire aussi pour avoir supporté des sms à n'importe quelle heure du jour et de la nuit. Vous êtes un modèle pour moi.

Jane, tu n'aimais pas mon humour sur cette émission américaine fabuleuse mais tu t'es toujours bien marrée quand même, tu dois l'avouer ! Ta compassion, ton dévouement, et ta gentillesse t'apporteront, un jour enfin, le bonheur que tu mérites. Toi aussi tu écriras les remerciements de ta thèse et ce bien plus vite que tu ne le crois !

L'équipe du « Splendid »,

Maxou et Boubou, je vous découvre un peu plus au fil des années et ce pour mon plus grand bonheur. Boubou tu nous files ton énergie à chaque instant, merci pour ce si fort engagement dans mon dernier combat, une belle preuve d'amitié.

Matt' et Clem, de la sincérité et de l'efficacité, tout est fluide avec vous ! Clémence, j'espère pouvoir te rendre un jour l'assurance donnée tout au long de nos études ! Merci ! Clem tu es là, tu es toujours là ! J'ai hâte de me pointer en danseuse pour l'union du siècle et de partager des repas dans votre palace les temps suivants ! Je vous aime.

Oli et Isa, des gens d'une humilité remarquable ! Une valeur sûre ! Vous respirez le bonheur ; calme et plénitude vous m'inspirez et je pense à vous quand j'écoute « La fête » de Beirut !

Axel et Charlotte, lentement mais sûrement, vous marquez votre passage à Argentières. Charlotte, j'admire ta volonté, ta force et ton assurance dans les si belles choses de la vie ! Tu n'as pas fini de grimper les aiguilles et d'y briller au sommet. Tu es un modèle de réussite pour nous toutes.

Les Toulousains, pour toutes ces belles vacances d'hiver passées auprès de vous, des Monts d'Olmes au magret sur votre terrasse, pour les petits déjeuners copieux de Sophie et toute votre générosité. Je n'oublierai jamais notre rencontre à CaNcùn ! Vous me manquez véritablement.

Egalement, à **Vanessa** (pour nos pic-nic sur le bitume), **Audrey** (au moins on a toutes les deux une paire de Jimmy Choo), **Les Bourgattes** (viva Sahara Beach), **les membres du rugby**, certains sont encore là je ne m'y attendais pas, Merci !

Table des matières

TABLE DES FIGURES	3
TABLE DES TABLEAUX.....	4
LISTE DES ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION.....	7
PARTIE 1 : LES OPIACÉS	9
1 Pavot somnifère, pavot à opium	9
1.1 Étude botanique	9
1.1.1 Description de la plante	9
1.1.2 Utilisation du pavot à opium	10
1.1.3 Culture du pavot à opium.....	10
1.2 Étude chimique	12
1.2.1 Composition chimique de l'opium.....	12
1.2.2 Biogenèse de la morphine.....	15
1.3 Propriétés pharmacologiques des alcaloïdes isoquinoléiques de <i>P. somniferum</i>	16
1.3.1 Morphine.....	16
1.3.2 Autres alcaloïdes : codéine, papavérine, noscapine	19
1.3.3 Opium.....	19
1.4 Emploi	19
1.4.1 Opium.....	19
1.4.2 Morphine.....	24
2 SEVRAGE DES SUBSTANCES OPIOÏDES.....	25
2.1 Prise en charge des dépendances aux opiacés	25
2.1.1 Le sevrage direct	25
2.1.2 Le sevrage médicamenteux	27
2.2 Spécialités utilisées dans le sevrage médicamenteux	33
2.2.1 Méthadone Chlorhydrate AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris).....	33
2.2.2 Subutex® et génériques.....	44
2.2.3 Suboxone® = Buprénorphine + naloxone.....	58
PARTIE 2 : EPIDEMIOLOGIE SELON LES TERRITOIRES, DIFFUSION DES TSO ET PRISE EN CHARGE DE L'USAGER DE DROGUE DANS LES OFFICINES, ANALYSE SUR LE LUNEVILLOIS.....	59
1 EPIDEMIOLOGIE SELON LES TERRITOIRES	59

1.1	Épidémiologie en France	59
1.2	Épidémiologie en Lorraine : cas particulier de la Meurthe et Moselle.....	65
2	Délivrance des traitements de substitution aux opiacés : enquête menée sur le Lunévillois	69
2.1	Enquête menée auprès des pharmacies du Lunévillois.....	69
2.1.1	Matériels et méthode.....	69
2.1.2	Résultats.....	69
2.2	Enquête menée auprès des patients	72
2.2.1	Matériels et méthodes	72
2.2.2	Résultats.....	72
2.3	Discussion	74
	PARTIE 3 : OUTIL PEDAGOGIQUE D'AIDE A LA PRISE EN CHARGE DE L'USAGER DE DROGUE DANS DES SITUATIONS PARTICULIERES A RISQUE.	77
	Fiche 1 : Connaître les bonnes pratiques liées à l'injection de drogues.....	78
	Fiche 2 : Connaître les risques infectieux liés à l'usage de drogues	81
	Fiche 3 : Reconnaître les symptômes d'infections liés à l'usage de drogues	82
	Fiche 4 : Prise en charge des infections à point de départ cutané.....	84
	Fiche 5 : Prise en charge des bactériémies et fongémies	89
	Fiche 6 : Rappel synthétique sur l'hépatite B.....	91
	Fiche 7 : Rappel synthétique sur l'hépatite C.....	94
	Fiche 8 : Prévention de la transmission du VHC chez l'utilisateur de drogues par voie IV.....	98
	Fiche 9 : Rappel synthétique sur le VIH.....	102
	Fiche 10 : Prévention de la transmission du VIH chez l'utilisateur de drogues	106
	Fiche 11 : Risque dentaire chez l'utilisateur de drogues.....	107
	Fiche 12 : Conseils et soins dentaires pour l'utilisateur de drogues.....	109
	Fiche 13 : Prise en charge de la grossesse chez la patiente sous TSO	110
	Fiche 14 : TSO et dysfonctions sexuelles	112
	Fiche 15 : Prévention de l'overdose.....	114
	CONCLUSION	115
	BIBLIOGRAPHIE.....	116
	ANNEXES.....	123

TABLE DES FIGURES

Figure 1: structure de l'acide méconique (4).....	12
Figure 2:précurseurs des alcaloïdes isoquinoléiques (5)	12
Figure 3:structure de la morphine, codéine et thébaïne (5).....	14
Figure 4: structure de la papavérine(5).....	14
Figure 5: structure de la noscapine (5)	15
Figure 6: structure de la protopine(5).....	15
Figure 7: voie de biosynthèse de la morphine chez Papaver somniferum (5)	16
Figure 8: action de la morphine sur le SNC (10).....	18
Figure 9: emplois de l'opium (5).....	20
Figure 10: extraction des alcaloïdes de l'opium issu de Papaver somniferum (5)	21
Figure 11: synthèse de la buprénorphine(12)	22
Figure 12: le système de récompense(22).....	29
Figure 13: formule chimique de l'héroïne (26).....	34
Figure 14: formule chimique de la méthadone (26).....	34
Figure 15: flacons de méthadone	35
Figure 16: gélules de méthadone	36
Figure 17: formule chimique de la morphine (15).....	44
Figure 18: formule chimique de la buprénorphine (26).....	45
Figure 19: comprimés de Subutex® 2mg.....	46
Figure 20: comprimés de Subutex® 8mg (36)	46
Figure 21: répartition des TSO en France en 2012.....	64
Figure 22: évolution du nombre de patients sous méthadone en France selon la forme galénique(47)	65
Figure 23: Classement des 20 départements les plus importants d'usagers de drogue bénéficiant d'un MSO (nombre de patients sous MSO pour 10 000 habitants) en 2011(47) .	67
Figure 24: nombre de patients sous MSO pour 10 000 habitants en 2011(46)	68
Figure 25: abcès cutané(53).....	85
Figure 26: jambes atteintes de cellulite(53)	86
Figure 27: jambes atteintes de phlébite(53).....	87
Figure 28 : évolution de l'hépatite B (55)	92
Figure 29: évolution de l'hépatite C(55)	95

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I: symptômes primaires du sevrage direct aux opiacés (17).....	26
Tableau II: symptômes secondaires du sevrage direct aux opiacés (17)	26
Tableau III: effets indésirables de la BHD.....	51
Tableau IV: prévalence d'usage de médicaments psychotropes non opiacés au sein des patients sous BHD en 2007(17).....	63
Tableau V: prévalence d'usage de médicaments psychotropes non opiacés au sein des patients sous méthadone en 2007(17)	63
Tableau VI: Vente de Subutex® en pharmacie de ville (équivalent boîtes de 7 comprimés dosés à 8mg) ¹ en 2010 (49)	68
Tableau VII: prise en charge des blessures potentiellement tétanigènes (54)	88

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps

Ag : Antigène

ALAT : Alanine Amino Transférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ARN : Acide Ribonucléique

BHD : Buprénorphine Haut Dosage

CAARUD : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues

CCAA : Centre de Cure Ambulatoire en Alcoologie

CIDAG : Consultation d'Information de Dépistage Anonyme et Gratuit

CIDDIST : Centre d'Information de Dépistage et de Diagnostic des Infections Sexuellement Transmissibles

CMV : Cytomégalovirus

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CSAPA : Les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CSST : Centre de Soins Spécialisés aux Toxicomanes

dU : Dose Unitaire

EBV : Virus d'Epstein-Barr

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

HAS : Haute Autorité de Santé

IDE : Infirmière Diplômée d'Etat

IFN : Interféron

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IV : Intra-Veineuse

MILDT : Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie

MSO : Médicaments de Substitution aux Opiacés

OCRTIS : Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

PAS : Pression Artérielle Systolique

PCR : Polymerase Chain Reaction

PGR : Plan de Gestion de Risques

RDR : Réduction Des Risques

SC : Sous-Cutanée

Sida : Syndrome de l'Immunodéficience acquise

SNC : Système Nerveux Central

SSNN : Syndrome de Sevrage Néonatal

TDR : Test de Dépistage Rapide

TREND : Tendances Récentes et Nouvelles Drogues

TSO : Traitements de Substitution aux Opiacés

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

" Je suis maintenant comme un vrai fou. Quand je m'arrête, toutes les heures, pour me shooter, je sors ma boîte à haschisch en fer, je l'ouvre et je me regarde dans la petite glace. J'ai un visage à faire peur. Mes cheveux sont devenus longs comme ceux d'un vrai hippie, ma barbe, jamais taillée, me mange le visage. Je suis d'une pâleur effrayante. Un jour, j'ai un accès de curiosité morbide. J'imagine quelque chose qui est bien un macabre caprice de drogué jusqu'aux dents. Je place la boîte sur une pierre bien calée, j'incline le couvercle en biais, je me déshabille. Entièrement. Je me rappelle, je vois les os de mes hanches, effroyablement saillants, et toutes mes côtes qui apparaissent." (Charles Duchaussois, Flash)

L'héroïne est l'opiacé le plus recherché en tant que drogue. Sa caractéristique majeure est sa capacité à induire une dépendance psychique et physique en agissant plus vite, plus intensément et plus brièvement que la morphine. L'héroïne provoque très rapidement l'apaisement l'euphorie et une sensation d'extase. En répétant l'usage d'héroïne, le consommateur devient plus tolérant au produit, le plaisir diminue et l'augmentation des doses se fait de plus en plus importante. Toute la vie de l'usager tourne autour de la consommation du produit.

En 2011, 0,9% des jeunes âgés de 17 ans a expérimenté l'héroïne. Cela reste donc un usage rare dans la population générale. Néanmoins, en 2010, parmi les usagers accueillis dans les CAARUD, 70% d'entre eux ont consommé au moins une fois un opiacé au cours du dernier mois. On estime, cette même année, qu'il y a environ en France 110 000 patients dépendants aux opiacés.

La consommation d'héroïne reste la principale substance à l'origine de décès par overdose. Son injection expose à des abcès et surtout à des risques de transmission du VIH, VHC et VHB.

Dans les années 80, le gouvernement met en place une politique de réduction des risques : la réduction des risques liés à l'usage de drogues (RDR) qui propose une distribution du matériel stérile pour l'injection, l'accueil des usagers dans des centres spécialisés pour les informer mais aussi la mise à disposition d'un traitement de substitution aux opiacés.

Le but de cet ouvrage est de formaliser un outil pédagogique d'aide à la prise en charge de l'usager de drogues dans des situations particulières à risque.

La première partie fait une description botanique du pavot à opium et une description chimique des opiacés qui en sont extraits. Nous décrirons leur utilisation, culture et mode d'extraction pour arriver jusqu'à la formation de la buprénorphine, molécule majeure dans le traitement de substitution aux opiacés.

Elle détaille également de façon précise les moyens mis à disposition pour le sevrage aux opiacés : sevrage direct mais aussi sevrage médicamenteux avec méthadone, BHD et Suboxone®.

La deuxième partie fait un état des lieux épidémiologiques sur la diffusion des MSO en France et présente une enquête de proximité réalisée dans la Communauté de Commune du Lunévillois auprès des pharmaciens d'officine et des patients usagers de drogues.

Enfin, la troisième partie regroupe 15 fiches conseils à destination du pharmacien d'officine permettant de sécuriser la prise en charge du patient consommateur de stupéfiant ou de TSO détournés de leur usage.

Pour conclure, nous ferons le bilan des résultats de l'enquête en décrivant les besoins actuels nécessaire à la prise en charge des usagers de drogue en évoquant les dernières possibilités pouvant être mises en place : utilisation exclusive de Suboxone[®] et ouvertures massives de salles de consommation à moindre risque.

PARTIE 1 : LES OPIACÉS

1 Pavot somnifère, pavot à opium

Papaver somniferum, Papavaraceae – alcaloïde isoquinoléique

1.1 Étude botanique

1.1.1 Description de la plante

Le pavot somnifère est une plante herbacée annuelle, à tige dressée de 1 mètre à 1,5 mètre, avec des feuilles alternes, amplexicaules, glabres de couleur vert glauque.

La fleur est solitaire, actinomorphe et terminale ; il s'agit d'une corolle à 4 pétales dont la couleur est différente selon la variété :

- *album* : corolle blanche
- *nigrum* : corolle violette

Il y a de très nombreuses étamines à anthères noires. (1) (2)

Le fruit est formé d'un ovaire supère uniloculaire (fusion des 8-12 carpelles), subdivisé par des cloisons incomplètes, surmonté par un plateau stigmatique aplati conduisant à une capsule ovoïde ou sphérique, parfois indéhiscente, renfermant une multitude de graines. Il s'en écoule un latex blanc à l'incision. En effet, il y a des laticifères dans le mésocarpe et dans toutes les autres parties de la plante, sauf dans les graines ; ce latex est riche en alcaloïdes. (2)

On distingue différentes variétés cultivées :

- *album* : pavot blanc, cultivé en Inde, les fleurs et les graines sont blanches.
- *nigrum* : pavot noir ou pavot à œillette, pousse dans les régions tempérées comme la France, l'Espagne, ou la Turquie, les fleurs sont violettes et les graines sont grises.
- *glabrum* : cultivé surtout en Asie Mineure, les fleurs sont pourpres et les graines noires. (3)

On notera l'existence d'une nouvelle variété OGM en Australie, mais sa synthèse s'arrête à la thébaïne qui n'est pas psychotrope et ne suscite donc aucun intérêt pour les dealers.

1.1.2 Utilisation du pavot à opium

- capsule (liste I) : partie de la plante qui contient la plus grande teneur en alcaloïdes.
- opium (liste des stupéfiants) : latex séché à l'air obtenu par incision des capsules (laticifères) encore vertes avant maturité de *Papaver somniferum* contenant au minimum 10% de morphine et 2% de codéine. Cette culture se fait essentiellement en Inde.
- graines : ne contiennent pas d'alcaloïdes. Elles sont utilisées en Europe pour la fabrication du pain.

L'huile d'œillette extraite des graines est utilisée en radiologie, c'est une huile insaturée sur laquelle on fixe l'iode permettant la fabrication de produit de contraste (opacifiant).

- paille de pavot : extraction des alcaloïdes morphiniques à partir de *Papaverum somniferum* var. *nigrum* en climat tempéré. (3)

1.1.3 Culture du pavot à opium

La teneur en alcaloïdes est variable en fonction de la partie de la plante utilisée ou en fonction de la maturation. La capsule contient la plus grande teneur en alcaloïdes et c'est à maturité que la quantité de latex est la plus importante. (2)

1.1.3.1 Culture en pays à climat chaud, production de l'opium

La production licite de l'opium est très réglementée. Déjà en 1953 elle était limitée à sept pays (Iran, Turquie, URSS, Yougoslavie, Grèce, Bulgarie et Inde). Aujourd'hui seule l'Inde a le droit de produire cette plante et il en sort environ 650 tonnes d'opium par an.

Les besoins de l'industrie pharmaceutique mondiale en alcaloïdes se tournent de plus en plus vers l'extraction directe de la paille de pavot cultivée en Europe.

La consommation licite de morphine (c'est-à-dire à des fins médicamenteuses) est en sensible augmentation. Ceci est probablement due à la généralisation de l'emploi des formes destinées à la voie orale mais aussi à l'augmentation de la prise en charge des malades en soins palliatifs et à une meilleure prise en charge de la douleur.

En dehors de cette culture licite, il existe évidemment une forte production illicite dans de nombreux pays.

Ces cultures illicites de pavot qui alimentent le marché mondial de l'héroïne sont principalement localisées dans deux régions

- le croissant d'or : Afghanistan, Pakistan et Iran.
- le triangle d'or : Thaïlande, Birmanie et Laos.

Et c'est au total plus de 8 600 tonnes d'opium qui y ont été produites en 2008, soit 735 tonnes d'héroïne potentielle.

Il existe également des cultures au Liban et au Mexique. De plus une grande partie de la production indienne (donc licite) aboutirait sur le marché noir.

L'opium est obtenu par incision une à une des capsules immatures (uniquement la partie extérieure car les laticifères sont au niveau de la surface externe) : le latex s'écoule et il est récolté par raclage. Il y a ensuite un séchage partiel pour permettre la formation de l'opium ; en effet le latex brunit à l'air par oxydation. On obtient une pâte de saveur amère piquante à odeur et couleur de chocolat caractéristique.

On le rassemble en pains de 5 kg et il est ensuite exporté pour extraction. (3) (4)

1.1.3.2 Culture en pays à climat tempéré, pavot à œillette

La paille de pavot est destinée exclusivement à l'extraction des alcaloïdes. La culture est très réglementée et limitée à certains pays : France, Espagne, République Tchèque, Australie ou encore Turquie. (5)

Il existe un certain nombre d'objectifs de sélection (amélioration des variétés) :

- quantitatif : augmenter le rendement en alcaloïdes totaux
- qualitatif : augmenter la proportion des alcaloïdes totaux en morphine et codéine

Pour la récolte, on récupère la paille de pavot. Même si la teneur en alcaloïdes y est plus faible, le temps de séchage est limité et la conservation plus longue. De plus, la nécessité d'une extraction rend le détournement plus difficile qu'en Inde. (6)

En France, on récolte la paille de pavot :

- à maturité complète des plantes, les feuilles sèches et les graines riches en huile.
- et à plante immature, il faut déshydrater le matériel sur place (en Champagne Ardennes des déshydrateurs de luzernes sont utilisés).

L'amélioration des variétés aboutit à une teneur en alcaloïdes 4 fois supérieure à celle observés il y a 30 ans. (2)

1.2 Étude chimique

1.2.1 Composition chimique de l'opium

1.2.1.1 Substances banales

L'opium est pétri à la main comme la farine et contient moins de 10% d'eau.

L'opium contient notamment des résines, des tanins, des sucres (20% de mucilages), des acides organiques, dont un en particulier, qui est l'acide méconique ; c'est un acide à fonction phénolique utilisé comme critère d'identification de certains pavots.

L'acide méconique (figure 1) représente 5% de l'opium. (4)

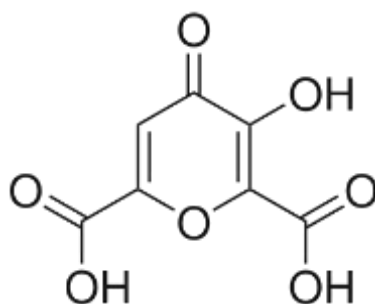


Figure 1: structure de l'acide méconique (4)

1.2.1.2 Principes actifs : alcaloïdes à noyau isoquinoléique

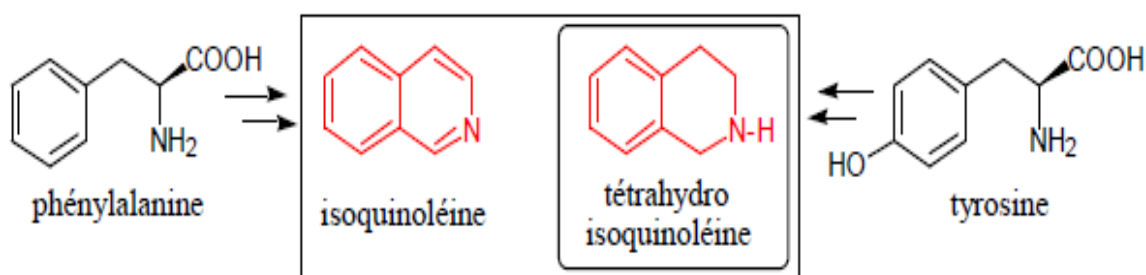


Figure 2: précurseurs des alcaloïdes isoquinoléiques (5)

Les alcaloïdes isoquinoléiques dérivent de la phénylalanine (figure 2). Ils représentent 10 à 20% de l'opium. On distingue 4 groupes d'alcaloïdes :

- Groupe 1 des morphinanes (figure 3)

- **MORPHINE** (8 à 15% de l'opium)

La morphine est le premier des alcaloïdes à avoir été isolé en 1803 par Derosne, sa structure est complète en 1923.

C'est un pentacycle avec 5 carbones asymétriques (C5, C6, C9, C13 et C14). Son pouvoir rotatoire est lévogyre c'est-à-dire que seul le lévogyre est actif pharmacologiquement.

La morphine base cristallise en petits prismes rhomboïdaux avec une molécule d'eau (monohydrate) qu'elle perd à 110 °C. Elle est très peu soluble dans l'eau froide, un peu plus soluble dans l'eau bouillante ; elle est très peu soluble dans l'éther, peu soluble dans le chloroforme (ce qui est exceptionnel pour un alcaloïde) ; ses meilleurs solvants sont l'alcool et le méthanol bouillants. (4)

Grâce à sa fonction phénol (-OH en 3, phénol libre), la morphine est soluble dans les solutions aqueuses d'hydroxydes alcalins et alcalinoterreux. Ces propriétés sont mises à profit pour l'extraction. (6) (7)

De plus, la morphine, par sa fonction phénol, possède des propriétés réductrices ; ceci est à l'origine de réactions colorées (analyse avec FeCl_3) pouvant servir à son identification et à son dosage. (6)

La synthèse totale de la morphine est complexe, son origine est principalement naturelle.

La morphine est principalement utilisée en thérapeutique sous forme de chlorhydrate ; ce sel est soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther et dans le chloroforme. (2) (6)

La morphine possède des activités différentes en fonction de sa structure :

- estérification par éthérification OH_{13} : diminution de l'activité analgésique.
- inversion configuration entre C_9 et C_{13} : pas d'activité analgésique.
- fonction alcool en C_6 et la double liaison entre C_7 et C_8 : pas indispensable à son activité.
- substitution du groupement N-CH_3 par un groupement alkyle : obtention d'un antagoniste.
- introduction d'une fonction alcool en C_{14} : activité analgésique augmentée. (2)

- **CODÉINE** (2 à 4% de l'opium)

Sa structure diffère par la présence d'un éther méthylque en C_3 de la morphine. (2)

- **THÉBAÏNE** (0,2 à 1%)

C'est un dérivé de la codéinone, un éther méthylque de l'énol-codéinone. Elle n'a pas d'activité thérapeutique. On l'extrait pour héli-synthèse de codéine et de morphine. (4)

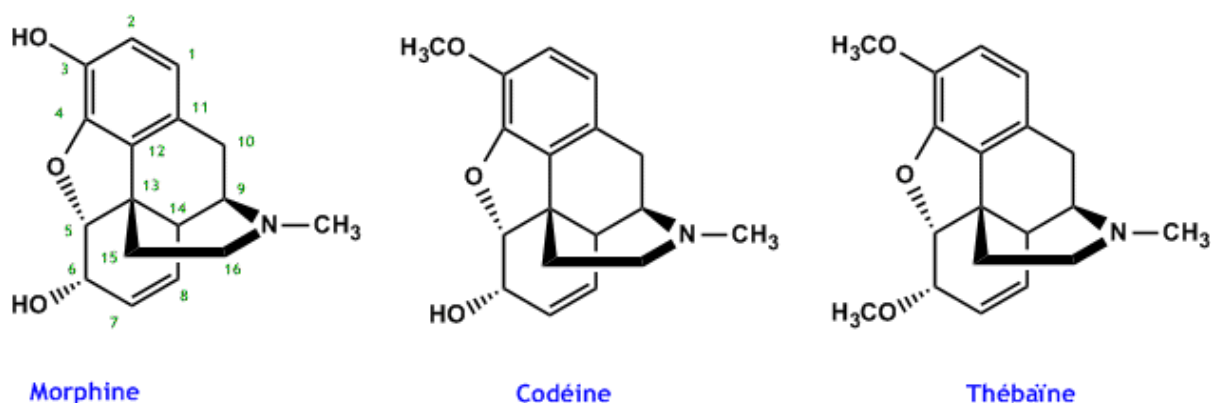


Figure 3: structure de la morphine, codéine et thébaïne (5)

- Groupe 2 de la papavérine (0,5 à 2% de l'opium)

Alcaloïde de formule brute $C_{20}H_{21}O_4N_1$. Du point de vue chimique la papavérine est le plus simple des alcaloïdes de structure isoquinoléique de l'opium : c'est une tétraméthoxy-isoquinoléine (figure 4). (4)

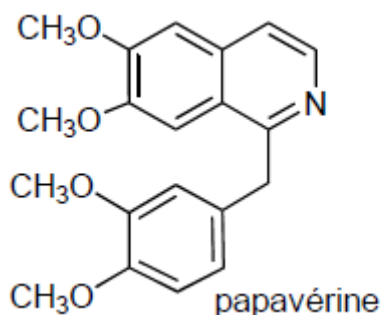


Figure 4: structure de la papavérine(5)

- Groupe 3 de la noscapine (figure 5) (0,5 à 2%)

Elle est aussi appelé L-narcotine. Elle se présente sous la forme d'un solide cristallisé, blanc, de saveur amère. C'est une base très faible.

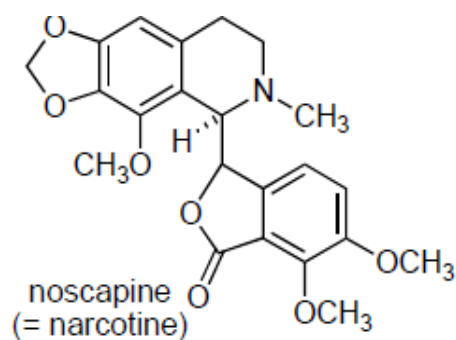


Figure 5: structure de la noscapine (5)

- Groupe 4 de la protopine (figure 6) (0,5 à 2%)

De formule brute $C_{20}H_{19}O_5N_1$ la protopine a l'apparence d'un cristal blanc.

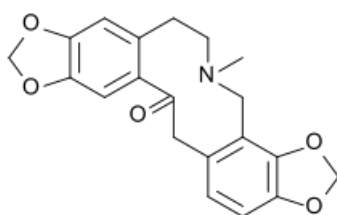


Figure 6: structure de la protopine(5)

1.2.2 Biogenèse de la morphine

La voie de synthèse de la morphine chez *Papaver somniferum* requiert 19 étapes. Les 8 premières étapes qui conduisent d'un amino-acide aromatique [L-tyrosine] à un intermédiaire central [(S)-reticuline] implique chez le pavot un intermédiaire alcaloidal trihydroxylé [(S)-norcoclaurine]. Les 11 étapes restantes suivent ce schéma : la réticuline est cyclisée en salutaridine (diénone), elle-même réduite en diénol : la déshydratation du salutaridinol I et la formation du pont éther 4,5 conduisent à la thébaïne. Après déméthylation et isomérisation on obtient la codéinone qui est réduite en codéine. La codéine est à son tour déméthylée pour l'obtention de la morphine (figure 7). (8) (9)

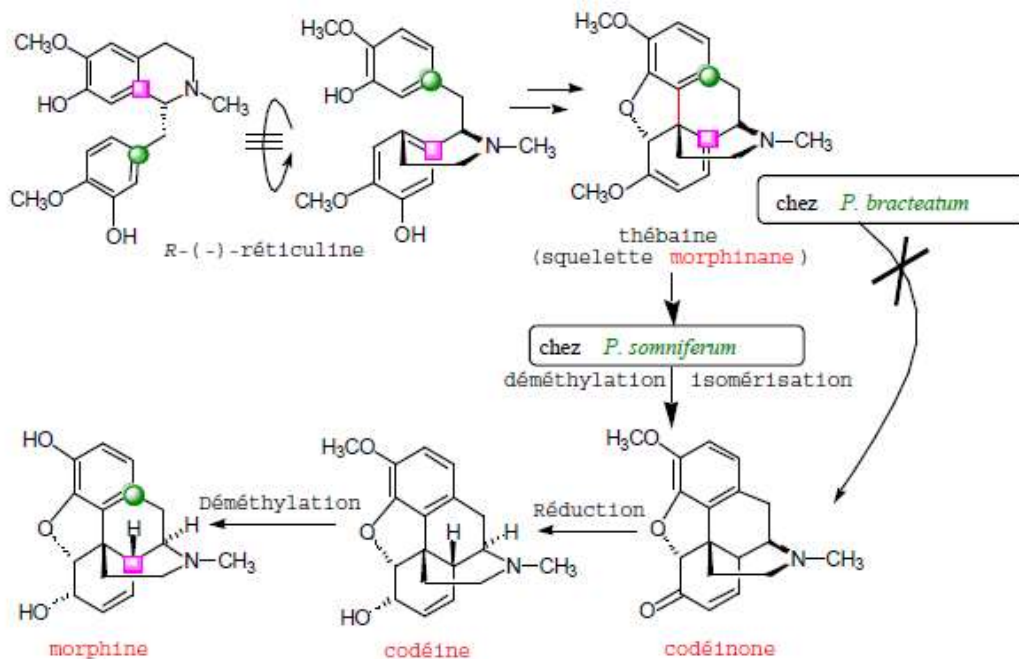


Figure 7: voie de biosynthèse de la morphine chez *Papaver somniferum* (5)

1.3 Propriétés pharmacologiques des alcaloïdes isoquinoléiques de *P. somniferum*

1.3.1 Morphine

- Action sur le système nerveux central (SNC) (figure 8)

La fixation de la morphine est stéréospécifique et réversible sur les récepteurs du SNC. La morphine est un antalgique puissant à effet central. Son effet est dû à son action d'activation dite agoniste des récepteurs opioïdes qui sont les récepteurs mu, delta, kappa, qui se situent au niveau de la moelle épinière et au niveau supra-médullaire. C'est un antalgique de palier III.

Action analgésique : la morphine augmente le seuil de perception de la douleur.

Action psychodysléptique : la morphine provoque des troubles analogues à la psychose, des troubles intellectuels et des troubles de la personnalité. Cette action participe à l'activité analgésique, on devient ainsi indifférent face à la douleur.

Action sédative : elle provoque des somnolences.

Action sur la dépression du centre respiratoire : diminution de la sensibilité du centre respiratoire.

Action dépressive du centre de la toux

Action sur le centre du vomissement : la morphine possède une action émétique.

Favorise le myosis : elle provoque en effet une diminution du diamètre de la pupille par contraction de l'iris.

Action sur le phénomène de dépendance : la morphine inhibe la production d'enképhalines (l'enképhaline est un peptide endogène antalgique), ce qui conduit à augmenter le nombre de récepteurs μ . On augmente alors les doses et la fréquence des prises pour obtenir le même effet. La dépendance provoque une sensation d'euphorie, de bien être transitoire, de somnolence ; après cette dépression psychique, une tolérance se crée. La cessation brutale de prise de morphine entraîne un syndrome de sevrage caractérisé par des sueurs, des larmoiements, des algies musculaires et articulaires, une agressivité, une mydriase, des hallucinations, de l'anxiété, des insomnies, vient ensuite des diarrhées et une tachycardie. (2)

- Action périphérique

La morphine a une action digestive ; elle entraîne des vomissements en agissant sur les fibres lisses musculaires. Elle diminue le péristaltisme et provoque une constipation. Elle provoque aussi une rétention urinaire, une bradychardie et de l'hypotension. (2)

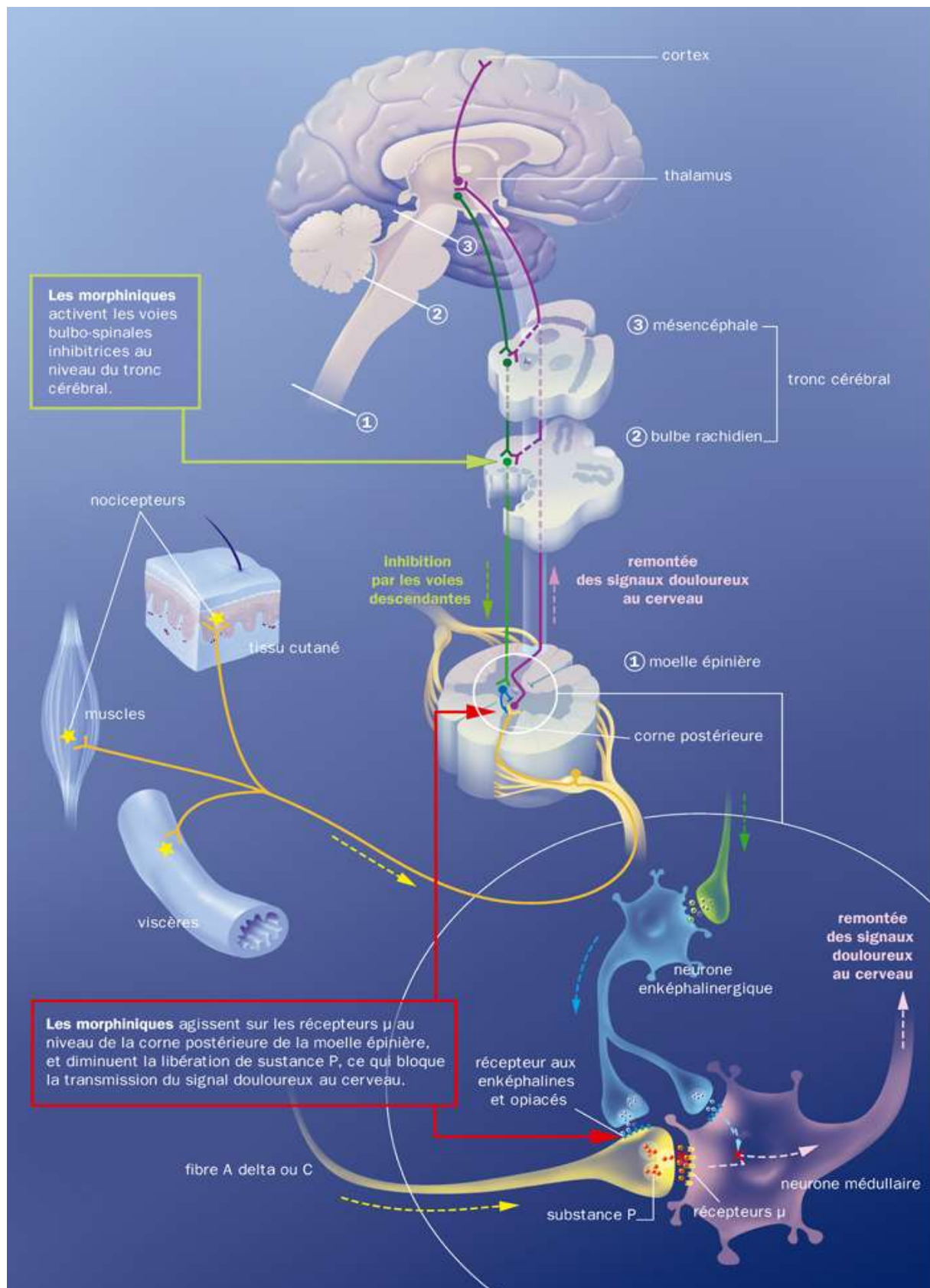


Figure 8: action de la morphine sur le SNC (10)

1.3.2 Autres alcaloïdes : codéine, papavérine, noscapine

La codéine est analgésique au niveau du SNC. Elle est non sédatrice et est moins puissante que la morphine (antalgique de palier II). Elle est un puissant antitussif et antidiarrhéique.

Comme la morphine, elle a une action dépressive sur le centre respiratoire et entraîne également une constipation.

La papavérine est spasmolytique c'est-à-dire qu'elle relâche les fibres musculaires lisses. Elle n'a pas d'action sur le SNC, cela n'est pas un analgésique. Elle agit sur les vaisseaux du cœur, plus particulièrement les artères, c'est un vasodilatateur coronarien. Et à l'inverse de la morphine, elle excite les centres respiratoires.

La noscapine est un antitussif d'action centrale. A doses thérapeutiques elle ne provoque pas de dépression du centre respiratoire ni d'accoutumance. (2) (5)

1.3.3 Opium

Son action est complexe, mais l'opium a les mêmes propriétés pharmacologiques que la morphine. C'est un analgésique puissant, un antitussif, un sédatif, un antispasmodique faible et également un antidiarrhéique. (11)

1.4 Emploi

1.4.1 Opium

- *Préparation de formes galéniques (figure 9)*

Cela ne représente que 2% de l'utilisation de l'opium. On utilise :

- l'extrait (riche en morphine) appartenant à la liste des stupéfiants : teinture d'opium appartenant aussi à la liste des stupéfiants avec laquelle on fabrique des sirops d'opium appartenant à la liste II (sirops) et également des pâtes (cela reste marginal).
- la poudre appartenant à la liste des stupéfiants avec laquelle on fabrique des teintures également :
 - Teinture d'opium benzoïque : Elixir parégorique utilisé comme anti-diarrhéique (liste II)
 - Teinture d'opium safranée : Laudanum de Sydenham utilisé comme analgésique (liste de stupéfiants) (2) (5) (11)

- *Extraction des alcaloïdes*

C'est le principal emploi de l'opium. Cela représente environ 98% de son emploi. On en extrait la morphine, la codéine, de la thébaïne et de la noscapine.

Étapes de l'extraction des alcaloïdes (figure 10) :

- macération aqueuse (eau tiède) de l'opium : on obtient des solutions de sels d'alcaloïdes sauf pour la noscapine pour laquelle on obtient le marc dont on extrait directement la noscapine.
- ajout de CaCl_2 aux sels d'alcaloïdes : on obtient un précipité de sel de Ca^{++} que l'on élimine (lactates, méconates...) et une solution de chlorhydrate d'alcaloïdes.
- concentration douce de la solution de chlorhydrate d'alcaloïdes par évaporation d'eau : on obtient un mélange de chlorhydrates de morphine et de codéine appelé précipité de « sels de Grégory »
- dissolution de ce précipité dans l'eau, puis ajout de NH_4OH : on obtient un précipité de morphine base. (2) (5)

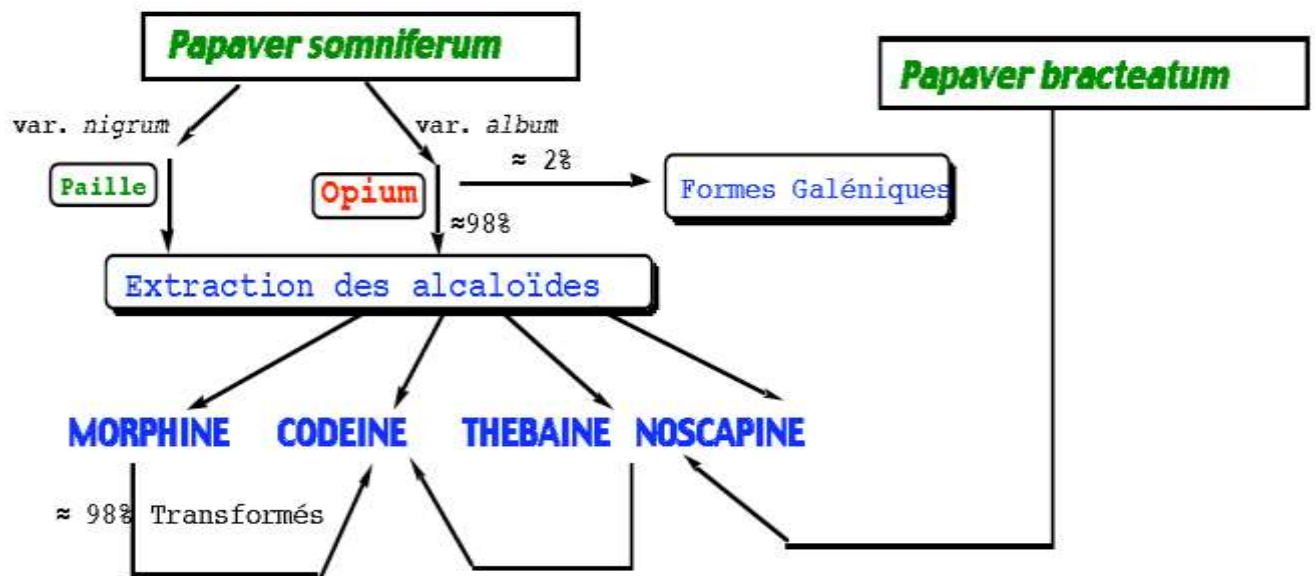


Figure 9: emplois de l'opium (5)

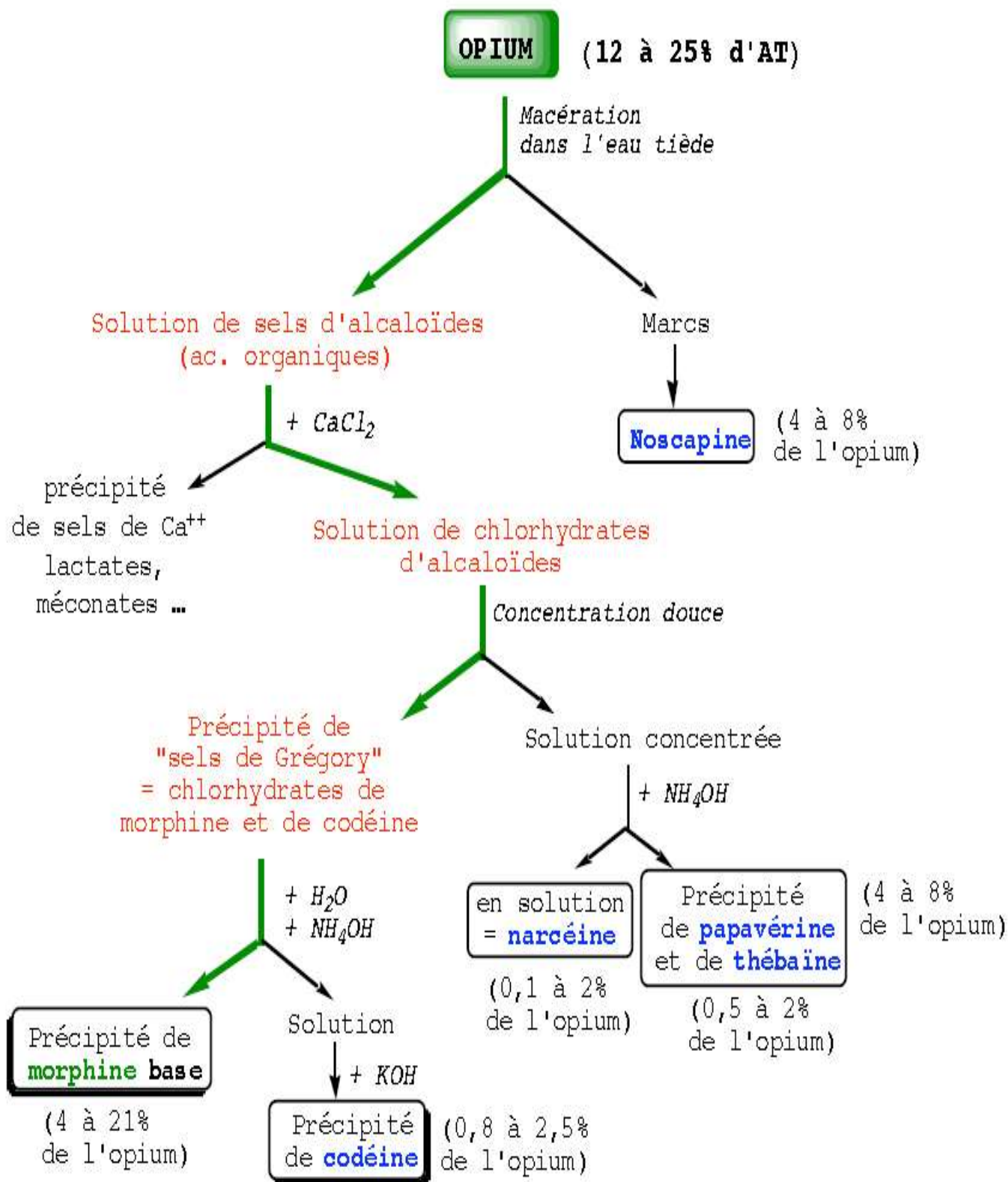


Figure 10: extraction des alcaloïdes de l'opium issu de *Papaver somniferum* (5)

Pour obtenir la thébaïne, il suffit d'ajouter de l'hydroxyde d'ammonium (NH_4OH) à la solution concentrée de chlorhydrate d'alcaloïdes. Cet alcaloïde donne accès au produit de « Diels Alder » : la buprénorphine utilisé comme traitement substitutif aux opiacés par voie sublinguale (figure 11). (12)

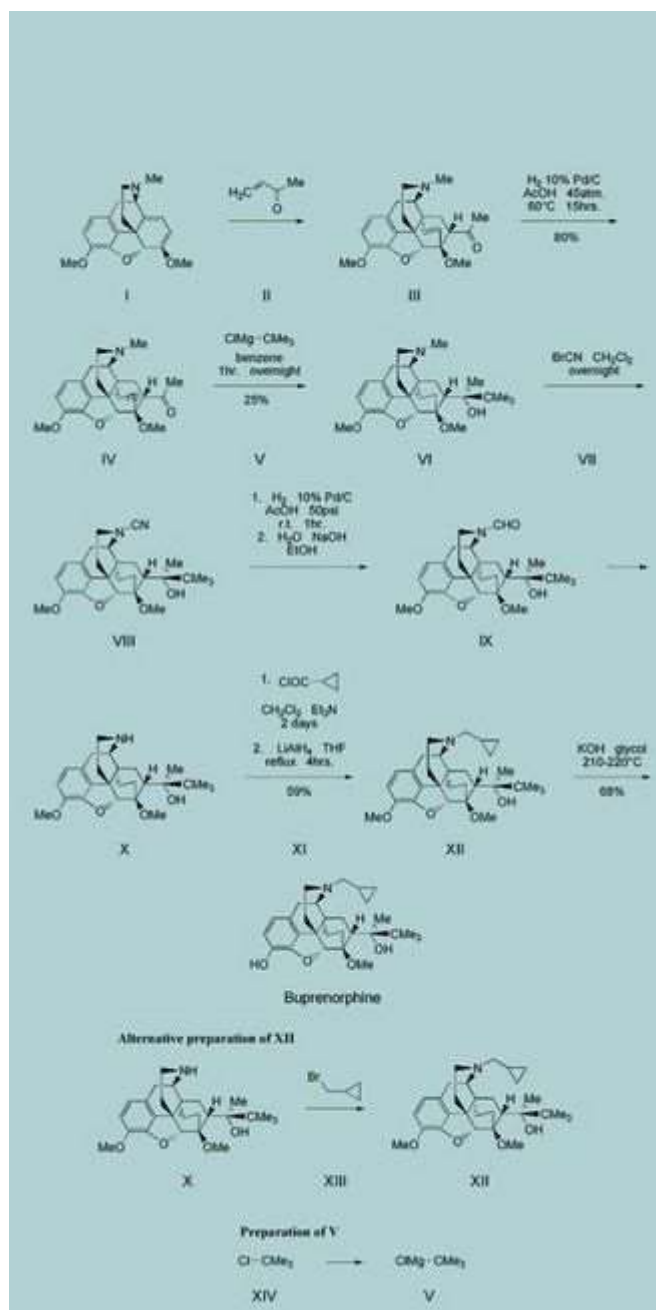


Figure 11: synthèse de la buprénorphine(12)

Intermédiaires de la synthèse de buprénorphine (Figure 11) (12)

I = thebaine

II = 3-buten-2-one

III = 7alpha-acetyl-6,14-endo-ethenotetrahydrothebaine

IV = 7alpha-acetyl-6,14-endo-ethanotetrahydrothebaine

V = tert-butylmagnesium chloride

VI = (1S)-6,14-endo-ethano-7alpha-(1-hydroxy- 1,2,2-trimethylpropyl)tetrahydrothebaine

VII = cyanogen bromide

VIII = (1S)-N-cyano-6,14-endo-ethano-7alpha-(1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl)tetrahydronorthebaine

IX = (1S)-N-formyl-6,14-endo-ethano-7alpha-(1-hydroxy- 1,2,2-trimethylpropyl)tetrahydronorthebaine

X = (1S)-6,14-endo-ethano-7alpha-(1-hydroxy- 1,2,2-trimethylpropyl)tetrahydronorthebaine

XI = cyclopropanecarbonyl chloride

XII = (1S)-N-(cyclopropylmethyl)-6,14-endo-ethano-7alpha- (1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl)tetrahydronorthebaine

XIII = (bromomethyl)cyclopropane

XIV = 1,1-dimethylethyl chloride

1.4.2 Morphine

- En thérapeutique (emploi licite)

La morphine est un médicament majeur du traitement de la douleur qu'elle soit aiguë (ex : post-chirurgie) ou chronique (ex : cancer). (13)

Les formes actuellement utilisées sont selon les voies d'administration :

- voie orale : chlorhydrate ou sulfate de morphine si les autres antalgiques centraux ou la codéine sont inefficaces. Par voie orale, la biodisponibilité de la morphine est faible et le métabolisme hépatique est intense, la prise doit donc être répétée toutes les 4 heures.
- voie parentérale (chlorhydrate) : en sous-cutanée (SC) ou en intra-veineuse (injection ou perfusion). Il est possible également pour les douleurs chroniques d'utiliser des pompes portables qui diffusent la morphine en SC et en continue à la demande du patient.
- voie péridurale : il y a des récepteurs morphiniques sur les cornes postérieures de la moelle épinière. La morphine devient un analgésique médullaire rapide et de longue durée. (13)

- En usage récréatif (emploi illicite)

La morphine est utilisée pour synthétiser de l'héroïne. La méthode d'obtention diffère en fonction de la région, du savoir-faire et de l'accessibilité à certains composants chimiques.

L'héroïne (diacéylmorphine) se présente sous la forme d'une poudre qui peut être injectée, sniffée ou fumée. L'héroïne consommée provoque immédiatement un flash, une sensation d'apaisement, d'euphorie et d'extase mais aussi des nausées, vertiges et un ralentissement cardiaque.

La consommation d'héroïne entraîne une dépendance physique et une dépendance psychique qui s'installent rapidement avec un état de manque inéluctable. (11)

2 SEVRAGE DES SUBSTANCES OPIOÏDES

2.1 Prise en charge des dépendances aux opiacés

Les usagers d'héroïne sont considérés comme de véritables patients et depuis la mise à disposition du Subutex® en ville, le pharmacien est un des acteurs principaux de la prise en charge des pharmacodépendances aux opiacés. La dépendance aux opiacés est une maladie chronique qui se soigne. Depuis le milieu des années 1990 s'est développée une politique de réduction des risques, centrée sur l'accès à des traitements médicamenteux de substitution opiacée. Les molécules concernées par cette substitution sont le chlorhydrate de méthadone et la buprénorphine haut dosage.

L'efficacité de la prise en charge du sevrage repose sur un préalable indispensable : la demande volontaire du patient. Son efficacité dépend de l'existence d'un suivi médical, social, psychologique et voir même psychiatrique. (10) (14) (15)

La prise en charge des dépendances aux opiacés peut s'effectuer de deux façons, avec ou sans médicament de substitution :

- le sevrage direct
- le sevrage médicamenteux

2.1.1 Le sevrage direct

Le sevrage direct est un sevrage aux opiacés qui ne nécessite en aucun cas le recours à des médicaments de substitution à proprement parlé. La mise en œuvre de ce type de sevrage fait plus que jamais appel à la volonté très forte du patient d'intégrer cette prise en charge. Ce type de sevrage est rarement définitif, il touche généralement le patient dont la toxicomanie est récente et lui fait prendre conscience de la dépendance au produit.

Le sevrage direct conduit l'usager de drogues à présenter des signes de manque tels, qu'il faut tenter de les atténuer. Ces signes de manque nécessitent une prescription d'accompagnement. Cet accompagnement justifie une fois de plus le réel besoin d'un suivi complet (médical, social et psychologique).

Les réactions de sevrage aux opiacés ne sont pas mortelles mais se traduisent par des symptômes généraux invalidants (Cf tableau 1 et 2). Il est indispensable d'en traiter les symptômes.

Le délai d'apparition du syndrome de manque est variable en fonction de la demi-vie plasmatique d'élimination du produit consommé. (16)

L'héroïne a une élimination rapide, les symptômes apparaissent après 6 à 12 heures et s'accroissent progressivement jusqu'au troisième jour. Ils régressent habituellement en moins de 8 jours. Ces symptômes peuvent être de deux types selon leur ordre d'apparition :

- les symptômes primaires apparaissent dès le début du sevrage (tableau I).
- les symptômes secondaires apparaissent plus tardivement (tableau II).

Symptômes physiques	Symptômes psychiques
Agitation	Anxiété, irritabilité
Hyperalgésie (douleurs musculaires, lombalgies)	Insomnie
Larmoiements, rhinorrhée, transpiration excessive	Recherche compulsive du produit

Tableau I: symptômes primaires du sevrage direct aux opiacés (17)

Symptômes physiques	Symptômes psychiques
Accélération du transit intestinal, crampes abdominales, diarrhées, nausées, vomissements	Dépression
Tachycardie, hypotension	
Mydriase	

Tableau II: symptômes secondaires du sevrage direct aux opiacés (17)

L'importance des symptômes de manque énumérés dans les tableaux I et II conduit le patient à recevoir un traitement médicamenteux pour les corriger. Les traitements spécifiques tentent de s'opposer à l'hyperfonctionnement adrénergique considéré comme responsable des symptômes. Le médicament prescrit le plus utilisé pour atténuer les symptômes de manque est le :

- Catapressan® (clonidine) : il a un effet α -2 sympathomimétique sur les centres bulbaires (sédation et réduction des sécrétions salivaires). C'est un antihypertenseur adrénergique d'action centrale. Il est utilisé dans le sevrage des opiacés afin de prévenir ou d'atténuer le syndrome de privation et le syndrome déficitaire au cours du sevrage, en surveillant la tension artérielle et la fréquence cardiaque (arrêt du traitement transitoire si PAS inférieure à 100mmHg). Elle a un effet sur l'agitation, l'instabilité, les larmoiements, la rhinorrhée et la transpiration mais ne possède aucun effet sur l'insomnie et les myalgies.

La posologie usuelle est de $\frac{1}{2}$ comprimé pour 10kg de poids corporels en prises réparties sur 24 heures les premiers jours, puis à doses dégressives sur une semaine jusqu'à la dose de $\frac{1}{2}$ comprimé par jour pendant 1 à 3 semaines. (18)

D'autres traitements symptomatiques atténuent les signes de manque qui n'apparaissent généralement que sur une courte période (quelques jours) comme les :

- antalgiques : Aspirine UPSA[®] (aspirine), Doliprane[®] (paracétamol)
- spasmolytiques : Spasfon[®] (phloroglucinol), Duspatalin[®] (mebévérine), Débridat[®] (trimébutine)
- antiémétiques : Motilium[®] (dompéridone), Primperan[®] (métoclopramide), Vogalène[®] (métopimazine)
- antidiarrhéiques : Tiorfan[®] (racécadotril)
- hypnotiques et sédatifs : ils sont indispensables les premiers jours mais le risque propre d'une pharmacodépendance liée aux benzodiazépines limite leur prescription. La prescription de Rohypnol[®] (flunitrazépam) ou de Tranxène[®] (chlorazépate disodique haut dosage) est contre-indiquée. Les neuroleptiques sédatifs sont une alternative à ces contre-indications, Théralène[®] (alimémazine) ou Tercian[®] (cyamémazine) peuvent être utilisés.

Le sevrage direct est formellement contre-indiqué lors de la grossesse où la demande de sevrage est fréquente. Il entraîne une souffrance fœtale et peut conduire à une mort *in utero* du fœtus. La substitution par la méthadone, qui n'a aucun effet tératogène, est induite au cours du premier ou du deuxième trimestre de grossesse. Au cours du troisième trimestre le traitement de substitution est réévalué. Tout comme la méthadone, la Buprénorphine Haut Dosage (BHD) peut également être envisagée. Un traitement de substitution qui se poursuit jusqu'au terme de la grossesse peut conduire, à la naissance, à l'apparition d'un syndrome de sevrage aux opiacés pour l'enfant.

Le sevrage direct est rarement définitif, les rechutes sont fréquentes et l'instauration d'un traitement substitutif aux opiacés est alors nécessaire. (18)

2.1.2 Le sevrage médicamenteux

Le traitement de substitution (BHD ou méthadone) réduit le syndrome de sevrage physique. Il agit sur le *craving* (pulsion, envie irrésistible de consommer le produit) en éliminant l'envie de reprendre et également sur le manque. Il permet de proposer aux usagers de drogues davantage qu'un médicament opiacé se substituant à la drogue, car il s'accompagne d'un suivi éducatif, psychologique et social. Un traitement de substitution doit limiter au maximum la morbidité (complications infectieuses) et la mortalité (intoxication aiguë) liées à l'usage de

drogue, il facilite la réinsertion familiale et professionnelle, limite ou supprime la délinquance liée à l'acquisition de drogue. Il permet également d'améliorer les grossesses et offre un meilleur accès aux soins. Il faut ajouter à ce traitement de substitution, une prise en charge psycho-sociale qui reste fondamentale ; les meilleurs résultats sont obtenus en associant substitution pharmacologique et psychothérapie. Le traitement équilibre le comportement du patient et lui permet de réorienter sa vie, de construire de nouveaux projets en diminuant progressivement la consommation de substances illicites. (10) (14) (15)

2.1.2.1 Durée du traitement

Un traitement de substitution doit être poursuivi aussi longtemps que nécessaire, et peut être, si besoin, poursuivi indéfiniment.

« Combien de temps vais-je prendre mon traitement de substitution ? » est une question très fréquemment posée par la patient usager de drogues. Il est très difficile d'y répondre, toutefois, deux approches sont envisageables :

La première considère le traitement substitutif comme un traitement de longue durée, qui peut être poursuivi à vie comme l'insulinothérapie l'est pour les diabétiques. Cette approche considère la dépendance aux opiacés comme un trouble biologique et les traitements de substitution traite ce trouble.

La deuxième approche considère le traitement substitutif comme un traitement à courte durée. La dépendance aux opiacés se présente lorsqu'une personne tente de résoudre ses problèmes émotifs en consommant de la drogue. Lorsque la personne consommatrice d'opiacés apprend à résoudre ses problèmes de façon différente, son état psychologique s'améliore, sa situation sociale devient stable, et elle est capable d'élaborer de nouveaux projets de vie sans ce besoin incontrôlable de prise d'opiacés. Le traitement substitutif permet à la personne de se rétablir physiquement et psychologiquement. La durée de traitement doit être déterminée individuellement pour chaque patient. Un arrêt de traitement, par diminution progressive de la posologie peut être envisagé pour un patient montrant un arrêt au moins supérieur à un an de la consommation d'opiacés illicites et qui présente un état psychologique stable. Les doses sont diminuées par paliers successifs sous surveillance du médecin. Le traitement de substitution de courte durée se fait habituellement sur un à deux ans. Rappelons qu'un arrêt brutal de traitement expose à l'apparition d'un syndrome de sevrage. (19) (20)

La dépendance aux opiacés change la façon dont le cerveau fonctionne en supprimant la production d'endorphines, opiacés naturels du corps humain. Ensuite, Le circuit de récompense (figure 12) est un ensemble de structures cérébrales, composé de l'aire tegmentale ventrale, du noyau accumbens, de l'aire corticale et du système limbique. Il nous apporte une sensation de plaisir. Le stimulus passe par le cortex cérébral où il circule par une voie activatrice sous forme de messages nerveux qui après excitation, active le neurone à dopamine. Le neurone à dopamine va alors atteindre le cortex cérébral où la sensation de plaisir s'effectuera. Le neurone à GABA Ni inhibe le neurone à dopamine Nd de manière naturelle.

En présence d'héroïne, la dopamine se fixe sur les récepteurs opioïdes situés sur la membrane du neurone à GABA. Cette fixation diminue l'activité de ce neurone qui produit moins de GABA. L'inhibition est donc levée et il y a donc une augmentation de la libération de dopamine. La dopamine est à l'origine de la sensation de plaisir. L'héroïne mime l'action des enképhalines produites naturellement dans le cerveau et possède donc les mêmes effets. Cependant les effets sont beaucoup plus intenses. Les drogues agissent sur l'activité des neurones à dopamine dans le circuit de récompense. Cette activité est freinée par les neurones inhibiteurs, donc la libération de dopamine est réduite. Quand il y a prise de drogue, le circuit de la récompense libère plus de dopamine (neurone dopaminergique) et provoque cette sensation de plaisir. Ce qui implique par la suite une dépendance. (21)

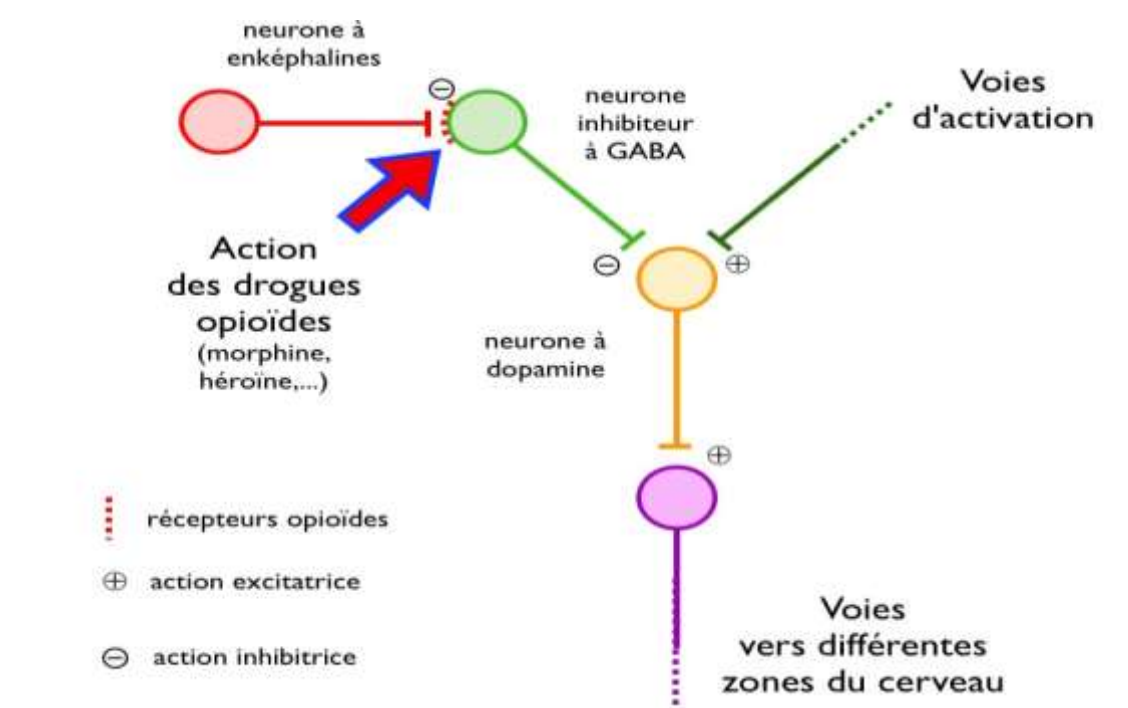


Figure 12: le système de récompense(22)

Les patients qui arrêtent de prendre leur TSO après un traitement de courte durée sont plus vulnérables au risque de rechute que les personnes qui suivent un traitement de longue durée. C'est pourquoi de nombreux intervenants de santé (médecins, pharmaciens, psychologues ou psychiatres, infirmiers...) encouragent leurs patients à opter pour le traitement de longue durée. (19)

2.1.2.2 Objectifs des Médicaments de Substitution aux Opiacés (MSO)

Au 01 septembre 2014, en France deux molécules ont une AMM dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures liées aux opiacés : le chlorhydrate de méthadone et la BHD. Ces molécules suppriment ou préviennent les signes de manque, en se fixant sur les récepteurs opiacés. Elles sont un outil de régulation de l'addiction mais en aucun cas un sevrage. On distingue dès lors TSO (Traitement de Substitution aux Opiacés) et MSO (Médicaments de substitution aux opiacés), en effet les TSO ne se limitent pas à la prescription de MSO mais comportent des notions de prise en charge et d'alliance thérapeutique avec le patient. Les TSO constituent une pratique, les MSO ne sont que des moyens permettant au patient l'adhésion à une prise en charge globale de sa pathologie (soins, relation thérapeutique avec les soignants).

Les Médicaments de Substitutions aux Opiacés (MSO) ont été développés dans le cadre d'une politique de Réductions Des Risques (RDR) dans les années 1990. (23)

Objectif de santé publique des MSO

- **Diminution de la mortalité et de la morbidité** en diminuant le risque d'overdose, en réduisant la consommation d'héroïne et des risques liés à son administration (intraveineuse et sniff),
- **Prévention et traitement des comorbidités infectieuses** (hépatites, VIH, tuberculose) et donc diminution du nombre des décès qui leur sont liés,
- **Meilleure prise en charge des comorbidités psychiatriques** (formes graves d'anxiété, états dépressifs...),
- **Amélioration de l'issue des grossesses,**
- **Amélioration de la santé globale** de la population.

Objectif pour les patients des MSO

- Soulager un état de manque douloureux,

- Assurer une gestion personnelle de la dépendance,
- Diminuer, voire cesser la consommation des opiacés illicites en s'accommodant du maintien de la pharmacodépendance de substitution,
- Parvenir à une abstinence complète d'opiacés, y compris de tout MSO,
- Parvenir *in fine* à la résolution complète de toute problématique de mésusage de substances psycho-actives.

Ces objectifs et motivations sont susceptibles d'évoluer au cours du traitement.

En plus des objectifs destinés au bien-être du patient, il est clair que les TSO comportent également des objectifs sociaux et économiques pour l'ensemble de la population :

- Amélioration de l'insertion professionnelle et sociale,
- Diminution de la délinquance et du trafic,
- Diminution des incarcérations
- Diminution du développement d'une économie parallèle,
- Diminution du coût des prises en charge,
- Diminution du coût social lié à l'usage de drogue. (23)

2.1.2.3 Choix du médicament dans le traitement de la dépendance aux opiacés

C'est à la fin des années 1990 qu'apparaît les premiers cas de mésusage de Néocodion® (codéine 15mg comprimés) qui devient un véritable produit de pseudo-substitution. Un pharmacien de Lille relate qu'aux « heures de gloire du Néocodion® », il en dispensait plus de 800 boîtes par mois, et ce en ne délivrant qu'une seule boîte à la fois. Ce n'est qu'à partir de 1996 que les véritables traitements de substitution dans l'accompagnement des usagers d'opiacés illicites se sont répandus en France. Buprénorphine Haut Dosage et chlorhydrate de méthadone sont les deux seuls médicaments prescrits dans ce cadre. En outre l'apparition récente en septembre 2011 de la BHD combinée à la naloxone (Suboxone® comprimé sublingual 2 et 8mg) propose une autre alternative à ces deux derniers TSO.

En matière de dépendances, un traitement pharmacologique bien conduit est une condition indispensable à une possible réussite du suivi. La qualité de la relation thérapeutique et de l'accompagnement est essentielle et déterminante. Nous n'aborderons ici que les différentes options pharmacologiques (méthadone, BHD ainsi que BHD+naloxone) et leurs places respectives.

La méthadone et la buprénorphine haut dosage (Subutex[®]) sont toutes deux plus efficaces que le placebo dans les traitements substitutifs au long cours, en termes de taux de rétention en traitement et de réduction de consommation d'héroïne.

Il n'a pas été montré de différence d'efficacité entre les deux produits pour ce qui est de la réduction de consommation d'héroïne. Cependant, le taux de rétention sous BHD est inférieur de 20 % à celui observé sous méthadone dans le schéma de traitement utilisé en pratique de médecine générale (doses flexibles).

L'emploi de la buprénorphine est potentiellement moins dangereux en ce qui concerne le risque d'overdose : son effet antagoniste partiel limite la dépression du centre respiratoire par effet plafond. Ce bénéfice potentiel doit cependant être pondéré par une plus grande fréquence de mésusage (injection IV). La buprénorphine est hydrosoluble et donc facilement injectable. Le risque d'overdose est réel si le produit est injecté en cas de poly-intoxication (effet additif voire synergique avec d'autres déprimeurs du SNC comme l'alcool ou les benzodiazépines). Ce mésusage plus fréquent accroît également le risque de contamination virale et bactérienne. Le choix entre méthadone et BHD se fera donc au cas par cas, essentiellement en fonction de l'expérience du médecin et des attentes du patient. Aussi, ce choix demeure souvent plus contraint par le cadre réglementaire et l'offre de soins existant localement.

Il existe des situations particulières dans lesquelles un choix s'impose :

- en cas de grossesse la méthadone reste le traitement de choix.
- en cas de poly-toxicomanie chez un usager injecteur d'héroïne, la préférence sera donnée à la méthadone.
- en cas de dépendance à la codéine l'expérience clinique suggère que la préférence pourrait être donnée à la BHD.
- en cas d'insuffisance rénale sévère, la buprénorphine est contre-indiquée, on préfère la méthadone.
- en cas d'insuffisance hépatique sévère, la buprénorphine est contre-indiquée, on préfère la méthadone.
- en cas de QT long, la buprénorphine sera préférée à la méthadone.
- en cas d'insuffisance respiratoire sévère, la méthadone et la buprénorphine sont contre-indiquées.

D'autres avantages potentiels de la BHD par rapport à la méthadone ont été avancés mais ne sont à ce jour pas confirmés par les études cliniques : sevrage plus aisé, administration bi- ou tri-hebdomadaire possible, interactions médicamenteuses moins fréquentes et moins importantes, syndrome d'abstinence du nouveau-né moins fréquent et plus court.

En France, ce n'est que depuis septembre 2011 que la BHD est proposée en association fixe avec de la naloxone (Suboxone®). Sur le plan théorique ce concept est séduisant : en usage sublingual l'effet est équivalent à celui de la BHD seule, mais en usage IV la naloxone induirait un désagréable sevrage précipité, décourageant le patient de recommencer. Toutefois, l'expérience clinique avec cette nouvelle association est actuellement encore très limitée. Plus particulièrement, le bénéfice de sécurité attendu (moindre recours à l'injection) n'a à ce jour été montré que de façon limitée, dans une seule étude basée sur des questionnaires et menée sur un petit nombre de patients. De plus, cette étude a été réalisée dans un contexte très éloigné des soins de santé de première ligne. Par ailleurs, aucune donnée n'est encore disponible sur l'innocuité de l'administration quotidienne de naloxone à long terme. Il est donc prématuré de se prononcer sur la place relative de cette association par rapport à la BHD seule. (24)

Pour guider le choix des praticiens (médecins généralistes notamment), il semble souhaitable d'adapter les prescriptions avec l'expérience des médecins (vécu, situation) familiarisés avec l'usage de la méthadone et de la buprénorphine haut dosage.

2.2 Spécialités utilisées dans le sevrage médicamenteux

2.2.1 Méthadone Chlorhydrate AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris)

La méthadone est le plus ancien dérivé synthétique de l'opium. Elle a été mise au point au cours de la seconde guerre mondiale et ses premières expérimentations ont eu lieu à Londres en 1963. (15)

2.2.1.1 Formule chimique

La dénomination chimique de la méthadone est le 6-diméthylamino-4,4-diphénylheptane-3-one chlorhydrate ou diphénylpropylamine. Elle est très proche de l'héroïne pharmacologiquement parlant. D'un point de vue moléculaire Méthadone et Héroïne (figures 13 et 14) possèdent des caractéristiques spatiales communes à tous les opiacées. Ils possèdent,

en effet, une même structure de base moléculaire. En effet l'activité biologique des dérivés morphiniques requiert : **un noyau aromatique**, relié à un **carbone quaternaire**, relié à **deux carbones supplémentaires**, eux-mêmes attachés à **une amine tertiaire**. (25) (26)

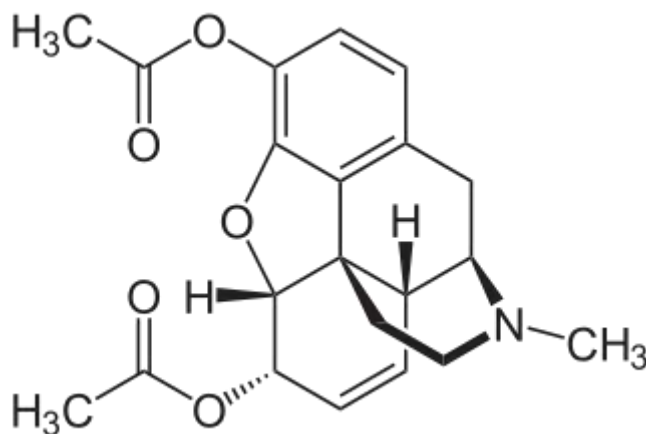


Figure 13: formule chimique de l'héroïne (26)

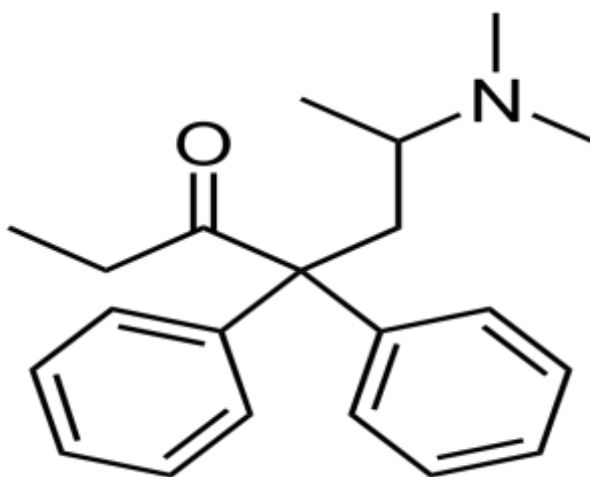


Figure 14: formule chimique de la méthadone (26)

2.2.1.2 Composition qualitative et quantitative

La méthadone est présentée sous deux formes galéniques différentes (sirop en récipient unidose et gélule en boîte de 7) et dans six dosages différents (1, 5, 10, 20, 40, et 60mg) (figure 15).

▪ **Sirop** pour un récipient unidose

METHADONE AP-HP 5mg, sirop Chlorhydrate de méthadone.....5mg/3,75ml

METHADONE AP-HP 10mg, sirop Chlorhydrate de méthadone.....10mg/7,5ml

METHADONE AP-HP 20mg, sirop	Chlorhydrate de méthadone.....20mg/15ml
METHADONE AP-HP 40mg, sirop	Chlorhydrate de méthadone.....40mg/15ml
METHADONE AP-HP 60mg, sirop	Chlorhydrate de méthadone.....60mg/15ml

Le récipient comporte une étiquette blanche à liseré de couleur correspondante au dosage, aussi le dosage y est imprimé en gros caractère en arrière plan. Le récipient est fermé par un bouchon de sécurité enfant. (27)



Figure 15: flacons de méthadone

Les excipients contenus dans la forme sirop sont : Acide sorbique, glycérol, D-xylose, solution de saccharose (2g/unidose de 3,75 ml, 4g/unidose de 7,5 ml et 9g/unidose de 15 ml), concentré pour sirop d'orange amère, eau purifiée.

Titre alcoolique de la solution : 1,8% v/v, correspondant à 14 mg d'alcool par ml de sirop.

▪ **Gélule pour 1 gélule**

METHADONE AP-HP 1mg, gélule	Chlorhydrate de méthadone.....1mg
METHADONE AP-HP 5mg, gélule	Chlorhydrate de méthadone.....5mg
METHADONE AP-HP 10mg, gélule	Chlorhydrate de méthadone.....10mg
METHADONE AP-HP 20mg, gélule	Chlorhydrate de méthadone.....20mg

METHADONE AP-HP 40mg, gélule Chlorhydrate de méthadone.....40mg

La gélule est constituée d'un corps de couleur blanche comportant l'inscription en couleur noire du dosage et d'une coiffe de couleur correspondante au dosage. Les gélules sont présentées pour chaque dosage par boîte de 7, sous plaquette thermoformée (figure 16).



Figure 16: gélules de méthadone

Les excipients contenus dans la forme gélule sont : carmellose sodique, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, lactose monohydraté. (27)

2.2.1.3 Indication

Sirop

Le sirop est indiqué dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux personnes de plus de quinze ans volontaires. Le patient doit être dépendant majeur et avéré à un produit opiacé.

Gélule

La gélule est quand à elle indiquée dans le traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique mais ce uniquement en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins 1 an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives. (15) (25)

2.2.1.4 Modalités de prescription et de délivrance

La méthadone relève de la réglementation des stupéfiants (comptabilité des stupéfiants). Sa prescription s'effectue sur une ordonnance sécurisée pour une durée maximale de quatorze jours non renouvelable. La délivrance est en règle générale limitée à sept jours sauf mention express du prescripteur. Pour certains patients, la dispensation quotidienne par le pharmacien est possible auquel cas le médecin l'inscrit sur l'ordonnance. Comme pour tous les stupéfiants un délai de carence de 3 jours s'applique, au-delà de ces 3 jours, l'ordonnance n'est exécutée que pour la durée de traitement restant à courir (article R.5132-33). (28)

La prescription initiale et les premiers renouvellements sont restreints aux médecins exerçant dans les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou à ceux qui exercent dans des milieux hospitaliers spécialisés.

Dès lors que le patient est stabilisé et qu'il est suffisamment autonome pour être capable de gérer son traitement lui-même, un relais entre le CSAPA et la médecine de ville peut s'effectuer. Avant tous relais, des analyses urinaires sont pratiquées. Le dosage des opiacés naturels doit être négatif pour que le patient soit réorienté en médecine de ville.

Le patient reçoit à ce moment une ordonnance dite de délégation du primo-prescripteur mentionnant les informations suivantes :

- le nom du médecin de ville choisi en accord avec le patient,
- le nom de la pharmacie choisie par le patient,
- le dosage du traitement à poursuivre,
- et éventuellement les conditions de délivrance des produits.

C'est cette ordonnance de délégation que le patient devra présenter à son médecin relais de ville. Après un contact téléphonique indispensable entre médecin-pharmacien dispensateur le patient présentera cette ordonnance à la pharmacie choisie lors du premier renouvellement

accompagnée de la prescription rédigée par son médecin traitant. Cette prescription comporte obligatoirement le nom de la pharmacie et la posologie en toutes lettres.

Lors de la dispensation, le pharmacien doit mentionner sur l'ordonnance un certain nombre d'éléments :

- la date d'exécution
- la dénomination de la spécialité dispensée
- la quantité d'unité délivrée
- et le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier

Les ordonnances de méthadone sont archivées pendant trois ans (article R. 5132-35) par le pharmacien. (réglementation propre à la législation des stupéfiants) (29)

Mentions légales particulières à la forme gélule :

La forme gélule n'est pas destinée à l'initiation d'un traitement par méthadone. Elle est réservée au patient stabilisé depuis plus d'un an avec la forme sirop. La primo-prescription de cette gélule se fait par un médecin exerçant en CSAPA ou en service hospitalier spécialisé dans les soins aux toxicomanes, auquel le médecin traitant aura adressé son patient, en accord avec ce dernier.

Jusqu'en septembre 2011 la méthadone gélule était soumise à prescription initiale semestrielle réservée aux médecins des CSAPA ou des services hospitaliers spécialisés, depuis cette ordonnance de délégation limitée à six mois a été abandonnée.

C'est un premier pas dans l'assouplissement du cadre de prescription de la méthadone gélule. En revanche la primo-prescription de cette forme nécessite toujours une nouvelle consultation en centre spécialisé.

Ce cadre encore assez strict a pour objectif de limiter le risque d'abus et d'usage détourné (tentative d'injection, trafic) de cette forme, notamment la prise du médicament par des patients non dépendants aux opiacés, peu tolérants, voire totalement naïfs, pour lesquels il existe un risque létal pour une dose de 1mg/kg. (30)

2.2.1.5 Profil pharmacodynamique

La méthadone est un agoniste pur des récepteurs opiacés agissant principalement sur les récepteurs μ . Elle possède des propriétés analgésiques semblables à celles de la morphine ou

de l'héroïne, ainsi que des propriétés antitussives. Comme tous les opiacés, elle entraîne un syndrome de dépendance pharmacologique avec un effet dépresseur respiratoire. Cependant, contrairement à l'héroïne, elle induit peu d'effets psychiques euphorisants. (25)

2.2.1.6 Profil pharmacocinétique

Absorption

Du fait de son caractère liposoluble, la méthadone administrée par voie orale est bien absorbée par le tube digestif (environ 80%) et subit donc un effet de premier passage hépatique.

Distribution

La méthadone se lie à l'albumine et aux autres protéines plasmatiques et tissulaires, ce qui peut expliquer ses effets cumulatifs et sa lente vitesse d'élimination (son taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 60 à 90%). Les concentrations tissulaires en méthadone (poumon, foie, rein) sont supérieures à la concentration plasmatique. Elle diffuse à travers le placenta et est excrétée dans le lait. Sa demi-vie plasmatique est de 12 à 18 heures (moyenne 15 heures) après une administration orale unique.

Des variations de concentrations plasmatiques inter-individuelles sont observées chez les sujets toxicomanes. Pour les patients recevant 100 ou 120mg /jour de méthadone, la demi-vie du produit est de 13 à 47 heures (moyenne 25 heures). (15) (25)

Métabolisme et élimination

La méthadone est métabolisée principalement au niveau hépatique où elle subit une N-déméthylation et une cyclisation sans conjugaison. La première structure cyclique obtenue est l'EDDP (2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3 diphénylpyrrolidine) qui est le métabolite inactif principal de la méthadone. Le dosage de l'EDDP urinaire dans le suivi des patients sous traitement substitutif par la méthadone est un marqueur fiable.

La méthadone est excrétée par filtration glomérulaire puis subit une réabsorption rénale. Sa clairance rénale diminue avec l'augmentation du pH urinaire.

L'excrétion urinaire est dose-dépendante et représente la voie principale d'élimination. Après l'administration d'une dose unique de méthadone, 20% sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et 13% sous forme métabolisée. 20 à 40% de la dose initiale sont également excrétés dans les fèces sous forme métabolisée via la bile.

La méthadone peut être trouvée dans la sueur et la salive. Elle traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. (31) (32) (33)

2.2.1.7 Instauration du traitement, posologie et mode d'administration

Lors de la mise en place du traitement une première analyse urinaire permet de vérifier la réalité d'une consommation récente d'opiacés et l'absence de prise de méthadone (qui comporte un marqueur spécifique). Un soin particulier doit être porté à cette première analyse puisqu'elle permet de s'assurer qu'un même patient ne bénéficie pas de deux suivis avec prescription de méthadone.

Dans les trois premiers mois de prescription qui suivent, des analyses urinaires de contrôle doivent être pratiquées une à deux fois par semaine. Les contrôles peuvent porter sur les produits suivants : méthadone et métabolite principal EDDP, opiacés naturels et/ou de synthèse, alcool, cocaïne, amphétamine et ses dérivés, barbituriques, benzodiazépines, cannabis ou encore LSD.

Ensuite en théorie les analyses sont pratiquées deux fois par mois. Cependant la détermination de la fréquence de prescription des analyses urinaires est sous la responsabilité du médecin prescripteur. Il convient de préciser que les conditions dans lesquelles s'effectue le recueil urinaire, en vue des analyses, doivent permettre de respecter l'intimité des personnes.

En ce qui concerne la posologie, la première dose quotidienne est habituellement de 20 à 30 mg selon le niveau de dépendance physique du patient et elle doit être administrée au moins 10 heures après la dernière prise d'opiacés (sinon risque d'overdose). La posologie est adaptée progressivement jusqu'à 40 à 60mg en une à deux semaines en fonction de la réponse clinique pour prévenir les signes de sevrage ou un possible surdosage.

La dose d'entretien se situe habituellement entre 60 et 100mg par jour. Des doses supérieures peuvent parfois être nécessaires. (cas d'un patient à 150mg par jour et d'un autre à 300mg par jour).

Le traitement doit être administré en une dose unique quotidienne mais il n'est pas rare d'observer chez ces patients des prises bi-quotidiennes, voir même tri-quotidienne. (10) (25) (27)

2.2.1.8 Effets indésirables et toxicité

Les effets indésirables varient en fonction du « degré » de dépendance du sujet aux opiacés. Ils varient également en fonction de la phase du traitement dans laquelle le sujet se trouve.

Lors de la mise en place du traitement les effets indésirables les plus fréquents sont ; euphorie, vertiges, somnolence, nausées/vomissements, constipation, sédation, hypersudation.

En phase d'entretien les plus fréquents sont ; hypersudation, nausées, constipation.

Dans de rares cas, un allongement de l'intervalle QT suivi de torsades de pointe peuvent être observés chez le sujet traité. (10)

Surdosage

L'abus de méthadone expose à une intoxication aiguë très grave identique à celle observée à tous les opiacés (elle peut survenir pour une dose de 50mg de méthadone chez un sujet non accoutumé). On remarquera que la DL50, indicateur mesurant la dose de substance causant la mort de 50% d'une population animale donnée dans des conditions d'expérimentation précises, de la méthadone est chez la souris par voie IV de 20mg/kg. Chez les individus peu ou non pharmaco-dépendants aux opiacés **la dose létale (DL) est de 1mg/kg pour une prise.** Au niveau clinique, l'overdose par méthadone débute progressivement et se maintient de façon prolongée. On observe une triade de symptômes : dépression respiratoire, dépression du système nerveux central et myosis.

Tout patient présentant des signes significatifs d'une overdose à la méthadone doit être hospitalisé pendant au moins 24 heures. On surveillera l'éventuelle apparition d'une dépression respiratoire ou du système nerveux central, ou encore d'un oedème pulmonaire d'origine extra-cardiaque. Si cela se produit, le pronostic vital est engagé et l'administration par voie IV ou IM d'un opiacé antagoniste, la naloxone est indispensable (une admission en unité de soins intensifs est nécessaire). Il faudra tenir compte de la longue durée d'action de la méthadone (36 à 48h) lors de l'administration de naloxone. (15) (27)

2.2.1.9 Contre-indications

Les contre-indications strictes sont :

- âge inférieur à 15 ans
- insuffisance respiratoire grave
- hypersensibilité à la méthadone
- traitement concomitant par un agoniste-antagoniste morphinique (buprénorphine) ou par sultopride. (25)

2.2.1.10 Interactions médicamenteuses

➤ Associations contre-indiquées

- Morphiniques agonistes-antagonistes (nalbuphine, buprénorphine, pentazoncine). Ils diminuent l'effet antalgique en bloquant les récepteurs compétitivement avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

- Sultopride (neuroleptique retiré du marché en 2006 à cause du syndrome du QT long acquis médicamenteux qu'il provoquait) : il provoque un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire et provoque notamment un risque de torsades de pointe.

➤ Associations déconseillées

- Antiarythmiques de classe Ia (quinidine), antiarythmique de classe III (amiodarone, sotalol), certains neuroleptiques (amisulpiride, cyamémazine, tiapride, dropéridol, halopéridol, véralipride), certains antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine), mais également avec le bépripil, le cisapride, l'érythromycine IV, la spiramycine IV, la vincamicine IV, la mizolastine et la moxifloxacine :

Existence d'un risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Une surveillance clinique et électrocardiographique est donc indispensable si l'association avec les médicaments cités ci-dessus s'effectue.

- Consommation d'alcool. L'alcool majore l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre la conduite des véhicules et l'utilisation des machines dangereuses.

- Naltrexone. c'est un antagoniste spécifique des opiacés, d'action prolongée par voie orale (24 à 48 heures voire 72 heures), n'entraînant pas de dépendance (contrairement à la méthadone). Elle est indiquée dans le traitement de soutien en consolidation en consolidation après cure de sevrage des opiacés et en prévention tertiaire pour éviter les rechutes. Elle est également indiquée dans le traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence après sevrage de l'alcool chez les patients alcoolodépendants.

En cas de prise concomitante méthadone-naltrexone, le risque d'apparition d'un syndrome de sevrage est réel. (27)

2.2.1.11 Grossesse et allaitement

La méthadone peut être utilisée pendant toute la grossesse compte-tenu du bénéfice maternel et fœtal. Les doses peuvent parfois être augmentées pour équilibrer le traitement.

En revanche la prise chronique de méthadone par la mère en fin de grossesse, quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage aux opiacés chez le nouveau-né dont l'apparition peut être retardé de plusieurs heures à quelques jours (la prise en charge de la

femme enceinte sous TSO fera l'objet d'une partie détaillée dans la partie III de ce document).

La méthadone passe dans le lait maternel. Il faut donc évaluer le rapport bénéfice/risque pour l'enfant. La méthadone pourrait prévenir chez le nouveau-né la survenue du syndrome de sevrage consécutif à une imprégnation opiacée *in utero*. (25)

2.2.1.12 Détournement

Malgré une de ses galéniques particulières (sirop) et des modalités de prescription et de délivrance strictes les détournements de méthadone sont possibles et se font de moins en moins rares. En 2007, 17% des usagers déclarent en faire une utilisation exclusivement détournée. La méthadone n'étant là qu'un simple produit de remplacement de l'héroïne pour la « défonce » chez les usagers désargentés. La méthadone vendue de façon clandestine provient souvent du « surplus » de patients ne consommant pas la totalité des doses délivrées pour leur traitement mais aussi, depuis peu, de patients se fournissant leur TSO en Belgique où la législation et la réglementation de prescription de la méthadone sont plus souples.

Pour renforcer la lutte contre le mésusage et le détournement de certains médicaments dont la méthadone fait partie, un arrêté a été publié le 8 avril 2008. Pour ces médicaments la prise en charge par l'assurance maladie sera subordonnée à deux conditions :

- d'une part l'inscription du nom du pharmacien désigné par le patient sur l'ordonnance,
- d'autre part, en cas d'usage abusif ou de mésusage, l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant, le médecin conseil de la caisse d'assurance maladie et le patient.

Gélule et sirop font l'objet d'une surveillance renforcée à cause du risque d'abus, de mésusage, et de surdosage accidentel (notamment chez l'enfant : actualité du 9 septembre 2012 où deux jeunes enfants sont morts à Nancy après l'ingestion de méthadone).

Pour la gélule, plus « facilement » détournable, des mesures nationales ont été mises en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) :

- mise en place d'un blister sécurisé « child proof »,
- introduction dans la composition de la gélule, d'un agent aux propriétés gélifiantes (carboxyle méthyle cellulose), afin de limiter le risque d'injection,
- limitation du dosage maximum à 40mg,
- établissement du cadre strict d'accès à la gélule. (10) (34)

2.2.2 Subutex[®] et génériques

Le Subutex[®] est composé d'un opiacé semi-synthétique obtenu aux Etats-Unis en 1973 par A. Cowan et J.W. Lewis, la Buprénorphine Haut Dosage (BHD). La BHD est une molécule dérivée de la thébaïne, un des alcaloïdes de l'opium. Cowan et Lewis ont décrit ses principales propriétés et son intérêt potentiel dans le cadre de la substitution.

En France, ce n'est qu'en 1995 que sa commercialisation, à visée substitutive des opiacés, a été autorisée (Autorisation de Mise sur le Marché, AMM).

La mise effective sur le marché de Subutex[®] n'aura lieu qu'en février 1996. (15)

2.2.2.1 Formule chimique

La formule chimique de la buprénorphine est le (2S)-2-[-(5R, 6R, 7R, 14S)-9a-cyclopropylmethyl-4,5-époxy-3-hydroxy-6-méthoxy-6,14-éthanomorphinan-7-yl]-3,3-diméthylbutan-2-ol. La buprénorphine est une molécule très lipophile ($\log K_p > 3$) et elle possède deux pKa, l'un égal à 8,42 et l'autre à 9,83. Sa formule développée (figure 18) montre un squelette commun avec celui de la morphine (figure 17), mais permet également d'expliquer la plus grande lipophilie de la buprénorphine du fait de la présence de deux chaînes latérales apolaires. Sa structure chimique lui confère des particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui justifient son intérêt comme thérapeutique de substitution à l'héroïne et son mode d'administration particulier. (35)

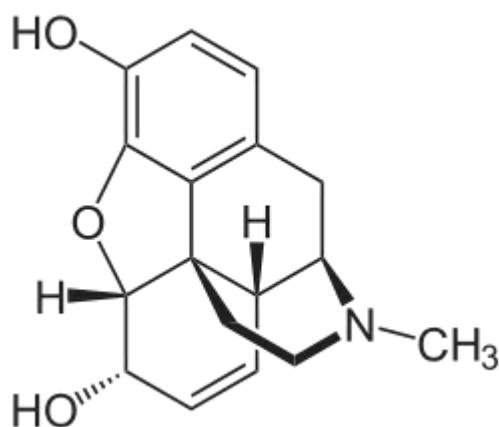


Figure 17: formule chimique de la morphine
(15)

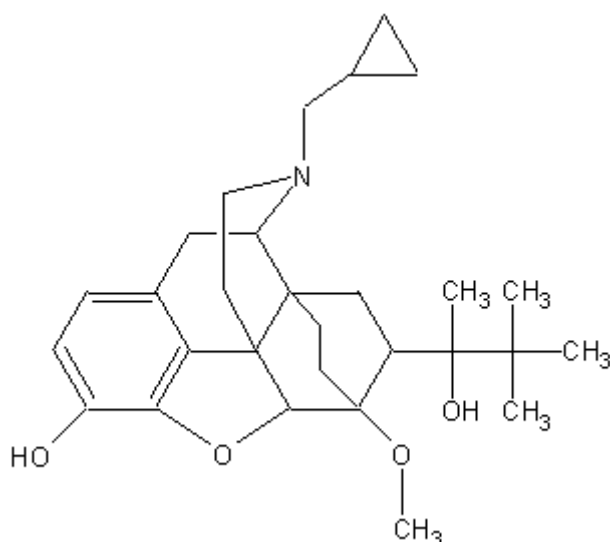


Figure 18: formule chimique de la buprénorphine (26)

2.2.2.2 Composition qualitative et quantitative

La buprénorphine n'est présentée que sous une seule forme galénique, le comprimé sublingual. On compte six dosages différents (0,4mg, 1mg, 2mg, 4mg, 6mg, et 8mg).

▪ **Subutex[®]** pour un comprimé sublingual

SUBUTEX[®] 0,4mg, Chlorhydrate de buprénorphine.....0,432 mg par comprimé

SUBUTEX[®] 2mg, Chlorhydrate de buprénorphine.....2,160 mg par comprimé

SUBUTEX[®] 8mg, Chlorhydrate de buprénorphine.....8,640mg par comprimé

Les boîtes se composent de 7 comprimés sublinguaux, sous plaquettes thermoformées. Le comprimé (figures 19 et 20) est blanc à crème, ovale, plat, aux bords biseautés avec un logo en forme d'épée sur une face et gravé sur l'autre face « 04 » pour le dosage à 0,4mg, « B2 » pour le dosage à 2mg et « B8 » pour le dosage à 8mg. (36)



Figure 19: comprimés de Subutex® 2mg



Figure 20: comprimés de Subutex® 8mg (36)

Les excipients contenus dans Subutex® sont le lactose monohydraté, le mannitol, l'amidon de maïs, la povidone K30, l'acide citrique anhydre, le citrate de sodium et le stéarate de magnésium. (37)

▪ **Génériques** pour un comprimé sublingual

Les boîtes se composent également de 7 comprimés sublinguaux. Le logo sur les comprimés diffère pour les génériques. Pour la buprénorphine de chez Mylan, le comprimé est blanc, rond, biconvexe, gravé sur une face d'une flèche et sur l'autre d'un « 1 » pour le comprimé à 1mg, d'un « 2 » pour celui à 2mg, d'un « 4 » pour celui à 4mg, d'un « 6 » pour celui à 6mg et d'un « 8 » pour celui à 8mg. L'autre face du comprimé à 0,4mg ne comporte aucune gravure. En plus des excipients communs contenus dans la spécialité Subutex® (lactose monohydraté, mannitol, amidon de maïs, povidone K30, acide citrique anhydre, citrate de sodium et stéarate de magnésium), ses génériques contiennent du talc et de la silice colloïdale anhydre. (36) (37)

2.2.2.3 Indication

La buprénorphine Haut Dosage est exclusivement indiquée dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Elle est réservée aux adultes et aux enfants de plus de 15 ans. (36)

2.2.2.4 Modalités de prescription et de délivrance

« Les médicaments à base de buprénorphine administrés par voie orale à des doses supérieures à 0,2mg sont soumis aux dispositions des articles R5212 et R5214 du Code de la Santé Publique (réglementation des stupéfiants) »

Cela signifie que malgré son inscription sur la liste I, elle suit les règles de prescription et de délivrance des stupéfiants. On dit qu'elle est assimilée aux stupéfiants. Il n'y a en revanche pas de comptabilité comme les stupéfiants.

La prescription peut se faire par tout médecin sur une ordonnance sécurisée. Elle est limitée à 28 jours non renouvelable. (15)

L'ordonnance comporte les mentions obligatoires suivantes :

- dénomination du produit et dosage en toutes lettres,
- nombre de prises en toutes lettres et nombre d'unité thérapeutiques par prise en toutes lettres,
- information relative à une délivrance fractionnée ou une dispensation échelonnée,
- nom de la pharmacie choisie par le patient. (16)

En début de traitement une délivrance quotidienne est recommandée. On passe ensuite à une délivrance fractionnée de 7 jours obligatoire sauf mention expresse du prescripteur.

Avant l'arrêté du 9 mars 2012, comme l'ordonnance de méthadone, l'ordonnance de BHD ne pouvait être exécutée dans sa totalité que si elle était présentée dans les trois jours suivant sa date d'établissement ou suivant la fin de la fraction précédemment délivrée. Une fois ce délai passé, elle n'était exécutée que pour la durée de traitement restant à courir.

Cet arrêté a supprimé ce délai de carence pour la BHD. Le délai maximum de présentation de l'ordonnance pour la BHD est de 3 mois, comme pour tout médicament relevant de la liste I.

Comme pour la méthadone, lors de la dispensation, le pharmacien doit mentionner sur l'ordonnance un certain nombre d'éléments :

- date d'exécution,

- dénomination de la spécialité dispensée,
- quantité d'unité délivrée,
- numéro d'enregistrement à l'ordonnancier.

Cette ordonnance est archivée pendant trois ans, comme les ordonnances de stupéfiants. (38)

2.2.2.5 Profil pharmacologique

La buprénorphine présente une affinité variable pour les différents types de récepteurs aux opioïdes endogènes et une activité intrinsèque différente sur chacun d'eux. L'affinité de la buprénorphine pour les récepteurs *mu* (μ), dont les ligands endogènes sont les enképhalines et la β -endorphine, est environ 2 000 fois supérieure à celle de la morphine. Ceci explique que son pouvoir analgésique est 25 à 40 fois supérieur à celui de la morphine. Aussi la buprénorphine se dissocie très lentement de ces récepteurs, avec une demi-vie de fixation de l'ordre de 40 minutes, contre quelques millisecondes pour la morphine, ce qui lui confère des effets prolongés et justifie sa prise unique quotidienne lors d'un traitement. Néanmoins, la buprénorphine n'est qu'un agoniste partiel de ces récepteurs μ et son effet maximal est inférieur à celui de la morphine. On parle « d'effet plafond » et on observe une courbe dose-réponse en U inversé. Une augmentation de la posologie induit une augmentation des effets indésirables jusqu'à ce seuil plafond d'où un risque de dépression respiratoire certes mais modéré.

Par la stimulation de ces récepteurs μ , la buprénorphine possède en plus de ses effets antalgique et dépresseur respiratoire une activité euphorisante. On notera cependant que cette activité euphorisante est assez faible car la buprénorphine a une faible affinité pour les récepteurs *delta* (δ), dont les ligands endogènes sont les enképhalines, ce qui se traduit par l'absence de « flash » lors de l'administration.

Sur les récepteurs *kappa* (κ), dont les ligands endogènes sont les dynorphines, la buprénorphine possède des effets complexes : elle est antagoniste des récepteurs κ_2 , qui sont responsables des effets dysphoriques engendrés par d'autres opiacés, et elle est agoniste des récepteurs κ_1 et κ_3 , ce qui renforce son activité antalgique. (10) (15) (35)

2.2.2.6 Profil pharmacocinétique

Absorption et biodisponibilité

De part sa très forte lipophilie, la buprénorphine est bien absorbée par voie digestive. En revanche du fait d'un fort effet de premier passage intestinal et hépatique, elle présente une biodisponibilité inférieure à 20%. C'est pour cela que la voie orale stricte n'est pas envisageable en thérapeutique et que la voie sublinguale a été privilégiée.

En effet la biodisponibilité de la buprénorphine par voie sublinguale est beaucoup plus importante. Elle est estimée entre 30 et 55% mais l'absorption de celle-ci à travers la muqueuse buccale est dépendante du temps de contact.

La concentration plasmatique maximale est atteinte 70 à 90 minutes après l'administration sublinguale. (15) (35)

Distribution

La forte lipophilie de la molécule confère à la buprénorphine ses caractéristiques de distribution. Elle est alors fortement liée aux protéiques plasmatiques et ce à 96%. Elle présente un volume de distribution relativement important de l'ordre de 2,5 l/kg et une $\frac{1}{2}$ vie de distribution rapide de 2 à 5 heures.

La buprénorphine traverse avec aisance et rapidité la barrière hémato-encéphalique. Ses concentrations dans le cerveau sont donc nettement supérieures aux concentrations plasmatiques.

Métabolisme

La buprénorphine est essentiellement métabolisée dans la paroi digestive et dans le foie. Elle subit d'abord une réaction de désalkylation conduisant à la norbuprénorphine catalysée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Il y ensuite une glucuro-conjugaison de la buprénorphine (molécule mère) et de la norbuprénorphine (métabolite désalkylé). La norbuprénorphine est un agoniste μ de faible activité intrinsèque et les métabolites glucuro-conjugués sont inactifs.

Elimination

La buprénorphine est éliminée à 90% dans les fèces par excrétion biliaire essentiellement sous forme de buprénorphine et de norbuprénorphine glucuro-conjuguées. Le reste de la dose administrée est éliminée par voie rénale, sous forme de métabolites glucuro-conjugués mais aussi sous forme de norbuprénorphine et de buprénorphine en quantité moindre.

La $\frac{1}{2}$ vie d'élimination terminale de la buprénorphine est une longue phase, elle est de l'ordre de 20 à 25 heures. (15) (35)

2.2.2.7 Posologie et mode d'administration

Le traitement est réservé aux adultes et enfants de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de substitution.

La BHD s'administre par voie sublinguale. Lors de la prise, le comprimé doit être conservé sous la langue jusqu'à sa dissolution complète malgré son amertume. Cela peut prendre 5 à 10 minutes en règle générale.

L'administration s'effectue en une prise par jour sans alcool, sans tranquillisants ou autre substance non prescrite. Cette prise unique quotidienne est justifiée par la durée d'action de la buprénorphine au niveau cérébral liée à la stabilité du complexe buprénorphine-récepteurs. (10)

Induction de traitement

Lors de l'induction du traitement la première prise de buprénorphine doit se faire à distance de la dernière prise d'opiacés.

La dose initiale est de 0,8 à 4 mg/jour en une prise.

- **Chez les toxicomanes aux opiacés non sevrés** : lors de l'induction du traitement, la prise de buprénorphine doit intervenir au moins 4 heures après la dernière prise de stupéfiant ou lors de l'apparition des premiers signes de manque.
- **Chez les patients recevant de la méthadone** : réduire au préalable la dose de méthadone à un maximum de 30mg/jour. Néanmoins un syndrome de sevrage précipité par la buprénorphine peut survenir. (38)

Adaptation posologique jusqu'à une dose d'entretien

La posologie doit être adaptée individuellement à chaque patient. La posologie d'entretien est variable selon les individus et doit être ajustée en augmentant progressivement les doses jusqu'à la dose minimale efficace.

La posologie moyenne d'entretien est de 8mg/j, mais chez certains patients une augmentation jusqu'à 16mg/j (posologie maximum) sera nécessaire. Les modifications de posologie sont ensuite déterminées après réévaluation de l'état clinique et des mesures d'accompagnement associées. Une délivrance quotidienne de la buprénorphine est recommandée, notamment pendant la période d'instauration du traitement. Par la suite et après stabilisation de son état, des quantités de médicament pour plusieurs jours de traitement pourront être remises au patient. Il est recommandé, cependant, de limiter la quantité de médicament délivré en une fois à 7 jours au maximum. (16)

Réduction des doses et arrêt de traitement

Le traitement par buprénorphine sera maintenu aussi longtemps que patient et médecin le jugent nécessaire. Néanmoins après une période de stabilisation jugée satisfaisante, le médecin pourra proposer au patient de réduire progressivement sa dose de buprénorphine, jusqu'à un arrêt total du traitement de substitution dans les cas favorables. La mise à disposition de comprimés sublinguaux dosés respectivement à 0,4mg, 2mg et 8mg permet une réduction progressive de la posologie. Durant la période d'arrêt du traitement, une attention particulière sera portée aux risques de rechute. (14)

2.2.2.8 Effets indésirables et toxicité

La survenue des effets indésirables (tableau III) dépend du seuil de tolérance, plus élevé chez les usagers de drogue que dans la population générale.

La survenue d'un syndrome de manque aux opiacés est possible, lors d'une première administration de BHD, si la prise du médicament s'effectue trop peu de temps après une prise d'héroïne (moins de 4 heures). (15)

Effets indésirables liés au traitement rapportés par système d'organes Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$) (CIOMS III)	
<u>Affections psychiatriques</u> Rare	Hallucination
<u>Affections du système nerveux</u> Fréquent	Insomnie, céphalée, évanouissement, vertige
<u>Affections vasculaires</u> Fréquent	Hypotension orthostatique
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u> Rare	Dépression respiratoire
<u>Affections gastro-intestinales</u> Fréquent	Constipation, nausée, vomissement
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Fréquent	Asthénie, somnolence, sueur

Tableau III: effets indésirables de la BHD

D'autres effets indésirables ont été rapportés depuis la commercialisation :

Affections du système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité telles que rash, urticaire, prurit, bronchospasme, œdème de Quincke, choc anaphylactique.

Affections hépatobiliaire

Dans les conditions normales d'utilisation: rares élévations des transaminases et hépatites avec ictère d'évolution généralement favorable.

En effet cette accumulation hépatique est sans danger si la buprénorphine est prise aux doses usuelles par voie sublinguale mais elle peut provoquer une légère augmentation du taux sérique d'alanine amino-transférase (ALAT) chez certains patients.

Si la dose consommée par voie sublinguale est très importante, la BHD peut là se montrer très hépatotoxique. Rappelons que la buprénorphine est une amine tertiaire, très lipophile, elle se concentre donc dans les mitochondries, et empêche la β -oxydation des acides gras ainsi que la production d'énergie mitochondriale, ce qui provoque une diminution de l'ATP cellulaire et par conséquent la mort de l'hépatocyte.

Cependant en cas d'usage détourné par voie IV quelques cas d'hépatites aiguës potentiellement graves ont été rapportés (1 cas pour 3 150 patients).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

En cas d'usage détourné par voie IV : réactions locales parfois septiques. (36)

Le plafonnement de l'effet maximal de la BHD (induit par ses propriétés d'agoniste partiel morphinique) lui procure une marge de sécurité importante lorsqu'elle est utilisée seule.

En revanche l'association à d'autres psychotropes tels que l'alcool ou les benzodiazépines aggrave la toxicité de la BHD. Cette association potentialise les effets déprimeurs centraux.

Aussi l'injection par voie intraveineuse peut entraîner un surdosage par saturation quasi-immédiate des récepteurs.

Les signes du surdosage sont les suivants :

- myosis
- somnolence,
- dépression respiratoire
- décompensation cardiaque (35)

Le principal symptôme à traiter lors d'un surdosage est la dépression respiratoire, qui peut conduire à un arrêt respiratoire et à la mort. Si le patient vomit, des précautions doivent être prises afin d'éviter l'inhalation bronchique du contenu digestif.

Un traitement symptomatique de la dépression respiratoire et des mesures de soins intensifs doivent être mis en place. La liberté des voies aériennes supérieures doit être assurée ainsi qu'une ventilation contrôlée, ou assistée si nécessaire. Le patient doit être transféré dans une

unité de soins intensifs. L'utilisation d'un antagoniste opiacé (naloxone) est recommandée, malgré son effet modeste sur les symptômes respiratoires dus à la buprénorphine, cette dernière étant fortement liée aux récepteurs morphiniques.

En cas d'administration d'antagoniste opiacé (naloxone), il sera tenu compte de la longue durée d'action de la BHD car la naloxone a une $\frac{1}{2}$ vie d'élimination bien plus courte (durée d'action de 20 à 30 minutes après injection IV) ; il faudra donc injecter régulièrement la naloxone jusqu'à disparition complète de l'opiacé au niveau sanguin et urinaire. L'apparition d'un syndrome de manque sera donc inévitable. On proposera alors au patient sa prise en charge dans un CSST (Centre de Soins Spécialisés aux Toxicomanes) avec obligation d'un suivi psychologique. (39)

2.2.2.9 Contre-indications

Contre-indications absolues

- hypersensibilité à la buprénorphine ou à tout autre constituant du produit.
- enfants de moins de 15 ans.
- insuffisance respiratoire sévère.
- insuffisance hépatique sévère.
- intoxication alcoolique aiguë ou delirium tremens.
- association à de la méthadone, ou à des analgésiques morphiniques de palier III.

Précautions d'emploi

Ce produit est à utiliser avec précaution chez les malades:

- asthmatiques ou insuffisants respiratoires (quelques cas de dépression respiratoire ont été décrits avec la buprénorphine),
- insuffisants rénaux (l'élimination de la buprénorphine se fait à 20 % par voie rénale et peut être prolongée dans cette pathologie),
- insuffisants hépatiques (le métabolisme hépatique de la buprénorphine risque d'être altéré).

Chez les patients traités par des inhibiteurs du CYP3A4, l'adaptation posologique de buprénorphine doit être prudente, car une posologie moindre peut suffire, en raison d'une possible augmentation des concentrations de buprénorphine par les inhibiteurs du CYP3A4. (37)

2.2.2.10 Interactions médicamenteuses

➤ Associations contre-indiquées

- *Méthadone*

Diminution de l'effet de la méthadone par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

- *Analgésiques morphiniques de palier III*

Diminution de l'effet antalgique du morphinique, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

➤ Associations déconseillées

- *Alcool*

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la buprénorphine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

- *Naltrexone* (médicament utilisé dans la dépendance alcoolique)

Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

➤ Associations à prendre en compte

L'association avec des benzodiazépines expose au risque de décès par dépression respiratoire d'origine centrale. Il convient de limiter les posologies et d'éviter cette association en cas de risque de mésusage. (37)

2.2.2.11 Grossesse et allaitement

Les seules données disponibles n'indiquent pas une augmentation du risque de malformation lié à la prise de buprénorphine au cours du premier trimestre de la grossesse.

La buprénorphine peut être prescrite pendant la grossesse en fonction du bénéfice attendu versus le risque pour la mère et le nouveau-né. Cependant, une adaptation de posologie peut être nécessaire afin de maintenir l'efficacité thérapeutique du traitement.

La prise chronique de buprénorphine par la mère, quelle que soit la dose, au cours des trois derniers mois de la grossesse, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

De plus, des posologies élevées de buprénorphine en fin de grossesse, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Par conséquent, en fin de grossesse, en cas de prises ponctuelles à posologie élevée ou d'administration chronique, une surveillance néonatale doit être envisagée en raison du risque de dépression respiratoire ou de syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Le syndrome de sevrage est l'ensemble des manifestations cliniques que risque de présenter le nouveau-né du fait de l'arrêt brutal des opiacés (le « manque » désignant les sensations ainsi engendrées) lors de l'accouchement.

Il associe principalement des signes neurologiques, digestifs et respiratoires, les symptômes pouvant persister quelques jours à quelques mois.

Ce syndrome apparaît dans des délais et à des degrés variables, de quelques heures à quelques jours après la naissance, avec une fréquence de 55 à 94 %.

Chez le nourrisson, différents symptômes orientent le pédiatre vers le diagnostic de syndrome de sevrage aux opiacés. Les scores permettent d'en évaluer la gravité. Aujourd'hui, le plus fréquemment utilisé est le score de FINNEGAN (annexe 1).

Le nouveau-né est généralement traité par de la morphine per os, qui pour des raisons de simplicité d'emploi et de maniabilité a été globalement préféré aux autres traitements médicamenteux ; les posologies sont adaptées en fonction de l'expression des signes cliniques et par le biais des scores.

Le rôle des parents est essentiel à la prise en charge du nouveau-né lors du sevrage (« nursing »), mais aussi une fois le syndrome résolu.

L'intervention d'un réseau de soignants informés et motivés reste un des facteurs prépondérants de la réussite de la prise en charge du syndrome d'abstinence néo-natale du nouveau-né.

Allaitement

Le Subutex[®], d'usage plus récent que la méthadone et donc moins étudié dans ce cadre, est contre-indiqué lors de l'allaitement, « du fait de son passage dans le lait maternel et de ses propriétés morphiniques ».

Cela dit dans une étude (M. JERNITE, P. DIEMUNSCH, P. KINTZ, J. MESSER, J. P. BRETTE : *Passage de la buprénorphine dans le lait maternel*. Ann Fr Anest Réanim, 1999, 18, suppl 1, R142) la buprénorphine et son métabolite, la norbuprénorphine, ont été dosés dans le lait de 4 mamans sous Subutex[®] (0.4 mg, 2 mg, 4 mg et 6 mg respectivement). La quantité de buprénorphine absorbée par l'enfant restait faible pour les doses maternelles les plus élevées, ne contre-indiquant pas l'allaitement. Néanmoins, cela ne suffit pas à prévenir le syndrome de sevrage observé chez les deux nouveau-nés des mères sous 4 et 6mg de buprénorphine. (40)

2.2.2.12 Détournement

Du fait de la prescription plus souple de la BHD, il existe un déséquilibre entre méthadone et Subutex® dans les traitements de substitution. Et la prescription excessive du Subutex® est à l'origine d'un trafic de ce produit et du détournement de son usage.

La CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) publie chaque année les résultats de l'exploitation nationale des données issues du codage des médicaments (MEDIC'AM) : les données fournies depuis 2008 révèlent une évolution importante des quantités remboursées (nombre de boîtes) de Subutex® 8mg (on passe de 2 757 105 boîtes en 2008 à 3 029 946 boîtes en 2012 soit une augmentation de quasi 10% en 4 ans) sans que ces chiffres se justifient par une augmentation du nombre des toxicomanes.

Le rapport TREND 2002 fournit des indications sur l'accessibilité au Subutex® et à sa disponibilité. Le Subutex® est un produit très accessible car on peut l'acquérir aussi bien sur prescription médicale que dans la rue. La persistance de son marché parallèle peut s'expliquer par une demande soutenue provenant d'une population très marginalisée, notamment en situation irrégulière en ce qui concerne leur séjour en France, qui n'a pas ou ne souhaite pas avoir accès au système de soins ; ou encore de personnes insatisfaites du dosage de leur traitement qui s'approvisionnent dans la rue pour le compléter.

Ce marché parallèle est également soutenu par l'offre : une part non négligeable de la population sous TSO ayant peu de ressources à tendance à revendre une partie du produit prescrit afin de se procurer d'autres substances ou « d'améliorer l'ordinaire » ; enfin, la facilité pour obtenir une prescription de Subutex® auprès de certains médecins tend à favoriser le développement d'un véritable nomadisme médical. (41)

Du fait de cette disponibilité croissante, le prix moyen du comprimé de Subutex® de 8mg tend à diminuer sur le marché parallèle : il était de 3,81 euros en 2001 et de 3,25 euros en 2002. Ce prix au marché noir oscille entre 1,5 euro à Paris et 10 euros à Dijon.

Outre ce trafic, le Subutex® est fréquemment détourné de ses finalités thérapeutiques. Cette question avait été évoquée par le rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques 106 : « l'utilisation massive du Subutex® et de la méthadone pose de nouveaux problèmes lorsqu'elle est prescrite sans être accompagnée d'un projet thérapeutique. Il semblerait que des toxicomanes débutent avec ces produits, cette crainte est réelle mais difficile à quantifier. (42)

Dans le même sens, la MILDT a indiqué à la commission : « En 2002, dans l'espace urbain, outre la population classique de personnes dépendantes aux opiacés gérant le manque par usage détourné du Subutex[®], on observe des personnes plutôt jeunes, ayant des conditions de vie précaires, qui deviennent dépendantes aux opiacés en utilisant du Subutex[®]. Il s'agit d'une population hétérogène : errants marginalisés, migrants (Europe de l'Est, Maghreb) en situation très précaire, prisonniers condamnés à de courtes peines. » (43)

Si certains s'engagent dans la toxicomanie en consommant du Subutex[®], ce qui n'est pas le moindre des paradoxes, d'autres, déjà toxicomanes, le détournent de sa finalité thérapeutique en l'utilisant par voie intraveineuse, du fait de sa forme galénique. Ce phénomène a notamment été évoqué par le docteur Didier Jayle, président de la MILDT, lors de son audition : « Il se trouve que c'est une minorité mais cela concerne pas mal de personnes, qui ont une espèce d'addiction à l'injection. (...) Très souvent, les comprimés de Subutex[®] sont écrasés, pilés et injectés. Cela peut avoir des effets sanitaires dramatiques et c'est une source de complications inacceptables quand nous sommes dans un processus d'améliorer justement l'état de santé de ces personnes. (43)

On rappellera que, parmi les personnes prises en charge au sein des structures bas seuil, 60% utilisent la voie orale et 46% la voie injectable ; 17% snifferaient le Subutex[®] et 4% l'inhaleraient.

Les modalités d'usage varient selon le mode d'obtention du Subutex[®] : l'utilisation de la voie orale domine chez les personnes ayant recours, de manière exclusive ou non, à un médecin pour obtenir le Subutex[®]. Les personnes l'obtenant hors prescription s'injectent, sniffent et fument plus fréquemment le Subutex[®] que celles l'obtenant par prescription. L'injection est particulièrement pratiquée en milieu urbain, notamment par les anciens héroïnomanes. Ceux qui ont recours au « sniff » ont souvent un système veineux fortement détérioré, cet usage semblant également constituer un mode d'administration privilégié par les jeunes primo-usagers. L'injection de comprimés de Subutex[®], vectrice de contamination, entraîne notamment des risques importants de thromboses veineuses, d'abcès, de phlegmons et de nécroses de la peau liées aux excipients. (43)

Il a été indiqué à la commission que le mode d'administration détournée du Subutex[®] peut s'expliquer par le fait que les méthodes de substitution ne procurent pas de plaisir aux toxicomanes. Ces derniers cherchent donc à obtenir un effet de « défonce », soit en s'injectant

les produits au lieu de les ingérer, soit en les absorbant avec d'autres substances psychoactives (alcool et benzodiazépines notamment), ce qui se traduit par une augmentation des poly-consommations comportant du Subutex[®]. Selon l'OCRTIS, la présence de médicaments de substitution est constatée, en produit associé, dans un certain nombre de surdoses (11 avec présence de Subutex[®], et 11 avec méthadone en 2001). (43)

2.2.3 Suboxone[®] = Buprénorphine + naloxone

Il s'agit du troisième TSO mis sur le marché en France, après la méthadone et Subutex[®] (buprénorphine) et ses génériques.

Suboxone[®] est un comprimé sublingual à dissolution en 8 à 10 minutes comme Subutex[®] mais se différencie par l'ajout de naloxone. L'action de la buprénorphine est maintenue à l'identique mais la naloxone supprime tout effet euphorisant en cas de consommation en injection. L'objectif est de décourager ce type de mésusage du médicament qui concerne 8% à 10% des patients en traitement. (44)

Par voie sublinguale la biodisponibilité de la buprénorphine est de 40% versus 3 à 10% pour la naloxone ; la naloxone n'est donc pas efficace par voie orale.

La naloxone n'est exploitable que par voie injectable où elle agit là en compétition avec la buprénorphine car la vitesse de fixation sur les récepteurs de la naloxone est nettement supérieure à celle de la BHD. En revanche la demie-vie d'élimination de la buprénorphine est beaucoup plus longue que celle de la naloxone. Au bout de deux heures la naloxone est éliminée de l'organisme alors que 20 à 25 heures plus tard, la BHD est encore présente.

En conclusion, quand le produit est injecté la naloxone se fixe en premier sur les récepteurs mais deux heures après l'injection la BHD reste seule dans l'organisme et peut jouir de tous ses effets. (45)

L'ajout de naloxone permet donc surtout :

- de réduire la valeur hédonique (ce qui procure du plaisir) de l'injection (« du shoot »),
- tout en conservant les caractéristiques de la BHD décrit longuement dans le paragraphe précédent. (45)

Après ces descriptions complètes de l'accès aux TSO en France, nous allons dans le chapitre suivant faire un constat épidémiologique en France pour aboutir à une enquête de proximité effectuée dans la communauté de commune du Lunévillois.

PARTIE 2 : EPIDEMIOLOGIE SELON LES TERRITOIRES, DIFFUSION DES TSO ET PRISE EN CHARGE DE L'USAGER DE DROGUES DANS LES OFFICINES, ANALYSE SUR LE LUNEVILLOIS

1 EPIDEMIOLOGIE SELON LES TERRITOIRES

Une croissance explosive pour les TSO ces dernières années est constatée. Rappelons qu'il y a presque 20 ans, aucun médicament de substitution opiacée n'avait, en France, de cadre légal de prescription et de délivrance. Les premières AMM en matière de TSO datent de 1995 pour la méthadone et de 1996 pour Subutex[®] suivies en 2007, soit 10 années plus tard par la mise sur le marché d'un générique de la BHD. En 2008, est mis sur le marché une gamme de gélule de méthadone (n'existait qu'en sirop avant cela), et une gamme de dosages intermédiaires de BHD (1, 4 et 6mg en plus des 0,4, 2 et 8mg) initiée par les laboratoires génériqueurs.

Début 2012, la commercialisation de Suboxone[®], association de BHD et de naloxone, arrive enfin sur le marché français alors que son apparition était prévue fin 2008.

Aujourd'hui l'utilisateur de drogues bénéficie d'un choix de médicaments de substitution assez large. Ce choix s'établit avec le médecin en fonction de la situation et des comportements addictifs du patient. (46)

Nous ferons un état des lieux de l'accès aux différents TSO en France et dans ses différentes régions. Un constat plus précis sera effectué en Meurthe-et-Moselle afin de relier ces chiffres à l'enquête sur la diffusion des TSO dans la communauté de commune du Lunévillois.

1.1 Épidémiologie en France

Le niveau d'expérimentation de l'héroïne dans la population générale, en France, reste faible : il ne dépasse pas les 1 %, que ce soit chez les 15-34 ans (0,9%) ou les 35-64 ans (0,7%). Le nombre d'expérimentateurs d'héroïne en France parmi les 12-75 ans est ainsi estimé à 360 000 personnes, ce chiffre apparaissant stable depuis le début des années 1990. En revanche, parmi les jeunes âgés de dix-sept ans, l'expérimentation de l'héroïne est en hausse depuis 2005 et s'élève à 0,8% chez les filles et à 1,4% chez les garçons. Actuellement et

comparativement aux années 1980, les usagers fument ou «sniffent » l'héroïne beaucoup plus qu'ils ne se l'injectent. (47)

Depuis quelques années on assiste à l'émergence de nouvelles populations d'usagers. L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) les classe en trois groupes distincts :

- usagers en situation précaire, évoluant entre le milieu festif « techno » et les zones urbaines. Il s'agit d'une population jeune, le plus souvent en situation d'errance, volontaire ou non ;
- usagers plus intégrés socialement, qui fréquentent ce même milieu festif, essentiellement consommateurs de produits stimulants, qui prennent de l'héroïne en complément afin de moduler les effets de ceux-ci ;
- usagers ayant une pratique occasionnelle du produit, que ce soit dans un contexte festif (clubs, discothèques) ou privé.

En décembre 2010 l'OFDT publie une étude concernant les données relatives aux traitements de substitution aux opiacées basée sur une analyse de données de remboursement concernant un échantillon représentatif de patients en 2006 et en 2007.

En 2007, c'est environ 120 000 personnes (sur 63,8 millions d'habitants soit environ 0,2% de la population) qui bénéficient en France d'un TSO avec une particularité très française, la prédominance de la BHD, représentant à ce moment environ 80% des prescriptions.

La population étudiée dans cette enquête est celle de deux échantillons représentatifs de bénéficiaires affiliés au régime général de l'Assurance Maladie de France métropolitaine et des Départements d'Outre-Mer en 2006 et 2007. Les sujets inclus dans ces deux échantillons sont ceux qui ont reçu au moins un remboursement de BHD et/ou de méthadone au mois de janvier 2007 et janvier 2008. L'enquête compte 5 051 patients la première année et 4 039 pour la seconde.

L'objectif de cette enquête est d'analyser pour ces patients de manière rétrospective sur l'année 2006 ou 2007 (du 1er janvier au 31 décembre) leurs modalités de consommation de BHD et/ou de MTD (dosages quotidiens moyens, durées du traitement, modalités de prescription et de délivrance) ainsi que leurs co-consommations éventuelles en particulier celles de médicaments psychotropes.

En 2006, sur les 5 051 patients, 3 884 ont bénéficié d'un traitement par BHD, c'est-à-dire environ 77% contre 852 pour la méthadone soit environ 17%. En France à cette époque la prescription de BHD prédomine encore largement face à la prescription de méthadone.

Il est également important de souligner que sur les deux années d'étude, 75% des sujets recevant au moins une délivrance de BHD ou de méthadone sont des hommes.

En ce qui concerne l'âge moyen des sujets recevant de la BHD, il est de 34,5 ans en 2006 et de 35 ans en 2007. Il est similaire pour la méthadone (respectivement 35,1 ans et 34,7 ans).

L'âge moyen des femmes est légèrement inférieur à celui des hommes en règle générale sur les deux années dans la plupart des régions même s'il n'existe pas de différence significative entre les deux sexes. Il semblerait que l'on assiste, comme cela avait déjà été montré, à une homogénéisation progressive de l'âge entre les populations de patients sous BHD et de ceux sous méthadone du fait d'un rajeunissement de ces derniers.

Les sujets jeunes (patients de moins de 30 ans) représentent au niveau national un peu plus d'un quart de l'échantillon (27,6% en 2007). Ils se concentrent dans le nord et l'est de la France (14,4% des patients sous BHD se situent en Lorraine).

Les patients ont vu deux médecins en moyenne, et seulement un quart d'entre eux en ont vu au moins trois au cours de l'année. Le nombre maximal de médecins consultés par un patient est de 33 praticiens pour la prescription de BHD.

20% des patients se sont adressés à trois pharmacies ou plus au cours de l'année. Les patients sous BHD sont les plus concernés en termes de nomadisme médical et officinal, ils représentent 22,6% contre 8,3% pour ceux bénéficiant d'un traitement par méthadone.

Le nombre maximal de pharmacies fréquentées au cours de l'année est de 42 pour un patient sous BHD. (48)

En ce qui concerne les posologies, la dose moyenne des patients sous BHD est de 9,5mg par jour toutes régions confondues en 2006. En 2007, ce chiffre baisse un peu, il est de 8,9mg par jour.

La dose quotidienne moyenne de méthadone est de 48,8 mg par jour pour l'année 2006 et on constate là une légère augmentation pour l'année 2007 où la dose quotidienne est à 49,5 mg. Seul 6% des sujets sous méthadone ont une dose quotidienne moyenne supérieure à 100mg.

En plus des traitements de substitution à proprement parlés, la prescription de BHD ou de méthadone s'accompagne souvent d'une prescription d'anxiolytiques, d'hypnotiques ou encore d'analgésiques.

Environ la moitié des sujets ayant reçu de la BHD ou de la méthadone en 2006 ou en 2007 ont ainsi bénéficié d'au moins une prescription de molécule anxiolytique alors qu'un peu moins d'un tiers ont bénéficié d'au moins un hypnotique.

Un quart de ceux sous BHD ont d'autre part reçu des antidépresseurs sur les deux années et ils sont très légèrement plus nombreux parmi ceux recevant de la méthadone (près de 30% en 2007). Les neuroleptiques sont quant à eux moins prescrits (moins de 15% en 2006 et 2007 pour ceux bénéficiant de BHD. (49)

Les analgésiques (hors sulfates de morphine) sont prescrits au moins une fois chez environ 30% des sujets sous BHD et chez ceux sous méthadone alors que les sulfates de morphine à proprement parlé sont très peu prescrits dans cette population (1,2% en 2006 chez les sujets sous BHD). Ils sont très légèrement plus prescrits chez les patients sous méthadone (3% en 2006). En 2007 leur niveau de prescription est plus bas (0,7% chez les sujets bénéficiant de BHD et 2,7% pour ceux sous méthadone).

La prescription de psychostimulants qui pourraient être le plus vraisemblablement utilisés dans le cadre d'un mésusage est quasiment inexistante quel que soit le TSO. (48)

Les tableaux IV et V ci-dessous montrent la prévalence d'usage de médicaments psychotrope non opiacés au sein des patients sous BHD (N = 3 711 patients) et sous méthadone (N = 896) pour l'année 2007. (17)

MEDICAMENTS PSYCHOTROPES		
Benzodiazépines (BZD)		
Anxiolytiques	Tranxène [®]	3,9%
	Lexomil [®]	14,9%
	Valium [®]	6,3%
	Séresta [®]	8,3%
	Rivotril [®]	4,8%
	Rohypnol [®]	3,7%
Hypnotiques	Imovane [®]	11,1 %
	Stilnox [®]	13,5 %
Prescription d'au moins une de ces BZD anxiolytiques		40,0 %
Neuroleptique	Tercian [®]	8,2 %

Tableau IV: prévalence d'usage de médicaments psychotropes non opiacés au sein des patients sous BHD en 2007(17)

MEDICAMENTS PSYCHOTROPES		
Benzodiazépines (BZD)		
Anxiolytiques	Tranxène [®]	3,2 %
	Lexomil [®]	14,9 %
	Valium [®]	8,5 %
	Séresta [®]	8,3 %
	Rivotril [®]	4,7 %
	Rohypnol [®]	3,0 %
Hypnotiques	Imovane [®]	12,0 %
	Stilnox [®]	13,4 %
Prescription d'au moins une de ces BZD anxiolytiques		44,0 %
Neuroleptique	Tercian [®]	7,0 %

Tableau V: prévalence d'usage de médicaments psychotropes non opiacés au sein des patients sous méthadone en 2007(17)

Parmi l'ensemble des patients sous méthadone les niveaux de consommations sont superposables à l'ensemble des sujets sous BHD mais le Valium® est toutefois légèrement plus souvent co-prescrit dans cette population (8,5% versus 6,3%).

Depuis 2008, le nombre de patients sous TSO n'a cessé d'augmenter. En juillet 2012 c'est environ 160 000 patients qui reçoivent un traitement de substitution aux opiacés (figure 21) :

- Près de 30% de patients bénéficient d'un traitement par la méthadone.
- Plus de 50% bénéficient de BHD sous la forme du médicament princeps, Subutex®.
- Près de 20% bénéficient d'un générique de la BHD, qui montre également une progression en ce début d'année de la part prise par les génériques sur le marché de la BHD princeps, qui jusque là résistait plutôt bien (sans doute à cause de la mise en place ferme par la Sécurité Sociale du tiers payant contre générique).
- 1% de patients bénéficient d'un traitement par Suboxone®

Le nombre de patient sous méthadone (figure 22) a augmenté au cours des dernières années malgré les conditions de prescription et de délivrance strictes de cette molécule. Depuis 2000 ce nombre a été multiplié par 5, on passe de 10 000 à 50 000 patients en 2012. (49)

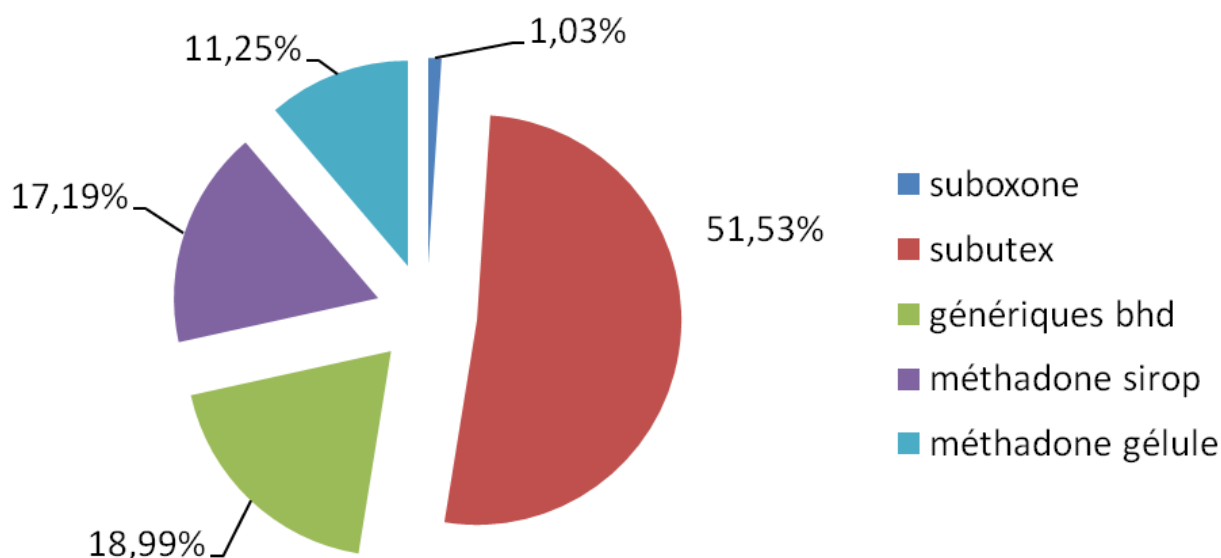


Figure 21: répartition des TSO en France en 2012

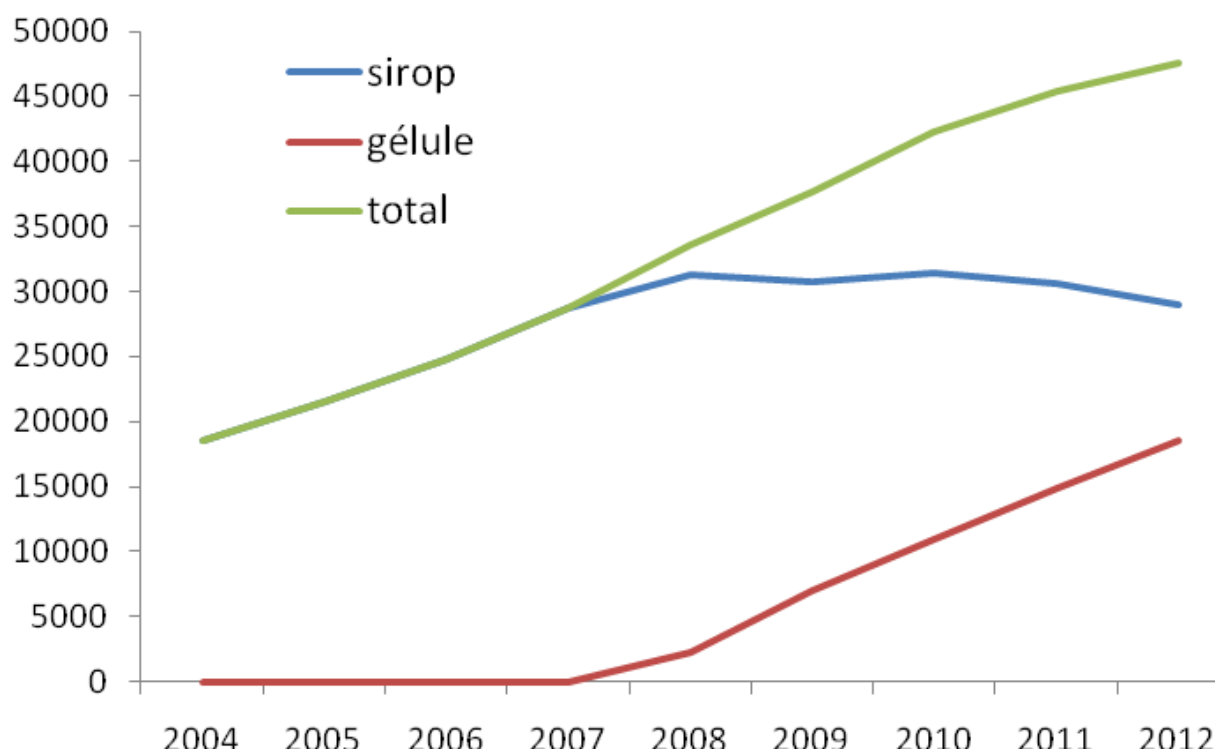


Figure 22: évolution du nombre de patients sous méthadone en France selon la forme galénique(47)

Même si la l'évolution de nombre de patients sous méthadone en France a augmenté, la prescription de BHD reste largement majoritaire.

Le chapitre suivant montre les tendances en matière de TSO pour la Lorraine ce qui permettra de rapporter ces données à l'enquête menée au sein de la communauté de commune du Lunévillois.

1.2 Épidémiologie en Lorraine : cas particulier de la Meurthe et Moselle

Le dispositif « Tendances récentes et nouvelles drogues » (TREND), mis en place en 1999 par l'Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT), a pour but de repérer les nouvelles tendances de consommation de produits psychoactifs. En 2010, ce dispositif national était composé de sept sites d'observation en France métropolitaine, dont celui de Metz.

Rapportée à l'ensemble de la population générale, la prévalence de la consommation de produits illicites (hors cannabis) est très faible, en Lorraine comme en France. Mais dès lors qu'on se polarise sur les consommations et les infractions liées à l'héroïne, la cocaïne ou les drogues de synthèse, la Lorraine présente un profil spécifique qui la différencie des autres

régions françaises. Tous les indicateurs mobilisés indiquent que l'usage de ces produits y est plus fréquent qu'ailleurs. Le caractère frontalier de la région proche de la Belgique, du Luxembourg, de l'Allemagne, mais aussi des Pays-Bas avec qui elle ne partage cependant pas de frontière commune, explique l'importance de l'offre que l'on peut y observer et, par là, la consommation de produits psychotropes illicites. (50)

Les cinq CAARUD (Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques) lorrains accueillent des personnes très désocialisées, en situation de grande précarité. Les statistiques annuelles d'activité de ces établissements rappellent que ce public est majoritairement masculin (8 hommes pour 2 femmes). Mais, comparé aux données nationales, le public lorrain est plus jeune : un quart est âgé de moins de 25 ans contre 18% pour la France. Il vit moins souvent en squat que ceux accueillis par les établissements similaires au niveau de l'ensemble de la France. Ses revenus proviennent moins fréquemment de minima sociaux et davantage d'allocations chômage. Plus souvent sous traitement de substitution au Subutex[®], il regroupe aussi plus d'injecteurs consommant de l'héroïne qu'au niveau national. La situation de précarité de ce public et sa plus forte consommation d'opiacés par injection ont conduit des collectivités territoriales à s'interroger, en 2010, sur l'opportunité de l'ouverture d'un centre d'injection supervisée. La publication en juin de cette année du rapport de l'INSERM intitulé « Réduction des risques chez les usagers de drogues » a en effet réactualisé le débat sur les salles d'injection et cela d'autant plus que les intervenants en toxicomanie connaissent les expériences de ce type au Luxembourg, en Suisse ou à Sarrebruck (Allemagne). (50)

La figure 23 classe les 20 départements les plus touchés, en prévalence (c'est-à-dire pour un nombre donné d'habitants), par la dépendance aux opiacés. (47)

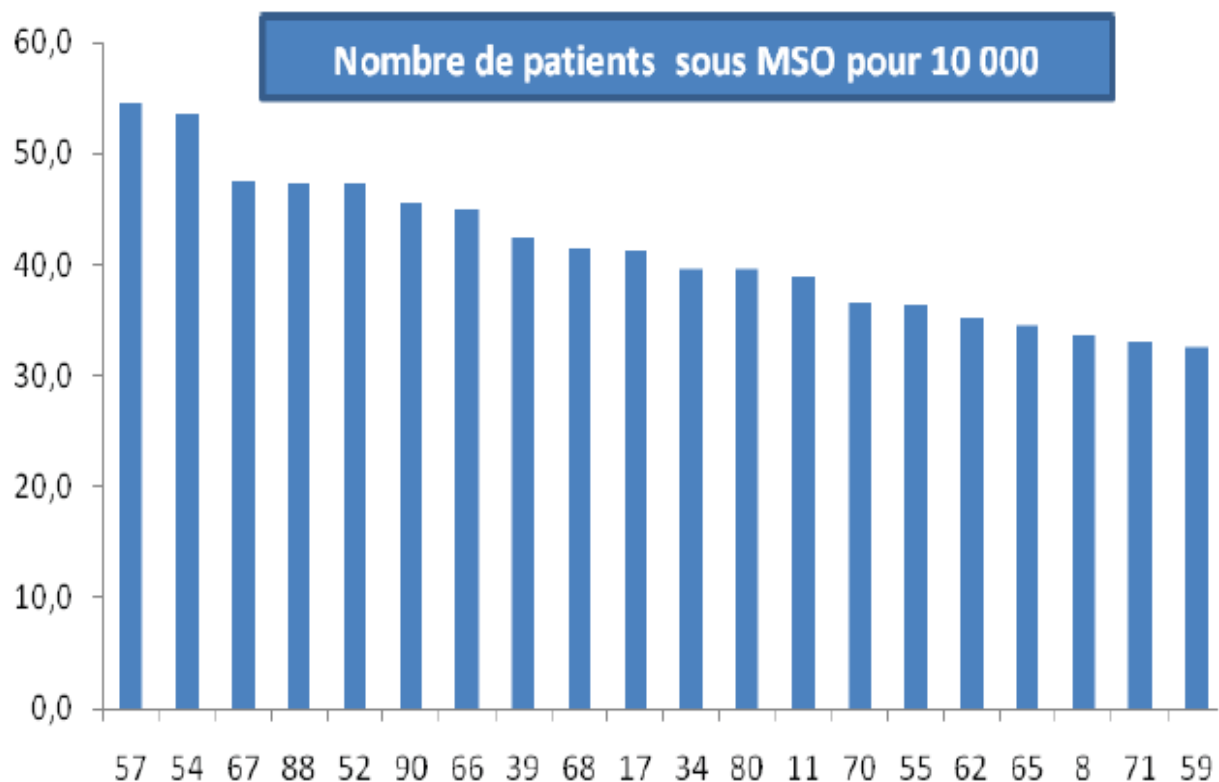


Figure 23: Classement des 20 départements les plus importants d'usagers de drogue bénéficiant d'un MSO (nombre de patients sous MSO pour 10 000 habitants) en 2011(47)

Les départements de la Lorraine (57, 54, 88, 55) font partis tous les 4 de ce classement.

Et trois d'entre eux sont en tête de liste, avec la Moselle en première place, suivie de la Meurthe-et-Moselle, vient ensuite les Vosges en troisième position. Ce qui confirme l'implantation du phénomène dans l'est de la France et plus particulièrement en Lorraine.

De manière générale la figure 24 montre le nombre de patients sous MSO sur tout le territoire.

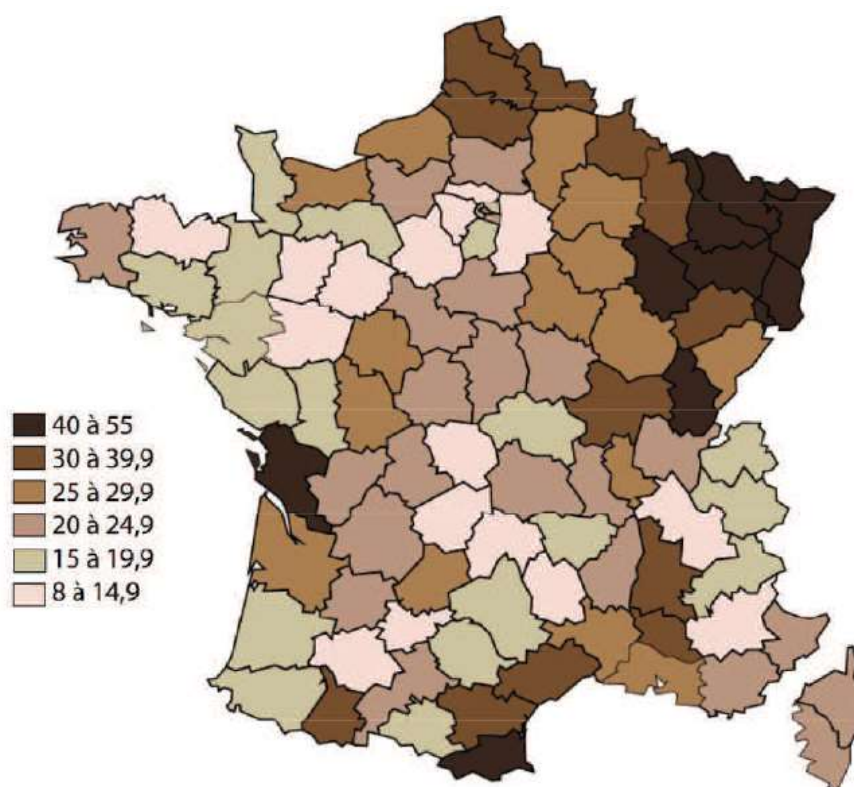


Figure 24: nombre de patients sous MSO pour 10 000 habitants en 2011(46)

La Lorraine fait partie des régions qui sont largement en tête avec pour environ 40 à 55 patients sous MSO pour 10 000 habitants.

Le tableau VI montre que les départements lorrains sont au dessus de la moyenne nationale en termes de vente de Subutex[®].

	Meurthe et Moselle	Meuse	Moselle	Vosges	Lorraine	France
Nombre de boîtes vendues pour 100 habitants de 20 à 39 ans	<u>39,9</u>	29,4	63,9	42,9	50,4	24,2
Rang / France métro.	12	11	1	9	2	-

Tableau VI: Vente de Subutex[®] en pharmacie de ville (équivalent boîtes de 7 comprimés dosés à 8mg)¹ en 2010 (49)

Source :InVS, SIAMOIS, OFDT

¹ Le Subutex[®] est vendu sous différents conditionnements. Pour éviter de fournir des chiffres pour chacun des conditionnements, l'ensemble des quantités vendues est exprimé en nombre de boîtes « théoriques » de sept comprimés dosés à 8 mg. Il ne s'agit pas du nombre de personne à qui ces traitements ont été prescrits.

D'après la MILDT, en 2011, la région Lorraine se classe maintenant en première position en terme de prévalence en ce qui concerne le volume des ventes de boîtes de Subutex[®] pour 100 habitants avec 55,9 contre 25,6 à l'échelon national. (49)

2 Délivrance des traitements de substitution aux opiacés : enquête menée sur le Lunévillois

2.1 Enquête menée auprès des pharmacies du Lunévillois

2.1.1 Matériels et méthode

Une enquête sur la délivrance des traitements de substitution aux opiacés a été menée dans les 13 pharmacies de la communauté de commune du Lunévillois pour le mois d'octobre 2012. Le bassin de population représente environ 29 000 personnes.

Un questionnaire (figure 22) à destination des officines a été créé aux cours de réunions pluri-professionnelles (Pharmaciens d'officine et hospitaliers, Médecins libéraux, IDE).

Cette enquête consiste à présenter le questionnaire standardisé et complet (avec résultats quantitatifs et qualitatifs) aux pharmaciens rencontrés dans leur officine après avoir obtenu un rendez-vous. Quatre pharmaciens ont envoyé par courrier le questionnaire dûment complété (manque de temps pour poser un rendez-vous) qui avait été préalablement déposé.

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel Sphinx[®].

2.1.2 Résultats

❖ Questionnaire (annexe 2)

Le questionnaire est validé après 4 réunions pluri-professionnelles pour être utilisés lors de l'enquête. Le questionnaire se décline en 5 parties :

- quantifier la dispensation des traitements substitutifs,
- apprécier la gestion des risques face à l'injection de drogue,
- apprécier les connaissances du pharmacien officinal au sujet de la prise en charge de l'usager de drogues,
- apprécier la nature des relations patients sous TSO – Pharmacien officinal,
- apprécier la motivation des officinaux pour améliorer les conditions de vie des usagers

❖ **Taux de réponse (annexe 3)**

Le territoire regroupe 15 communes : 14 rurales regroupées autour d'une ville-centre : Lunéville. Sur les 13 pharmacies sollicitées, 10 ont répondu (77%), 1 a refusé de participer à l'enquête étant donné qu'il avait fait le choix de ne pas dispenser de TSO et 2 n'ont toujours pas répondu faute de temps et de disponibilité.

❖ **Quantification de la dispensation des traitements de maintien de l'abstinence :**

Dans cet item l'enquête montre que chaque pharmacie compte en moyenne **30,2** patients sous TSO (302 patients / 10 pharmacies), dont **6,7** d'entre eux y associent une benzodiazépine.

Chaque pharmacie dispense mensuellement en moyenne :

- **17** flacons de méthadone sirop 5mg, **53,1** flacons de méthadone sirop 10mg, **20,3** flacons de méthadone sirop 20mg **79,5** flacons de méthadone sirop 40mg, **55,4** flacons de méthadone 60mg,
- **7,9** doses unitaires (dU) de méthadone gélule 5mg, **9,1** dU de méthadone gélule 10mg, **12,6** dU de méthadone gélule 20mg, et **32,2** dU de méthadone gélule 40mg. Aucune dU de méthadone gélule 1mg n'a été délivrée,
- **86,8** dU de Subutex[®] 0,4mg, **458,5** dU de Subutex[®] 2mg, **398,9** dU de Subutex[®] 8mg,
- **128,1** dU de buprénorphine (BHD) 0,4mg, **62,3** dU de BHD 1mg, **172,2** dU de BHD 2mg, **62,3** dU de BHD 4mg, **10,5** dU de BHD 6mg, et **81,2** dU de BHD 8mg,
- **31,5** dU de Suboxone[®] 2mg et **24,5** dU Suboxone[®] 8mg.

Ces pharmacies ont vendu en moyenne **16,6** Stéribox[®] pour ce mois d'octobre 2012. Parmi ces ventes, **3,1** Stéribox[®] ont été vendues à un patient sous TSO.

Parmi les **302** patients sous TSO seulement **7** patientes étaient enceinte au cours des 12 derniers mois.

3,6% des patients (11/302) posent réellement problème dans leur prise en charge.

❖ **Gestion des risques face à l'injection de drogues**

70% des pharmaciens délivrent avec informations un Stéribox[®] à leurs patients sous TSO. **40%** d'entre eux en informent le prescripteur et informent le patient sur le risque d'overdose face à une poly-consommation.

30% informent le patient sur le risque lié à l'échange de seringues et sur le risque de contracter une maladie virale ou bactérienne.

❖ **Connaissances du pharmacien officinal**

50% d'entre eux estiment avoir un niveau de compétence suffisant pour prendre en charge l'usager de drogues.

70% ont connaissances des salles de consommation à moindre risque et pensent que le pharmacien n'y a aucun rôle, et seul **30%** y sont favorables.

70% savent pourquoi le comprimé sublingual de BHD ne doit pas être avalé.

60% connaissent l'importance du bonne hygiène dentaire chez l'usager de drogues mais **20%** le conseillent.

❖ **Relations pharmaciens/patients**

Les difficultés rencontrées avec un patient sous TSO concernent pour **10%** des pharmaciens la confidentialité, **50%** les modalités de délivrance, **30%** le temps passé avec le patient et **40%** la violence.

60% des pharmaciens pensent que le dossier pharmaceutique est très utile dans la prise en charge du patient sous TSO.

50% des pharmaciens n'appellent jamais le prescripteur lors d'une première délivrance de TSO alors que **80%** d'entre eux sont confrontés au nomadisme médical. En revanche **90%** d'entre eux téléphonent au médecin une fois le nomadisme constaté.

Face à une demande d'avance du traitement, **10%** dispensent, **70%** ne dispensent pas et **20%** téléphonent au prescripteur.

❖ **Motivation du pharmacien officinal**

90% des pharmaciens songent à développer une activité d'éducation thérapeutique dans leur officine. Mais **50%** d'entre eux ne veulent pas y inclure la toxicomanie même si **90%** pensent que les TSO ne suffisent pas à la prise en charge de l'usager de drogues.

50% d'entre eux ne pensent pas avoir un rôle prépondérant dans cette prise en charge.

2.2 Enquête menée auprès des patients

2.2.1 Matériels et méthodes

L'enquête menée sur la prise en charge du patient usager de drogues à l'officine s'est déroulée sur 3 mois, du mois d'octobre 2012 au mois de décembre 2012. Elle a été effectuée sur 30 patients. Elle consiste à compléter un questionnaire lors d'un entretien fixé avec le patient.

Le questionnaire à destination des patients usagers de drogues a été créé aux cours de réunions pluri-professionnelles (Pharmaciens d'officine et hospitaliers, Médecins libéraux, IDE).

L'entretien avec le patient a lieu à l'officine et dure entre 45 minutes et 1 heure³⁰. Le questionnaire est rempli par mes soins ou par le patient en fonction de leur volonté.

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel Sphinx[®].

2.2.2 Résultats

❖ Questionnaire (annexe 4)

Le questionnaire est validé après 4 réunions pluri-professionnelles pour être utilisés lors de l'entretien avec le patient. Le questionnaire se décline en 5 parties :

- informations concernant le patient,
- appréciation de la relation patient/pharmacien,
- évaluation de la réduction des risques face à l'injection,
- évaluation de la réduction des risques face au sniff,
- évaluation de la prise en charge du patient par le pharmacien d'officine

❖ Informations concernant le patient (annexe 5)

Parmi les usagers interrogés **56,7%** sont des hommes. L'âge moyen des patients est de **31,9 ans**. Leur âge moyen de première consommation est de **18,5 ans**. Dans **60,0%** des cas, cette première consommation a eu lieu dans un cadre festif, dans **16,7%** dans des circonstances familiales, et dans **13,3%** dans des périodes de dépression.

Le premier traitement de substitution est pris en moyenne à l'âge de **25,2 ans**. Ces patients ont tous consommé de la cocaïne, **66,7%** d'entre eux de la cocaïne et des amphétamines pour **30,0%** d'entre eux.

80,0% d'entre eux consomment quotidiennement une drogue.

63,3% des patients sont sous Subutex® (avec un dosage moyen de **10,7mg**), **26,7%** sous méthadone (avec un dosage moyen de **60mg**) et **10,0%** sous BHD générique (avec un dosage moyen de **9,3mg**).

33,3% d'entre eux consomment encore des drogues sous TSO.

60,0% des patients détournent leur traitement de substitution de son usage (**13,3%** se l'injecte, **40,0%** le sniffe, **13,3%** le détourne autrement).

❖ **Relation patient/pharmacien**

86,7% des patients disent être fidèles à leur pharmacien. **66,7%** d'entre eux bénéficient d'une délivrance hebdomadaire.

Aussi **50,0%** avouent venir régulièrement à l'officine pour demander une avance de leur traitement et parmi eux **6,7%** avouent pouvoir être menaçant face un refus ; en règle général ils insistent (**26,7%**) ou téléphone à leur médecin (**33,3%**).

Dans **70,0%** des cas, ils estiment avoir de très bonnes relations avec leur pharmacien.

❖ **Réduction des risques face à l'injection**

56,7% des sujets interrogés s'injectaient ou s'injectent encore des produits (drogues ou TSO). Parmi eux **16,7%** n'utilisent pas toujours du matériel propre et **13,3%** n'ont pas conscience des risques encourus.

16,7% des patients ont contracté une maladie virale suite à l'injection de drogues.

Dans **70,0%** des cas ils se font dépister (**40,0%** font un dépistage une fois par an).

56,7% ont connaissance des salles de consommation à moindres risques et **33,3%** d'entre eux les fréquentent ou les auront fréquentées.

Les facteurs de risque entraînant une overdose sont connus dans **90,0%** des cas et les signes d'overdose dans **50,0%** des cas. **33,3%** des usagers avouent ne pas savoir réagir face à une overdose.

❖ **Gestion des risques face au sniff**

86,7% des usagers consomment leur produit (quel qu'il soit) par sniff. Et **53,3%** d'entre eux avouent ne pas utiliser systématiquement du matériel propre pour leur consommation. **56,7%** n'ont pas conscience des risques encourus d'un tel usage.

Près de la moitié d'entre eux (**46,7%**) ont des problèmes liés à ce mode de consommation (épistaxis, écoulement nasal, perforation de la cloison nasal).

❖ **Prise en charge du patient par le pharmacien officinal**

60,0% des patients seraient d'accord pour participer aux activités d'éducation thérapeutique. **56,7%** estiment que la relation entre leur médecin et leur pharmacien est suffisante. Seulement **16,7%** des patients sous TSO font partie d'une association d'usager de drogues. Sur ces 5 patients, un seul affirme qu'un pharmacien en fait partie.

2.3 Discussion

Une enquête sur le Lunévillois

77% des pharmaciens ont participé, en répondant en règle générale à toutes les questions en me recevant très cordialement dans leur officine. Cette assez bonne participation est certes le résultat de relances parfois mais reflètent également leur prise de conscience sur le problème de santé public que représente la toxicomanie.

Un nombre de patients sous TSO supérieur à la moyenne nationale

En 2007 en France 120 000 personnes ont bénéficié d'un TSO (soit environ 0,2% de la population). L'enquête sur le Lunévillois montre que sur 29 000 habitants c'est 302 patients qui en bénéficient soit environ 1% de la population. Cela montre l'importance du phénomène dans cette communauté de commune.

Une implication indéfectible des pharmaciens auprès des patients dépendants aux opiacés

90% des pharmaciens prenaient en charge au moins un patient en traitement de maintien de l'abstinence aux opiacés en octobre 2012.

La moitié des pharmaciens se sentaient suffisamment compétents formés et expérimentés pour prendre en charge ces patients.

Les relations avec les patients sont bonnes voir très bonnes. Leur prise en charge souffre moins de l'image stigmatisée des années antérieures. Les relations sont plus sereines et se déroulent dans un climat de confiance et de respect mutuels.

Une forte prévalence du traitement par Buprénorphine Haut Dosage

Au cours de l'enquête menée sur le Lunévillois et des enquêtes du flyer ou gouvernementales on peut constater que dans les départements lorrains la proportion de patient sous méthadone n'est pas représentative de la moyenne nationale. En effet excepté les Vosges, ces départements faisaient partie des 20 derniers départements pour la proportion de patients sous

méthadone. Ceci peut s'expliquer que dans ces départements, la méthadone y est moins accessible parce que les structures spécialisées en place ne facilitent pas l'accès à la méthadone, parce que la demande des usagers n'est pas importante du fait du détournement important du TSO impossible avec la forme sirop de la méthadone et aussi parce que les médecins généralistes parfois peu impliqués favorisent l'initiation de traitement par la BHD. Néanmoins la croissance régulière du nombre de patients sous méthadone ne cesse d'augmenter.

La dominance de Subutex® versus générique

Le nombre de doses unitaires vendues en moyenne pour le dosage 2mg est 2 fois plus important pour le princeps que pour le générique. La BHD générique serait-elle moins efficace que le princeps ou la revente de celle-ci sur le marché parallèle moins appréciable ?

Des patients posant finalement très peu de problèmes

Quand on demande aux pharmaciens quels sont les problèmes qu'ils rencontrent avec le patient sous TSO 40% d'entre eux évoquent la violence ; en revanche quand on leur demande de quantifier le nombre de patients posant réellement problème seuls 11 patients sur 302 ressortent. Cela montre bien le sentiment du pharmacien parfois erroné au sujet de l'usager de drogues et les a priori encore présents.

Du matériel de réduction des risques (Stéribox®) largement distribué par les pharmaciens

Cela atteste de l'implication des pharmaciens dans la réduction des risques. Il est à noter malgré tout que certains pharmaciens sont dérangés face aux demandes de Stéribox® importantes de certains patients auxquels ils délivrent aussi un TSO.

Les pharmaciens ne semblent pas ou peu faire partie d'un réseau

Les pharmaciens connaissent bien le dispositif de soins mais quasi aucun d'entre eux n'ont travaillé en collaboration avec des structures spécialisées dans les addictions. En revanche les contacts avec le médecin prescripteur sont bons et fréquents, témoignant d'un partenariat actif.

Des modalités de délivrance respectées

Les recommandations sont respectées. La fidélité envers l'officine est bonne. La délivrance hebdomadaire du traitement est la plus courante. La délivrance quotidienne n'est quasi pas

utilisée que cela soit pour la BHD ou la méthadone alors que les pharmaciens sont tout à fait disposés à accompagner ces patients dans les débuts de leur prise en charge. On constate encore un important nomadisme médical. 80% des patients de l'enquête y ont été confrontés.

Un mésusage du traitement important avec forte dominance du sniff

Un taux de mésusage élevé aux dires des patients : la majorité d'entre eux sniffent la BHD et n'utilisent que pour la moitié du matériel stérile pour ce type de pratique. Cela peut s'expliquer par un manque de prévention face aux dangers encourus. L'injection est encore une pratique présente et la revente des comprimés de BHD est également avouée par les patients.

PARTIE 3 : OUTIL PEDAGOGIQUE D'AIDE A LA PRISE EN CHARGE DE L'USAGER DE DROGUES DANS DES SITUATIONS PARTICULIERES A RISQUE.

En 1987, la loi Barzach autorise la mise en vente libre des seringues en pharmacie pour les personnes majeures ; cette loi est adoptée définitivement en 1989.

C'est à cette même période (1988) que Néocodion[®] devient un produit de pseudo-substitution dans les officines.

Puis, en 1996 le pharmacien dispense un véritable traitement de substitution dans les addictions à l'héroïne, le Subutex[®].

Le pharmacien tient alors une place privilégiée dans l'éducation thérapeutique (mis en place depuis 2013 dans les officines selon le décret n° 2013-449 du 31 mai 2013) qui pourra concerner l'usager de drogues. En effet, la relation entretenue entre usager de drogues et pharmacien semble plus facile que celle entretenue avec son médecin de ville. Le dialogue est plus ouvert.

Lors de tels entretiens thérapeutiques, le pharmacien doit gagner la confiance du patient pour le mettre à l'aise et lui permettre de s'exprimer librement. Aussi il est important de lui octroyer le temps nécessaire et suffisant qu'il ne retrouve pas en règle générale chez son médecin traitant.

En outre le pharmacien peut servir de relais avec le médecin et accompagner le patient entre les consultations. Au moment de la délivrance, de nombreux problèmes peuvent survenir : chevauchement, avance sur le traitement, interactions, mésusages (injection ou sniff du traitement), effets secondaires éventuels. Ces événements peuvent permettre d'engager le dialogue lors du premier entretien pharmaceutique et de pouvoir ainsi informer au maximum le patient mais aussi d'informer le médecin traitant des difficultés rencontrées par ce patient.

Pour permettre une aisance maximum de la part du professionnel de santé lors de ces entretiens nous détaillerons sous forme de fiches pratiques l'ensemble des informations nécessaires à la prise en charge du patients usagers de drogues à l'officine. Ces fiches permettront de faire la synthèse des risques liés à l'usage de drogues et des conduites à tenir face à ces risques. Aussi elles permettront un rappel synthétique sur les pathologies liées à l'usage de drogues.

Fiche 1 : Connaître les bonnes pratiques liées à l'injection de drogues

Préparation du matériel

Pour réduire au maximum les risques liés à l'injection, il est indispensable d'utiliser une seringue neuve, du matériel stérile, de l'eau bouillie et stérile ainsi qu'un citron non entamé en cas d'acidification de la préparation.

En officine des trousses de prévention sont disponibles (1 euro environ) pour procéder à l'injection de drogues par voie intraveineuse : il s'agit du Stéribox[®]. Ce kit contient deux seringues à insuline (1 ml), deux tampons alcoolisés, deux récipients de chauffe et de dilution du mélange, deux filtres, deux tampons secs, deux ampoules stériles pour préparations injectables, et un préservatif.

La préparation de l'injection comprend 6 étapes :

- l'addition du produit dans la stéricup,
- l'addition d'un acidifiant au produit pour l'héroïne brune et le crack,
- l'addition d'eau pour préparation injectable,
- le temps de chauffage de la solution (héroïne brune, cocaïne...),
- le temps d'agitation,
- le temps de filtrage.

D'autres trousses de ce type sont également distribuées gratuitement par des associations qui agissent pour la réduction des risques en toxicomanie.

Dans les conditions les plus extrêmes et, si et seulement si, il est impossible de se procurer du matériel stérile, il faudra alors rincer minutieusement tout le matériel déjà utilisé à l'eau de Javel :

- commencer par rincer la seringue à l'eau courante en la remplissant et en la vidant au moins deux fois de suite,
- faire de même avec de l'eau de Javel ménagère (s'assurer qu'elle n'est pas périmée en contrôlant qu'elle n'a pas perdu son odeur caractéristique) en laissant en contact le matériel à la Javel pendant au moins une minute,
- procéder à nouveau à un rinçage à l'eau courante en renouvelant l'opération deux fois.

Injection de la préparation

L'injection proprement dite nécessite une asepsie rigoureuse au même titre que la préparation de l'injection. D'autres conduites sont également nécessaires et importantes :

- changer souvent le point d'injection

L'injection se fera plutôt au niveau des veines des avant-bras ou des bras (pli du coude, haut du bras, dessus de la main) en alternant le plus souvent possible pour permettre le renouvellement des parois veineuses.

- éviter certains points d'injection

Les injections dans les veines des membres inférieurs exposent plus au risque de phlébite. Les veines de l'intérieur du poignet, celles du cou ou de l'aîne sont à proscrire car dans ces endroits les veines et les artères sont très proches l'une de l'autre et l'injection dans une artère est particulièrement dangereuse car elle entraîne beaucoup plus facilement une thrombose ou une hémorragie.

Si malgré les précautions, l'utilisateur touche une artère, il faut arrêter immédiatement l'injection, retirer l'aiguille, enlever le garrot et comprimer fortement avec un tampon sec pendant une dizaine de minutes. Au mieux il faut se rendre aux urgences.

Le garrot se place au dessus du point de piqure. Pour être sûr de pouvoir défaire le garrot facilement il faut le serrer sans faire de nœud. Le garrot se laisse en place très peu de temps, il faut le retirer rapidement.

Une fois le point d'injection choisi, il faut le désinfecter avec un coton alcoolisé en tamponnant de haut en bas le site.

Placer alors l'aiguille dans la circulation veineuse en direction du cœur. Pour s'assurer que l'aiguille se trouve bien dans la veine, on peut tirer doucement sur le piston afin de faire monter un peu de sang dans la seringue. Si l'on rate la veine durant l'injection, un abcès peut se former. Il est important aussi de s'assurer à ce moment là que l'aiguille n'est pas dans une artère (auquel cas le sang serait mousseux et plus rouge que d'habitude) ce qui provoquerait une douleur intense et un risque hémorragique important.

Retirer le garrot juste avant l'injection du produit et pousser lentement le piston de la seringue. S'assurer qu'aucun gonflement n'apparaît autour du point d'injection.

Conduites à tenir de l'usager de drogues après l'injection

Une fois le produit injecté, retirer l'aiguille délicatement et comprimer le point d'injection pendant au moins 30 secondes avec un tampon sec.

Au mieux, prendre l'habitude d'utiliser des crèmes cicatrisantes telles que Jonctum[®], Madécassol[®] ou Ialuset[®] après l'injection pour éviter la dégradation des veines.

Le matériel utilisé pour l'injection ne doit jamais être réutilisé, il faut s'assurer de son élimination dans les meilleures conditions afin d'éviter les accidents (risque infectieux). On peut protéger l'aiguille et la mettre avec la seringue dans des collecteurs d'aiguilles distribués en pharmacie ou le cas échéant dans une bouteille en plastique par exemple. Vous pouvez ensuite, de préférence, apporter les contenus pleins en pharmacie ou dans un programme d'échange de seringues s'il en existe un à proximité (*disponible par secteur sur drogues infos services*)

Enfin en dernier lieu, penser à nettoyer à l'eau de Javel le site qui vous a permis de préparer votre injection. (51)

Conduite à tenir du pharmacien

Lors de la vente d'un Stéribox[®], il est évident que le patient est injecteur, il est alors approprié de tenter d'informer le patient des bonnes pratiques d'injection pour qu'il encoure le moins de risques possibles. En revanche lors de nos éventuels entretiens pharmaceutiques, le patient bénéficie d'un traitement de substitution dont le but est de supprimer les conduites addictives, il ne conviendra alors pas lors de ces entretiens d'insister sur ces bonnes pratiques.

Fiche 2 : Connaître les risques infectieux liés à l'usage de drogues

L'injection de drogue par voie intraveineuse effectuée sans décontamination et asepsie est responsable d'un risque infectieux plus ou moins important pour l'usager. Il peut s'agir d'infections localisées bénignes ou de pathologies généralisées conduisant jusqu'à la mort. Virus, bactéries ou champignons sont tous les trois des agents pathogènes susceptibles d'entraîner ces infections ou maladies.

Les risques de contamination sont rarement liés au produit lui-même, ils proviennent le plus souvent des techniques d'injections et du matériel de l'usager :

- le récipient

Les virus tels que les hépatites B ou C ou encore le VIH sont invisibles à l'œil nu, donc même si un récipient paraît propre, s'il n'est pas stérile il risque de contenir ces virus et d'engendrer une contamination en y prélèvement le produit destiné à l'injection.

- les filtres

Les filtres usagers contiennent un nombre important d'agents pathogènes pouvant être dangereux pour l'usager mais aussi de fines particules pouvant provoquer la migration dans les vaisseaux sanguins de substances non dissoutes. Et même si ils n'ont jamais servi, ces filtres peuvent être contaminés s'ils ont été posés sur une surface non aseptisée, ou par contact avec des mains non désinfectées.

- les seringues

Pour qu'une seringue reste stérile, l'emballage ne doit pas avoir été endommagé.

La réutilisation de seringues usagées expose à un risque majeur de contamination car elle contient toujours des traces de sang pouvant être infectées par des particules virales des hépatites B ou C ou du VIH.

Aussi, le risque de contamination peut-être lié à l'usager lui-même ; en effet la peau est recouverte de millions de micro-organismes pouvant être à l'origine d'une contamination bactérienne lors de l'injection de drogues par voie intraveineuse. L'hygiène corporelle et notamment celle des mains doit être effectuée avec soins (nettoyage avec de l'eau savonneuse puis utilisation d'un antiseptique comme les solutions hydro-alcooliques par exemple que l'on peut aujourd'hui facilement se procurer). (51)

Fiche 3 : Reconnaître les symptômes d'infections liés à l'usage de drogues

La fatigue

Elle un symptôme non significatif mais en revanche un des plus fréquents des maladies chroniques virales.

La fièvre

Elle est synonyme de la présence d'une infection, qu'elle soit d'origine virale, bactérienne ou fongique. En plus de la montée de température, on observe parfois des frissons et des tremblements qui attestent du passage de l'agent pathogène dans la circulation sanguine. Face à un tel tableau clinique, le patient doit immédiatement être orienté chez un médecin.

Si la fièvre se prolonge, une consultation s'impose également pour écarter toutes infections graves telles que l'endocardite.

Les douleurs

Bien que n'étant pas significatif, le mal de tête si il est accompagné d'une fièvre peut témoigner d'une méningite ou d'un abcès du cerveau chez l'usager de drogues.

Les douleurs lombaires témoignent le plus souvent d'un phénomène de manque, tout comme les douleurs à l'estomac et les nausées et vomissement.

L'embolie pulmonaire n'est pas rare chez l'usager de drogues qui s'injecte des substances par voie intraveineuse. Toute douleur thoracique brutale et persistante doit alerter.

Dans tous les cas, il est impératif de se rendre aux urgences.

La gêne respiratoire

Chez l'usager de drogues les problèmes pulmonaires ne sont pas rares ; cela va de la simple gêne respiratoire à l'œdème pulmonaire nécessitant une hospitalisation d'urgence dans un service de réanimation.

Les opiacés sont déprimeurs du système respiratoire empêchant alors la toux et les mouvements respiratoires et pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire durant une injection intraveineuse d'héroïne (overdose).

Dans les formes moins graves, on peut observer un ralentissement du rythme respiratoire ponctué de pauses, il est alors nécessaire de stimuler fortement l'individu.

Aussi, on peut entendre chez les usagers, un sifflement permanent à la respiration, il faut alors orienter le patient rapidement vers un médecin.

Les lésions dermatologiques

Chez les utilisateurs de drogues par voie intraveineuse, les problèmes dermatologiques sont très fréquents.

Il est important de regarder les bras des patients lors de la dispensation afin de détecter d'éventuelles lésions qui témoigneraient d'une mauvaise injection (nodule, induration brunâtre de la veine).

Conseillez aux patients de changer systématiquement de point d'injection, de toujours parfaitement désinfecter la peau avant l'injection et aussi de masser ses veines avec une crème réparatrice et/ou antibactérienne type Madécassol[®] ou Cicalfate[®].

Les mains (plus facilement détectable au comptoir) ou les pieds de vos patients peuvent présenter des œdèmes ; si c'est le cas les réseaux de drainage lymphatiques et veineux sont obstrués ; expliquez-le à votre patient et déconseillez-lui d'utiliser les veines des membres inférieurs en raison du risque important de phlébite. (51)

Fiche 4 : Prise en charge des infections à point de départ cutané

Chez l'homme, la peau est colonisée par une multitude d'espèces bactériennes qui constitue la flore commensale cutanée. Cette flore est divisée en deux populations :

- la flore résidente dont la quantité et la répartition est assez stable,
- la flore transitoire provenant de sources exogènes ou d'autres flores commensales de l'organisme.

La flore cutanée est à l'origine de nombreuses infections chez l'utilisateur de drogue ; en effet même si la peau est une barrière efficace c'est-à-dire qu'il est impossible pour les micro-organismes de la franchir tant qu'elle est intacte, dès que cette barrière naturelle est endommagée (brèche cutanée, plaie opératoire, brûlure) les bactéries risquent de pénétrer dans l'organisme, de s'y multiplier et de coloniser la lésion. Ils sont alors à l'origine d'infections locales ou systémiques.

La prévention de ces infections repose avant tout sur une asepsie rigoureuse et un respect strict des règles d'hygiène décrites précédemment.

Chez l'utilisateur de drogues, une injection peut provoquer des réactions fébriles dues à l'action pyrogène des différentes substances injectées ; dans ce cas la fièvre n'est pas systématiquement septique, elle se présente sous un pic de courte durée en général inférieur à 24 heures.

En revanche si après une injection, on constate une inflammation (rougeur, chaleur, douleur) de la peau au niveau de la piqûre, celle-ci est signe d'infection et ne doit pas être négligée car si elle est prise en charge à temps, on évite des complications. Dans ce cas, appliquer pendant quelques heures une compresse imbibée d'alcool à 70°. (51)

Le cas échéant les complications pouvant survenir sont les suivantes :

L'abcès cutané (figure 25)

C'est une infection cutanée impliquant généralement une accumulation de pus dans les tissus au niveau du point d'injection. La région est molle, enflée, rouge, chaude et provoque une douleur croissante. Il faut de suite appliquer des compresses d'eau tiède pour favoriser le drainage de l'abcès et débiter un traitement antibiotique par voie orale en sachant que la plupart du temps la bactérie en cause est *Staphylococcus aureus*. (52)

Si on ne traite pas, l'abcès continue de grossir et risque de se rompre en laissant s'écouler le pus. Un traitement chirurgical s'impose, on excise l'abcès pour éviter des complications beaucoup plus graves comme la bactériémie, l'endocardite, la thrombose ou encore l'ischémie.



Figure 25: abcès cutané(53)

La cellulite (figure 26)

Elle est causée par une bactérie (genre *Streptococcus* ou *Staphylococcus*) et par le traumatisme que peut créer une injection.

Elle est caractérisée par une infection de la peau étendue qui affecte les tissus mous cutanés et sous cutanés en prenant de l'expansion. La zone concernée est chaude, rouge, enflammée, boursouflée, elle a un aspect de pelure d'orange et on peut observer la formation de croûtes. La lésion cutanée s'accompagne d'une fièvre élevée et d'une altération de l'état général. C'est une infection grave qui peut diffuser dans tous l'organisme et provoquer des complications telle que la bactériémie. Elle nécessite donc une hospitalisation rapide et l'administration intraveineuse d'une antibiothérapie.

Dans l'attente de l'hospitalisation, appliquer une compresse d'eau froide et surélever le membre atteint. (51) (53)



Figure 26: jambes atteintes de cellulite(53)

La veinite

Complication qui survient habituellement immédiatement après l'injection. Elle est provoquée par les injections intraveineuses aseptiques ou peut aussi être provoquée par certains solutés présents dans le mélange obtenu pour le shoot.

La veinite correspond à l'irritation des cellules recouvrant l'endothélium veineux. La veine est enflammée, dure et douloureuse.

Si l'usager de drogues se retrouve face à cette situation il faut lui conseiller de :

- stopper l'injection et de retirer l'aiguille immédiatement,
- surélever le membre concerné,
- appliquer des pansements alcoolisés sur la région enflammée pendant plusieurs jours,
- éviter au maximum toute autre injection dans cette veine. (53)

La phlébite (figure 27)

Pathologie rencontrée le plus souvent au niveau des jambes. Le sang coagule à l'intérieur d'une veine superficielle, on parle de thrombose. Le premier symptôme est souvent la sensibilité, vient ensuite la douleur, une rougeur et parfois même la fièvre. Après quelques jours la phlébite se traduit par une induration de la veine.

La phlébite peut être causée par une veinite mal soignée (infection locale préexistante) ou le plus souvent par le caractère irritant des produits injectés notamment la cocaïne qui est vasoconstrictrice.

S'il existe une infection les bactéries en cause sont le plus souvent *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*. Cela peut évoluer vers une bactériémie. (51)

Si la phlébite reste superficielle, on peut conseiller au patient d'appliquer une compresse d'eau tiède pendant 20 minutes plusieurs fois par jour, de surélever son membre, de le mobiliser et de prendre éventuellement de l'aspirine ou de l'ibuprofène qui ont des propriétés anti-agrégantes plaquettaires et permettent alors de fluidifier le sang.

Dans tous les cas il est nécessaire de consulter un médecin pour éviter la moindre complication.(52)



Figure 27: jambes atteintes de phlébite(53)



La gangrène

Forme très sévère de cellulite. La peau se durcit et devient noirâtre ; elle se nécrose. L'infection détruit aussi les tissus sous-cutanés. La peau laisse apparaître des bulles contenant un liquide jaunâtre ou noirâtre également. On observe une température très élevée, une altération de l'état général et des troubles de la conscience.

La gangrène est une urgence vitale. Il faut donc diriger immédiatement le patient à l'hôpital qui recevra une antibiothérapie par voie intraveineuse en plus d'un éventuel geste chirurgical. (52)

La nécrose

Destruction localisée du tissu cutané qui devient noirâtre.

Lors du shoot, si le produit injecté passe à côté de la veine du fait de son caractère irritant (produits mélangés avec la cocaïne ou l'héroïne ou comprimés pilés) il provoque une nécrose. Il faut arrêter directement l'injection, appliquer des compresses d'alcool pendant plusieurs heures et consulter un médecin. (51)

Le tétanos

Le tétanos est une maladie infectieuse grave pouvant être mortelle causée par la bactérie *Clostridium tetani* qui est un bacille gram positif dont les spores souvent retrouvées dans la terre ou dans les fèces animales résistent à la chaleur et à la désinfection chimique.

N'importe quelle effraction cutanée, même la plus superficielle, peut permettre l'infection par la bactérie ; c'est pourquoi l'usager de drogues par voie intraveineuse est un patient à risque du fait des effractions du tissu cutané lors des injections répétées.

Il est donc très important de contrôler la vaccination de ces patients et de s'assurer que leur couverture vaccinale est à jour.

En France la vaccination anti-tétanique est obligatoire (DT polio à partir de 2 mois) et elle doit être répétée tous les 10 ans à partir de 20 ans. Cette vaccination protège efficacement du tétanos.

En cas de plaie ou d'infection ou d'infection cutanée, la conduite à tenir dépend du statut vaccinal du patient :

- vaccination antitétanique à jour (dernier rappel date de moins de 10 ans) : la protection est bonne, cela ne nécessite aucune injection.
- vaccination antitétanique non à jour (dernier rappel se situe entre 10 et 20 ans) : une seule injection antitétanique suffit.
- vaccination antitétanique incomplète ou incertaine : la vaccination antitétanique doit être refaite complètement. (54)

Type de blessure	Patient non immunisé ou vaccination incomplète	Patient totalement immunisé Délai depuis le dernier rappel	
		cinq à dix ans	Plus de dix ans
Mineure, propre	Commencer ou compléter la vaccination : anatoxine tétanique 0,5 ml	Pas d'injection	Anatoxine tétanique : 0,5 ml
Majeure, propre ou tétanigène	Dans un bras : immunoglobuline tétanique humaine : 250 UI Dans l'autre bras : anatoxine tétanique* : 0,5 ml	Anatoxine tétanique : 0,5 ml	Dans un bras : immunoglobuline tétanique humaine : 250 UI Dans l'autre bras : anatoxine tétanique* : 0,5 ml
Tétanigène, débridement retardé ou incomplet De plus de 20 heures Poids > 80 kg	Dans un bras : immunoglobuline tétanique humaine : 500 UI Dans l'autre bras : anatoxine tétanique* : 0,5 ml Antibiothérapie	Anatoxine tétanique : 0,5 ml Antibiothérapie	Dans un bras : immunoglobuline tétanique humaine : 500 UI Dans l'autre bras : anatoxine tétanique* : 0,5 ml Antibiothérapie

* Mise à jour de la vaccination selon le calendrier vaccinal, qui peut demander un vaccin contenant une association de vaccin incluant, outre l'anatoxine tétanique, les composantes diphtérie, poliomyélite et éventuellement coqueluche.

Source : Revue du praticien 2007 ; 57.

Tableau VII: prise en charge des blessures potentiellement tétanigènes (54)

Fiche 5 : Prise en charge des bactériémies et fongémies

1) Les bactériémies

Les symptômes associés sont une forte fièvre, des frissons et un malaise général pouvant évoluer vers un « état de choc » qui se caractérise par une défaillance de la microcirculation, responsable d'une hypoperfusion cellulaire (les cellules ne sont plus assez irriguées) aiguë et durable. L'apport d'oxygène n'est plus adapté à leur besoin, il y a souffrance cellulaire.

Les signes cliniques sont ; la tachycardie, l'hypotension, la dyspnée et les signes d'hypoperfusion cellulaire (pâleur, extrémités froides, marbrures au niveau des genoux).

L'hospitalisation est indispensable, un traitement antibiotique par voie intraveineuse doit être débuté le plus rapidement possible.

Lorsque la bactériémie se complique, elle infecte à distance certains organes dans lesquels les bactéries se multiplient et engendre des infections locales pouvant être graves que nous décrirons dans les paragraphes suivants.

Les organes concernés sont principalement :

- le cœur : endocardite
- le cerveau : méningite
- les articulations : arthrite
- les poumons : abcès pulmonaire (51)

L'endocardite

Les bactéries se développent dans le cœur et plus particulièrement sur l'endocarde des valves cardiaques, endothélium qui protège normalement des attaques bactériennes.

Les bactéries se retrouvent dans le sang (bactériémie) et colonisent les valves.

Les lésions de l'endothélium dues à l'envahissement bactérien déforment les valves cardiaques et les empêchent de fonctionner normalement.

Ces lésions valvulaires se traduisent par un souffle cardiaque à l'auscultation, non connu auparavant ou s'aggravant, associé à une fièvre prolongée et sévère.

L'endocardite est une infection extrêmement grave qui nécessite une hospitalisation et l'administration immédiate de deux antibiotiques variant en fonction du germe. Les doses d'antibiotiques doivent être importantes pour assurer en permanence des concentrations élevées. La voie intraveineuse est la voie d'administration de référence car elle assure une biodisponibilité totale. La durée du traitement oscille entre 4 et 6 semaines. (51)

La méningite

La méningite est caractérisée par une inflammation des méninges, membranes protectrices qui entourent le cerveau.

Les symptômes retrouvés dans la méningite sont les céphalées, une raideur de la nuque, un état fébrile sévère, des vomissements. On constate une photophobie et une phonophobie chez le malade. Le patient est confus et peut plonger dans un coma s'il n'est pas rapidement hospitalisé.

Une ponction lombaire permet de confirmer le diagnostic ; on insère une aiguille dans le canal vertébral pour y prélever du liquide cébrospinal et ainsi l'analyser, on peut alors identifier la bactérie responsable et adapter le traitement antibiotique. (51)

La pleurésie

La plèvre, double membrane entourant chaque poumon, est constituée de deux feuillets ; l'un recouvre la face interne de la cage thoracique, l'autre recouvre le poumon. Ces deux feuillets glissent l'un sur l'autre lors des mouvements respiratoire. Lorsque la plèvre est enflammée, du liquide peut se glisser entre les feuillets et les sépare, on parle alors de pleurésie.

Les symptômes sont une forte douleur thoracique gênant la respiration, une toux sèche et un essoufflement.

Une ponction pleurale permet de confirmer le diagnostic, elle permet d'analyser le liquide qui est clair ou purulent quand il s'agit de pleurésie d'origine bactérienne. (51)

2) Les fongémies

Les infections fongiques dues à *Candida albicans* possèdent une clinique particulière. On y retrouve fièvre, frissons et une altération de l'état général comme dans les bactériémies, mais dans ce type de candidose on retrouve souvent une éruption cutanée avec des lésions pustuleuses sur le corps mais aussi sur le cuir chevelu. Ces petits boutons, centrés sur un point blanc, sont souvent douloureux. Dans ce type d'infection généralisée l'hospitalisation d'urgence est indispensable. (51)

Ce champignon peut être aussi responsable d'infection localisée provoquant des foyers infectieux au niveau des os et des articulations mais également des foyers au niveau des yeux se traduisant par une baisse brutale de la vision. Il est là indispensable de consulter un spécialiste rapidement.

Fiche 6 : Rappel synthétique sur l'hépatite B

Autrefois appelée hépatite sérique ou hépatite de la seringue ou d'inoculation l'antigène Australia a été détecté dans un sérum aborigène australien par Blumberg.

En 1975, Maupas découvre la vaccination anti VHB à partir de plasma de porteurs. Et c'est en 1986 que le premier vaccin mondial obtenu par génie génétique est commercialisé.

Epidémiologie et physiopathologie

Le réservoir est humain, on retrouve le virus dans le sang, les sécrétions génitales, le sperme, la salive, les urines, les larmes et le lait maternel.

La contagiosité du sang est liée à la concentration élevée en virus.

Les modes de transmission sont ainsi répartis :

- sexuelle (40%) : aussi bien dans la population homosexuelle qu'hétérosexuelle.
- parentérale (15%) : sang et produits dérivés, **toxicomanie intraveineuse**, soins médicaux, tatouages, piercing
- transmission mère-enfant pendant la grossesse (15%)
- inconnue (30%) (55)

Evolution

Le virus de l'hépatite B provoque dans l'organisme des infections différentes :

- une hépatite aiguë évoluant vers la guérison
- une hépatite chronique pouvant évoluer vers une cirrhose et même un hépato-carcinome.
- une hépatite fulminante (forme clinique majeure) ne pouvant être traitée que par greffe hépatique.
- une hépatite non déclarée : les porteurs chroniques sont des porteurs sains, il n'y a aucune manifestation clinique de la maladie mais ces personnes contaminées sont contagieuses. (55)

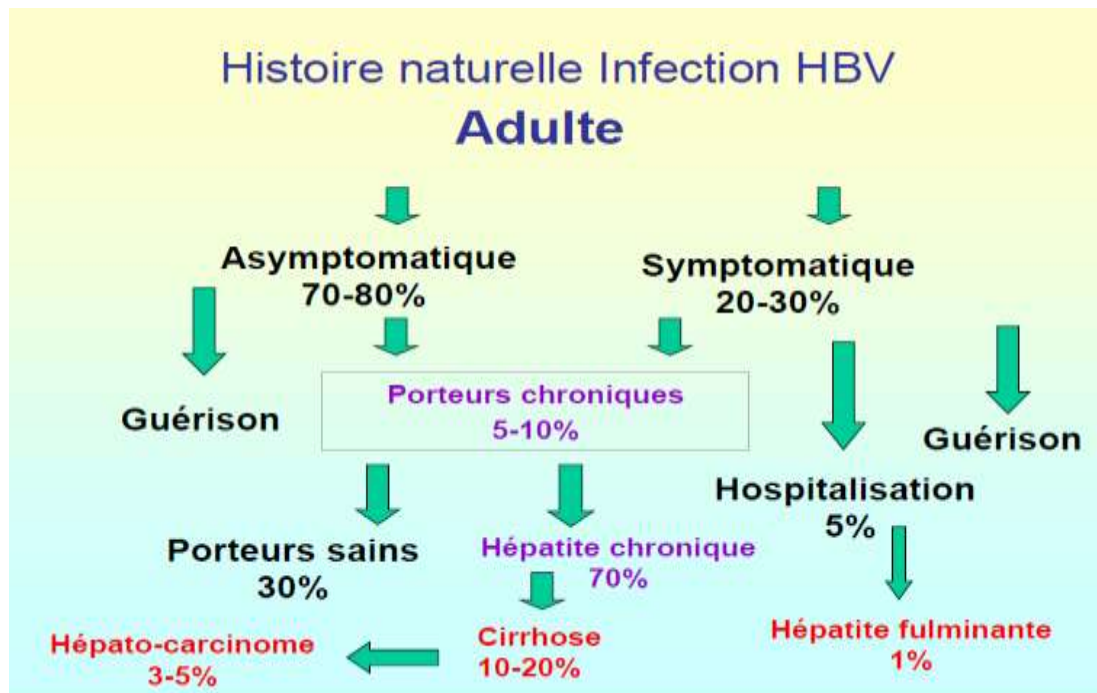


Figure 28 : évolution de l'hépatite B (55)

Tests de dépistage

En fonction des antigènes viraux, les tests sanguins permettent soit de faire le diagnostic de l'infection, soit d'en prévoir l'évolution ou encore d'adapter le traitement :

Système « S » : surface

Ce système est marqueur d'infection débutante, chronique, il est également marqueur de contagiosité (Ag HBs).

Il traduit également d'une protection contre le VHB par l'intermédiaire des Ac anti-HBs. Les IgG traduisent d'une infection ancienne et d'une efficacité de la vaccination (recherchés avant la vaccination).

Système « C » : nucléocapside

Les Ag HBs sont détectables dans le foie et non dans le sérum, on procédera dans ce cas à une ponction hépatique.

Les anticorps anti-HBc sont présents en phase aiguë et témoignent d'une infection récente.

Système « e »

Les Ag HBe sont le signe d'une infection débutante et chronique et sont des marqueurs de la réplication virale et de l'infectiosité.

En revanche, ils sont absents s'il y a une mutation du gène pré-C.

Les Ac anti-HBe marquent l'arrêt de la réplication virale et l'évolution vers la guérison. Ils ont un grand intérêt dans le suivi thérapeutique. (55)

Traitements

On traite lorsque l'hépatite B est chronique (ALAT élevée témoignant d'une hépatite active).

Les traitements à disposition actuellement sont :

- les interférons alpha (IFN- α) : la réponse virologique est rapide. C'est un traitement court de 6 à 12 mois. La posologie est de 3 injections SC de 6 MUI par semaine. Les IFN ont, en revanche, une tolérance limitée.
- les analogues nucléosidiques : c'est à l'inverse des IFN un traitement de longue durée que l'on prolonge 24 semaines après la séroconversion HBe. Ils sont bien tolérés par les patients mais un phénomène de résistance existe.
- la transplantation hépatique en cas d'hépatite fulminante et de cirrhose. (55)

Prévention

Le préservatif et le dépistage sont les premiers gestes préventifs. En post exposition (sexuelle, sanguine, enfants nés de mère infectées) une immunothérapie passive est envisageable.

Les vaccins recombinants contre l'hépatite B sont très efficaces. La vaccination a véritablement diminué le risque de contraction de la maladie et en particulier pour les usagers de drogues par voie intraveineuse.

Ces vaccins sont fabriqués à partir des Ag HBs produits chez *Saccharomyces cerevisiae*.

Ils sont présents dans les spécialités suivantes :

- vaccins monovalents (Engerix B[®], GenHevac[®])
- vaccins bivalents VHA et VHB (Twinrix[®])
- vaccins hexavalents nourrissons (diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, polio, Hib et VHB ; Hexavac[®] et Infarix[®]). (55)

La vaccination est indiquée chez le nourrisson (4 injections à 0, 1, 2, et 12 mois d'intervalle ou 3 injections à 0, 1 et 6 mois d'intervalle), l'adolescent de plus de 13 ans, chez les sujets à risques tels que les personnels de santé pour qui elle est obligatoire, chez les nouveaux-nés de mère infectées, les hémodialysés, les homosexuels ou hétérosexuels ayant plusieurs partenaires, chez les usagers de drogues...

La vaccination est également indiquée pour les individus vivants dans les zones de hautes prévalence comme l'Afrique, la Chine ou encore l'Asie du sud-est.

Fiche 7 : Rappel synthétique sur l'hépatite C

Épidémiologie et physiopathologie

L'infection par le virus de l'hépatite C est un problème majeur de santé public. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, 170 millions de personnes seraient porteuses du virus dans le monde ce qui représente environ 3% de la population mondiale.

En France métropolitaine, d'après une enquête nationale réalisée en 2004, on estime que plus de 350 000 personnes sont porteurs du virus de l'hépatite C soit 0,84% de la population. Parmi elles, 65% présentent une infection virale persistante (plus de 220 000 personnes ont une hépatite C chronique).

L'hépatite C se transmet essentiellement par voie sanguine directe (transfusion) ou à partir de matériel contaminé par du sang infecté notamment chez l'usager de drogue en IV. La possibilité de transmission sexuelle ou materno-fœtale est beaucoup plus rare.

Après la contamination par le virus de l'hépatite C, on observe une phase d'incubation qui dure en moyenne 4 à 12 semaines. Vient ensuite la phase aiguë de l'infection qui est le plus souvent asymptomatique et durant laquelle environ 20 à 30% des patients infectés éliminent spontanément le virus. Lorsqu'une hépatite aiguë se manifeste on observe une coloration jaune de la peau et des muqueuses (ictère) mais également une fièvre et des douleurs musculaires et articulaires. (56)

Évolution

Dans plus de 50% des cas les patients passent à la chronicité de la maladie. Les symptômes de l'hépatite chronique sont eux plus tardifs et plus limités, il s'agit souvent d'une simple fatigue dont l'intensité varie en fonction des jours. En revanche certains signes doivent alerter (distension de l'abdomen, ictère, urines très foncées, selles décolorées, hémorragies digestives avec vomissement de sang, fièvre prolongée et amaigrissement).

Trois formes d'atteintes chroniques existent :

- une hépatite chronique à transaminases normales (10 à 50% des cas),
- une hépatite chronique minime (10 à 40% des cas),
- une hépatite chronique modérée ou sévère (dans 50 à 80% des patients) où le risque de développer une cirrhose est beaucoup plus élevé (20%) que dans les deux autres formes. (55)

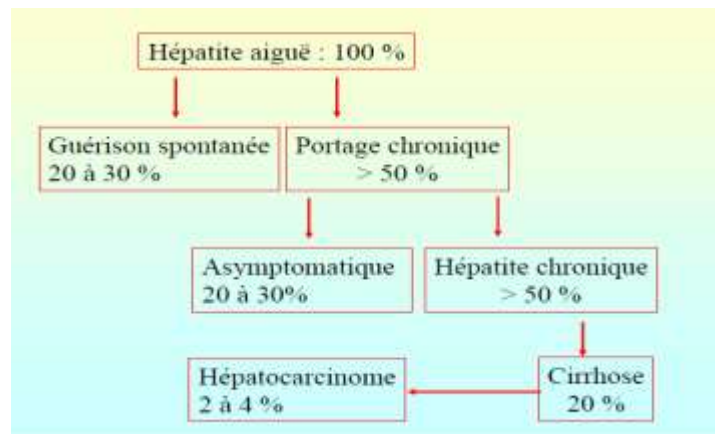


Figure 29: évolution de l'hépatite C(55)

Tests de dépistage

La fréquence importante de la contraction de la maladie chez les usagers de drogues par voie IV nécessite un dépistage systématique pour les personnes concernées.

En cas d'atteinte d'un sujet, il est impératif que son entourage (conjoint, enfants) soit dépisté. Plusieurs outils sont à disposition pour permettre le dépistage mais aussi le diagnostic du virus de l'hépatite C.

En pratique clinique, trois marqueurs virologiques sont étudiés dans le sérum ou le plasma du malade : les anticorps anti-VHC, l'ARN viral et le génotype.

Sérodiagnostic

On procède dans ce cas à une détection des anticorps anti-VHC dans le sérum ou le plasma qui repose sur le test ELISA.

En cas de positivité au test la HAS recommande le contrôle de la sérologie par un nouveau test ELISA d'origine commerciale différente sur un autre prélèvement.

En cas de sérologie de contrôle positive sur le deuxième prélèvement, la HAS recommande la recherche de l'ARN du VHC par *Polymerase Chain Reaction* (PCR) qualitative ou quantitative sur ce même deuxième prélèvement (HAS, 2011)

On peut grâce à cette PCR savoir s'il s'agit d'une infection guérie sans réplication virale ou d'une infection chronique avec réplication virale.

Détection directe de l'ARN du VHC dans le sérum

En cas de séronégativité, s'il y a soupçon de primo-infection (réplication virale avant séroconversion), ou si le patient est immunodéprimé ou s'il s'agit d'un enfant né d'une mère infecté, on procède à cette détection directe.

Génotypage VHC

Pour déterminer le génotype du VHC, la technique de référence est le séquençage de la région NS5B ou de la région E1 du génome, suivi de l'analyse phylogénique des séquences en

comparaison à des séquences de référence. Aujourd'hui, une nouvelle méthode analysant à la fois la région 5'NC et la région de la capsid par hybridation inverse a donné de très bons résultats de sous-typage avec plus que 4% d'erreurs de sous-types. Cette méthode permet une meilleure discrimination des souches de génotype 1a et 1b, ainsi que des souches de génotype 6. Ceci est d'autant plus intéressant actuellement car cette technique permet de retrouver l'origine de l'infection étant donné que le génotype est associé au mode de contamination (transfusion 1b, **toxicomanie IV 1a et 3a**) mais aussi parce qu'il est plus difficile de traiter les patients infectés par un génotype 1a que les patients infectés par un génotype 1b. (55)

Traitement

Hépatite C aiguë

Dans la forme aiguë de l'hépatite C, le traitement est hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) et il est indiqué uniquement s'il y a une séroconversion VHC récente ou si l'on détecte l'ARN du VHC dans le sérum.

Le protocole est le suivant : INF- α 2a (Roféron-A[®]) ou IFN- α 2b (IntronA[®]) à 3 injections SC par semaine de 5 MUI pendant 24 semaines associé à la ribavirine (Rébétol[®] ou Copegus[®])

Hépatite chronique

Selon les recommandations de la conférence de consensus française de février 2002, le traitement s'adresse aux malades adultes atteints d'une infection chronique (>6mois) par le VHC authentifiée par la présence d'ARN viral dans le sérum.

Selon les recommandations de l'ANAES 2002 les protocoles sont les suivants :

- IFN pégylés (Polyéthylène glycol, forme à libération prolongée) avec la Ribavirine Vitaferon-PEG[®], PEG-intron[®] associé à Rébétol[®] ou Copegus[®] ou Pégasys[®] associé à Copegus[®]

- IFN pégylé associé à la ribavirine et une antiprotéase

S'il s'agit du génotype 2 ou 3 le traitement se poursuivra pendant 6 mois ; s'il s'agit du génotype 1, 4, 5 ou 6 avec charge virale élevée le traitement sera poursuivi pendant 1 an. Le virus est éradiqué dans 50% des cas.

Toutes ces spécialités nécessitent une prescription initiale hospitalière (PIH), le renouvellement par un généraliste est possible. La délivrance peut se faire en ville ou à l'hôpital. Dans tous les cas une contraception efficace est obligatoire pour les 2 partenaires pendant le traitement et 6 mois après l'arrêt (test de grossesse négatif avant le début du traitement et test de grossesse mensuel).

La ribavirine nécessite une surveillance particulière car elle peut entraîner une anémie hémolytique auquel cas on diminue les doses ; on peut également prescrire de l'érythropoïétine (EPO).

Avec les interférons (IFN) on observe neutropénie et thrombopénie, dans ce cas une diminution des doses doit être envisagée et la prescription de facteur de croissance (G-SCF) peut parfois être nécessaire.

Aussi dans 10% des cas on observe l'apparition de troubles psychiatriques (dépression) qui doivent être pris en charge au plus vite. (55)

La mise à disposition d'une nouvelle génération d'antiviraux d'action directe annonce une révolution dans les traitements des personnes porteuses d'infection chronique par le virus de l'hépatite C : mieux tolérés, plus efficaces, avec des données disponibles aujourd'hui qui permettent d'espérer la guérison virologique de plus de 90% des malades après une cure de 12 ou 24 semaines seulement. Ces nouvelles thérapeutiques sont :

- Le sofosbuvir (Sovaldi®) : il agit directement sur le virus de l'hépatite C, en bloquant une étape de son cycle de réplication. Plus précisément, il inhibe une enzyme, la polymérase. Sa posologie est d'un comprimé (400mg) par jour avec de la nourriture.

- Le siméprévir (Olysio®) : c'est un inhibiteur de la protéase NS3/4A qui agit directement sur le virus de l'hépatite C. Il est efficace sur les génotypes 1 et 4 du virus. Sa posologie est d'un comprimé (150mg) par jour avec de la nourriture.

- le daclatasvir (Daklinsa®) : c'est le premier inhibiteur de la protéine non-structurale 5A (NS5A) du virus de l'hépatite C. Il cible deux étapes du processus de réplication virale, ce qui permet une diminution rapide de l'ARN du VHC. il ne doit pas être utilisé en monothérapie mais en association avec d'autres médicaments. (57)

Prévention

Il n'existe, actuellement pas de vaccin contre le VHC.

Il est important de dépister les porteurs du VHC (donneurs sang avec anti-VHC et/ou ARN VHC) afin d'en limiter au maximum la propagation.

Il est également indispensable de respecter les mesures d'hygiène et de sécurité en respectant les procédures médico-chirurgicales invasives ou les procédures de la vie courante (acupuncture, tatouages, rasages...). (55)

Fiche 8 : Prévention de la transmission du VHC chez l'utilisateur de drogues par voie IV

De part la vente des Kits et la dispensation des TSO, mais aussi aujourd'hui grâce à l'éducation thérapeutique qui inclut la toxicomanie, le pharmacien d'officine est un acteur de santé majeur dans la prise en charge de l'utilisateur de drogues face à la RdR. Il entre en contact quotidiennement avec l'utilisateur, ce qui lui confère de nombreuses occasions pour prévenir le VHC. Un climat de confiance peut donc s'installer entre professionnel de santé et patient et le conseil à l'utilisateur de drogues devient plus simple. Le pharmacien doit alors le sensibiliser aux bonnes pratiques d'injection, l'inciter au dépistage, ou l'orienter vers des centres spécialisés pour une prise en charge totale de leur dépendance.

Réduire les risques liés à l'injection (annexe 3)

Lors de la vente d'un Stéribox[®] ou de la délivrance d'un TSO chez un patient injecteur connu le pharmacien d'officine peut l'informer sur les risques infectieux encourus et/ou lui distribuer des supports d'informations écrits permettant de réduire les risques liés à l'injection :

- trouver un lieu adapté calme, propre, suffisamment éclairé et muni d'un point d'eau. Éviter d'être trop nombreux dans le même endroit, car la promiscuité augmente le risque infectieux (risque de partage du matériel d'injection, risque de transmission sanguine par contact entre les usagers).
- si possible, nettoyer à l'eau de Javel, les surfaces où sera posé le matériel d'injection et éviter surtout de poser le matériel à même le sol.
- bien se laver les mains, si possible avec du savon liquide bactéricide. S'il n'y a pas de point d'eau, utiliser des gels bactéricides séchant instantanément ou des tampons alcoolisés (inclus dans les trousses de prévention).
- après lavage, garder les mains propres en évitant de fumer une cigarette ou de se toucher les cheveux.
- utiliser systématiquement du matériel d'injection neuf, stérile, à usage unique et personnel. Ce matériel ne doit jamais être réutilisé ou partagé.
- écraser la drogue ou le médicament dans un papier propre, le dissoudre dans un récipient stérile (type Stéricup[®]) avec de l'eau stérile ou minérale si la bouteille est neuve. Si besoin, ajouter le jus d'un citron venant juste d'être entamé et le jeter immédiatement.

- chauffer le mélange dans le récipient jusqu'à ébullition en utilisant de préférence un coton alcoolisé enflammé, plutôt qu'un briquet ou une bougie afin d'éviter le dépôt de particules de suie sur le récipient.
- remuer le mélange avec un ustensile stérile, nettoyé à l'alcool.
- filtrer la solution avec un filtre stérile (Stérifilt® ou filtre stérile contenu dans les trousses de prévention).
- utiliser un garrot individuel et propre.
- désinfecter la peau avant l'injection à l'aide d'un tampon alcoolisé neuf.
- l'injection ne doit jamais se faire dans une artère, éviter également les veines du cou, de l'aîne, des poignets, du visage, du sexe, des seins, des jambes et des pieds. Les veines du bras sont les moins à risque si l'on change régulièrement le site d'injection.
- avant l'injection, éjecter les bulles d'air hors de la seringue.
- l'injection doit se faire dans une veine, dans le sens de la circulation veineuse (vers le cœur).
- après l'injection, il faut comprimer pendant au moins 30 secondes le point d'injection pour arrêter le saignement à l'aide d'un tampon sec, puis appliquer un gel ou une crème réparatrice pour éviter que les veines ne s'abîment. Il ne faut pas utiliser de tampons alcoolisés, car ils peuvent retarder la coagulation.
- jeter tout le matériel dans un container de récupération ou une canette métallique que l'on peut écraser pour éviter que le matériel ne ressorte. (51)

Faciliter l'accès au matériel stérile

- vente de seringues et d'aiguilles pour les adultes de plus de 18 ans, sans prescription médicale.
- vente de trousses de prévention de type Stéribox® à prix réduit. Ces trousses de prévention contiennent : 2 seringues à insuline, 2 tampons alcoolisés, 2 récipients de chauffe et de dilution, 2 filtres, 2 tampons secs, 2 ampoules d'eau stérile pour l'injection, un préservatif. (annexe 4) (51)

Inciter au dépistage

De nombreux usagers de drogues par voie intraveineuse sont porteurs du VHC sans le savoir. De plus, la persistance de comportements à risque (injection, partage de petit matériel) peut être à l'origine d'une contamination alors même qu'un dépistage antérieur négatif a pu être jugé rassurant. C'est pourquoi, le pharmacien d'officine doit inciter les usagers de drogues à se faire dépister régulièrement (par exemple, tous les 6 mois) tant que persiste l'exposition au

risque. Pour cela, le pharmacien d'officine peut communiquer les adresses de CIDAG, CIDDIST, CSAPA, CSST, CCAA où le test de dépistage peut être réalisé de manière anonyme et gratuite, y compris pour les personnes mineures et les personnes sans couverture sociale ou bien conseiller de consulter un médecin, car le dépistage peut être réalisé sur prescription médicale, dans un laboratoire d'analyse médicale et dans ce cas, l'examen est remboursé à 100% par l'assurance maladie. Le résultat est rendu quelques jours après le test et doit être expliqué par un médecin. (51)

Orienter vers des centres médicaux spécialisés

Le pharmacien d'officine est parfois le seul professionnel de santé en contact avec les usagers de drogues, il est important que celui-ci soit bien informé des ressources disponibles pour la prise en charge des toxicomanes afin de pouvoir les orienter vers des structures médicosociales.

Il existe deux grands types d'établissements médico-sociaux spécialisés :

- Les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD)

Les CAARUD sont des structures dites de « seuil adapté » où l'usager de drogues est accueilli sans condition préalable et sans jugement. Les missions des CAARUD sont :

- l'accueil collectif et individuel, l'information et le conseil personnalisé,
- le soutien aux usagers dans l'accès aux soins qui comprend :
- l'aide à l'hygiène et l'accès aux soins de première nécessité,
- l'orientation vers le système de soins spécialisés ou de droit commun,
- l'incitation au dépistage des infections transmissibles,
- le soutien aux usagers dans l'accès aux droits, l'accès au logement et à l'insertion ou la réinsertion professionnelle,
- la mise à disposition de matériel de prévention des infections (matériel stérile de consommation de drogues, préservatifs et gel lubrifiant),
- l'intervention de proximité à l'extérieur du centre, en vue d'établir un contact avec les usagers,
- les actions de médiation sociale afin d'assurer une bonne intégration du centre dans le quartier et de prévenir les nuisances liées à l'usage des drogues.

- Les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA)

Les CSAPA rassemblent dans un cadre juridique unique les Centres de cure ambulatoire en alcoologie (CCAA) et les Centres de soins spécialisés pour toxicomanes (CSST). Ils prennent en charge les personnes en difficulté avec les substances psychoactives, licites ou non, y compris le tabac, l'alcool et les médicaments détournés de leur usage et également les personnes présentant des addictions sans substances comme le jeu pathologique. Les missions des CSAPA sont :

- l'accueil, l'information, l'évaluation médicale, psychologique et sociale et l'orientation de la personne ou de son entourage,
- la réduction des risques associés à la consommation de substances psychoactives,
- la prise en charge médicale, psychologique, sociale et éducative,
- le sevrage et son accompagnement, la prescription et le suivi des traitements médicamenteux, dont les traitements de substitution aux opiacés.

Fiche 9 : Rappel synthétique sur le VIH

Épidémiologie et physiopathologie

Dans le monde, en 2012, on estime que :

- 35,3 millions de personnes vivent avec le VIH/Sida, en grande majorité dans des pays à revenu faible ou intermédiaire.
- 2,3 millions de personnes ont été nouvellement infectées.
- 1,6 millions de décès sont dus au Sida. Le VIH/Sida reste la maladie la plus mortelle au monde.

L'Afrique subsaharienne reste la région la plus touchée.

En France, en 2012, 6400 personnes ont découvert leur séropositivité. 60% ont été contaminés par rapport hétérosexuels, 37% par rapports homosexuels et **1% par usage de drogues injectables**.

L'incidence a diminué au cours des 10 dernières années. Les hommes homosexuels et hétérosexuels d'origine d'Afrique subsaharienne sont les personnes les plus exposés au VIH à l'heure actuelle.

Malgré un nombre de dépistage toujours très élevé en 2012, la moitié des personnes ayant découvert leur séropositivité VIH présentait un nombre de lymphocytes CD4 < 350/mm³.

Les fluides contaminants sont le sang et les sécrétions génitales, par conséquent les trois modes de contaminations sont :

- les rapports sexuels non protégés, qu'ils soient hétérosexuels ou homosexuels (la plus importante des contaminations). Ils sont responsables de 90% des contaminations. Le sperme est plus contaminant que les sécrétions vaginales ; les hommes sont donc plus contaminants que les femmes.
- le contact avec du sang contaminé :
 - Transfusion avant 1985 « Affaire du sang contaminé » : après août 1985, on procède systématiquement à la détection des anticorps anti-VIH.
 - Par le biais des greffes et des transplantations d'organes
 - Contact avec les aiguilles et/ou seringues contaminées : notamment chez l'usager de drogues par voie IV ou le personnel soignant.

Les utilisateurs de drogues par voie intraveineuse ont été massivement touchés par l'épidémie due au VIH/sida dès la fin des années quatre-vingt. L'information ciblée en direction de cette population a été tardive et longue à se mettre en place. En France, 20 à 25 % des utilisateurs de drogues par voie intraveineuse sont atteints par le VIH.

- la transmission mère-enfant, durant la grossesse, pendant l'accouchement et lors de l'allaitement. (58)

Évolution

Les stades cliniques de l'infection par le VIH sont :

La primo-infection : 2 à 8 semaines après la contamination

Au cours de cette phase, la réplication du virus est très importante entraînant sa dissémination dans l'ensemble de l'organisme. Certains patients présenteront des symptômes dans 50 à 75% des cas. Ceux-ci apparaissent en général 10 à 15 jours après la contamination.

Les signes cliniques sont non spécifiques et peuvent évoquer un syndrome grippal ou un syndrome de type mononucléosique. On retrouve la fièvre, une perte d'appétit, une fatigue générale, des maux de gorge, des douleurs musculaires, des rougeurs, des boutons au niveau du torse, du cou, et du visage, des ulcérations au niveau buccal, génital et anal.

Les principaux diagnostics différentiels de la primo infection par le VIH sont les syndromes mononucléosiques (EBV, CMV, toxoplasmose...), la grippe, les hépatites virales aiguës, les infections streptococciques et la syphilis.

La phase de latence clinique : l'organisme se défend face à l'infection virale, mettant en place une réponse immunitaire dirigée contre le virus. Il peut maintenir son taux de lymphocytes CD4 pendant plusieurs années mais progressivement, le virus continuant de se répliquer, les réserves en CD4 s'épuisent.

La phase d'immunodépression profonde ou stade Sida

Le délai moyen entre la séroconversion et le stade Sida est de 7 à 11 ans.

La charge virale est alors très élevée et un taux de CD4 < à 200/mm³ signe une profonde immunodépression. (59)

Test de dépistage

Les enjeux sont :

- d'augmenter son acceptabilité,

- d'accroître le nombre de personnes contaminées dépistées,
- d'augmenter la proportion des personnes testées qui reçoivent leurs résultats,
- de diminuer le délai entre la contamination et le diagnostic,
- de diminuer le nombre de personnes contaminées qui ne reçoivent pas les soins appropriés.

Le dépistage est volontaire. Il est possible de se rendre dans une consultation de dépistage (CIDAG), où les tests sont réalisés de manière anonyme et gratuite, y compris pour les mineurs et les personnes sans couverture sociale. On peut aussi consulter un médecin qui prescrira le test de dépistage. Ce test, effectué dans un laboratoire d'analyses médicales de ville est remboursé à 100 % par la Sécurité sociale. Le résultat d'un test est strictement confidentiel. Seul un médecin est habilité à annoncer la séropositivité à la personne concernée. Couvert par le secret médical, ce résultat ne sera communiqué à personne d'autre. Les anticorps apparaissent trois à six semaines (en général) après la contamination et restent positifs définitivement. S'ils restent négatifs trois mois après une situation à risque, on peut être certain que la personne n'a pas été contaminée.

Le test le plus couramment pratiqué fait appel à la technique ELISA. Il doit être confirmé par une autre technique appelée WESTERN BLOT, plus fiable, qui sera pratiquée sur un autre prélèvement de sang. On peut maintenant détecter le virus (ou une partie de l'enveloppe virale, l'antigène P24) directement dans le sang. Cet examen permet un diagnostic précoce de l'infection car il se positive en cas de contamination dès le dixième jour qui suit le contact infectant.

Il existe des tests de dépistages rapides (TDR) qui sont reconnus au niveau français qui sont basés sur la présence d'antigènes de synthèse correspondant exclusivement aux antigènes d'enveloppe des VIH-1 et des VIH-2. Ce test est conçu pour donner une réponse dans les 30 minutes. Ce test peut être réalisé sur sang total, salive, sérum et plasma. Il a donc pour avantage sa rapidité et sera une alternative aux populations n'accédant pas aux dispositifs classiques de dépistage. En revanche, il faudra faire attention au fait que c'est une lecture visuelle donc subjective. Aussi ce test a un coût de production assez élevé qui reste pour le moment un inconvénient. (59)

Traitements

La mesure de la charge virale aide à prendre la décision d'entreprendre un traitement antirétroviral et permet surtout d'évaluer son efficacité. Plus la charge virale s'abaisse, plus le développement de l'infection à VIH est lent. Les combinaisons de plusieurs traitements

permettent, dans certains cas, de rendre la charge virale indétectable. Cela signifie que la quantité de virus dans le sang est très faible, qu'elle se situe au-dessous du seuil de détection par les techniques disponibles. Cela ne signifie pourtant pas que le virus a disparu de l'organisme. Même avec une charge virale basse ou indétectable, il existe un risque de transmission lors des relations sexuelles ou du partage de matériel.

Les médicaments peuvent entraîner des effets indésirables plus ou moins graves qui nécessitent une surveillance clinique et biologique attentive. Il existe deux grandes familles de médicaments qui s'attaquent chacune à une enzyme du virus : la reverse transcriptase (ou transcriptase inverse) et la protéase.

La multiplication des médicaments disponibles, les combinaisons thérapeutiques permettent d'associer des médicaments des deux familles et le développement des techniques de mesure de leur efficacité ont bouleversé la prise en charge des personnes atteintes par le VIH, connues et suivies, et celle des personnes nouvellement dépistées.

La trithérapie, association de trois médicaments, est actuellement la thérapie la plus utilisée mais les médecins ont également recours à des associations de deux médicaments (bithérapie), de quatre (quadrithérapie) ou même de cinq (pentathérapie).

Afin d'éviter les résistances aux traitements, ceux-ci doivent être pris régulièrement et scrupuleusement, tous les jours. (58)

Fiche 10 : Prévention de la transmission du VIH chez l'usager de drogues

- Inciter l'usager de drogues au dépistage régulier.
- Lui rappeler la méthode de référence : l'utilisation de préservatifs masculins et féminins lors des rapports sexuels.
- Lui rappeler qu'il peut se procurer des seringues stériles gratuitement dans les centres appropriés.
- Informer les femmes du risque transmission mère-enfant et leur rappeler que l'allaitement est contre-indiqué en cas de VIH.
- Les éduquer sur la conduite à tenir en cas d'AES (Accidents d'Exposition au Sang/Sexe= toutes blessures percutanées ou tout contact muqueuse ou peau intacte avec sang, tissus, fluides biologiques susceptibles de contenir un agent biologique, en l'occurrence ici échange de seringues entre différents usagers par exemple) :
 - au moment de l'accident : nettoyer la plaie à l'eau savonneuse, la rincer puis désinfecter avec un antiseptique contenant un dérivé chloré ou de l'alcool à 70° pendant 5 minutes
 - consulter un médecin ou se rendre aux urgences au plus vite.
 - évaluer le risque : s'assurer du statut sérologique, virologique et clinique de la personne source.
- L'informer de la possibilité d'un traitement post-exposition=TPE= traitement prophylactique

L'association de plusieurs médicaments antirétroviraux très précocement après une prise de risque (le traitement doit être commencé le plus tôt possible au mieux dans les 4h et au plus tard avant la 72e heure qui suit la situation à risque) a pour but de diminuer le risque d'implantation du virus. La circulaire du 12 août 1997 étend la possibilité de prescription gratuite de ce traitement prophylactique à des personnes ayant pris un risque élevé de transmission du VIH par voie sexuelle ou à la suite d'un partage de seringue.

Il faut se rendre au service des urgences de l'hôpital le plus proche. Le médecin hospitalier analyse avec la personne concernée la situation et l'importance du risque pris. En fonction de l'évaluation du risque, le traitement est proposé par le médecin pour une durée de quatre semaines avec un suivi sérologique 4 et 6 mois après.

Toute personne est libre d'accepter ou de refuser ce traitement après avoir été informée. (59)

Fiche 11 : Risque dentaire chez l'utilisateur de drogues

La xérostomie peut-être provoquée par certaines substances et particulièrement par les opiacés (médicament de substitution y compris).

Aussi le tabac par le biais de la nicotine diminue la quantité de salive présente dans la bouche. Il est également important de noter que l'atteinte d'une hépatite C favorise le manque de salive.

La sécrétion salivaire est une défense du corps contre la plaque dentaire, c'est pourquoi en cas d'usage prolongé d'opiacés et donc d'altération de toutes les parties de la bouche (langue, gencives), on observe une prolifération bactérienne formant la plaque dentaire et du tartre.

La salive prévient les caries dentaires en servant de tampon ; elle modifie le pH de la plaque dentaire et grâce à son action antibactérienne elle lave la plaque et les débris alimentaires.

De ces faits, comme les opiacés entraînent une sécheresse buccale, si l'utilisateur de drogues n'est pas pris en charge rapidement par un chirurgien-dentiste, le collet des dents sera vite atteint et les caries vont se développer jusqu'à destruction complète des dents.

Caries dentaires, parodontopathies ou foyers infectieux entraînent une halitose (mauvaise haleine).

Hygiène buccale et atteinte des tissus durs

Les atteintes des faces vestibulaires et des collets des dents sont spécifiques de l'utilisateur de drogues. En plus des risques liés aux produits eux-mêmes, la consommation de drogue comme l'héroïne ou la cocaïne peut masquer la douleur d'une lésion bucco-dentaire entraînant alors son aggravation en cas d'absence de soins.

Altération de l'état parodontal

L'accumulation de plaque microbienne, la baisse de l'immunité générale (phénomène d'immunodépression que semble engendrer l'héroïne), les carences nutritionnelles (les utilisateurs de drogues ont souvent un régime riche en hydrates de carbone car ils sont sujets à des contraintes économiques qui encouragent la consommation de plats préparés riches en sucre), les traumatismes engendrés par le bruxisme (les utilisateurs consommant de la cocaïne grincent des dents ce qui use et sensibilise leur denture) expliquent que l'état parodontal de l'utilisateur de drogue est plus dégradé que chez les autres.

Altération des muqueuses buccales

On note chez ces patients l'apparition de lichen plan qui est une affection multifactorielle dont le virus de l'hépatite C est un facteur favorisant voir déclenchant. Le praticien doit dans ce cas demander impérativement une sérologie anti-VHC.

Cas particulier de la méthadone

La méthadone peut potentiellement contribuer à l'érosion dentaire pour 3 raisons :

- la forte teneur en sucre (par exemple 0,9g/5mL) ; un contact prolongé avec le sucre contenant dans la méthadone a été associé à une dégradation dentaire et à des caries particulièrement au niveau des dents de devant.
- comme c'est un liquide acide ($3,5 < \text{pH} < 5$), la méthadone peut provoquer une érosion directe de l'émail. Le tissu dentaire dur se déminéralise, principalement à cause de la dissolution des cristaux d'apatite.
- la méthadone inhibe la sécrétion salivaire, l'une des défenses du corps contre la plaque dentaire comme vu précédemment, ce qui peut donc provoquer des caries. (60)

Fiche 12 : Conseils et soins dentaires pour l'usager de drogues

- Rappeler au patient que les opiacés masquent la douleur dentaire donc qu'il est important de consulter un chirurgien-dentiste au moins 2 fois par an et d'être observant aux soins dentaires.
- Explorer chez le patient tous les facteurs de risque bucco-dentaires (prise concomitante de médicaments conduisant à une xérostomie, régime alimentaire contenant des éléments acides et sucrés, le tabagisme et la consommation d'alcool) afin d'en éliminer ou corriger certains en favorisant par exemple un régime alimentaire équilibré et limité en aliments ou boissons sucrés.
- Lui conseiller un brossage des dents régulier avec une pâte dentifrice contenant du fluorure de sodium dosé à 2500 ppm ou 5000 ppm.
- Employer une solution de rinçage fluorée en fonction des risques
- L'orienter vers son médecin ou vers un spécialiste afin de changer de TSO s'il est sous méthadone sirop et que le risque dentaire est important.
- Recommander aux patients d'utiliser une paille pour avaler la méthadone sirop.
- Recommander également de ne pas se brosser les dents tout de suite après une prise de méthadone (ce qui favoriserait l'érosion) mais plutôt de se rincer la bouche avec de l'eau. (51) (60)

Fiche 13 : Prise en charge de la grossesse chez la patiente sous TSO

Un tiers des héroïnomanes sont des femmes. Chaque année on estime entre 500 et 2500 le nombre de grossesse mené à terme dans cette population.

Même si l'héroïne n'est pas en soi une source de complication majeure pour la mère ou pour l'enfant, cette grossesse est considérée comme une grossesse à risques.

Ce qui peut compliquer cette grossesse est :

- la polyconsommation de drogues (alcool, tabac, opiacés, benzodiazépines, cocaïne).
- l'alternance entre les périodes de consommations et d'abstinence.
- le mauvais suivi obstétrical. (61)

Pour améliorer le pronostic périnatal en diminuant significativement les taux de prématurité ou de placement de l'enfant, il est important que la grossesse des usagers de drogues soit prise en charge par la prescription d'un traitement de substitution par méthadone ou BHD, avec un soutien médico-psycho-social.

Il est à noter que la grossesse permet en général à la patiente de progresser plus vite. Elle favorise les contacts avec les professionnels de santé et l'élaboration de projets.

Chez les femmes déjà stabilisées sous TSO (méthadone ou BHD), le maintien du traitement est souhaitable. Le sous dosage doit être évité et une adaptation posologique peut-être nécessaire pour maintenir l'efficacité thérapeutique du traitement :

-Méthadone : lors du 3^{ème} trimestre, augmentation de la posologie par palier de 5 mg tous les 4 à 7 jours. La méthadone n'est pas tératogène, on peut donc aussi encourager l'allaitement car la quantité de lait absorbée par le bébé est trop faible pour l'intoxiquer.

-BHD : la voie sublinguale stricte doit être ici respectée en maintenant le comprimé sous la langue jusqu'à dissolution complète pendant 5 à 10 minutes en monoprise quotidienne. Si des signes de sous-dosage du TSO apparaissent (adynamie, état anxyodépressif, irritabilité, troubles du sommeil, sensation de manque, tendance à raccourcir le délai entre deux prises, rapidité de la prise du traitement au réveil), il faut alors alerter le médecin traitant et adapter la posologie en fonction des besoins de la patiente jusqu'à 16mg/jour.

Après l'accouchement, l'allaitement maternel est à éviter mais non contre-indiqué. (62)

Qu'il s'agisse de méthadone ou de BHD, un syndrome de sevrage néonatal (SSNN) survient chez 40 à 60% des nouveaux-nés de mères ayant consommé pendant la grossesse des opiacés de substitution. Il apparaît le plus souvent au cours des 24 à 36 premières heures de vie pour la BHD alors qu'il est un peu plus tardif pour la méthadone, entre le 2^{ème} et 5^{ème} jour de vie.

Dans ce cas, en plus du traitement médicamenteux que l'enfant recevra à l'hôpital (protocole janvier 2001 de sulfate de morphine = ORAMORPH® à la dose initiale de 0,5mg/kg/jour en 6 prises, éventuellement augmentée à 0,75 voire 1mg/kg/jour. La posologie est ensuite très progressivement diminuée par palier de 2 à 4 jours), conseiller à la maman des mesures simples pour minimiser le SSNN :

- diminuer les stimuli sonores ou lumineux à la maternité et ne pas réveiller l'enfant pour les soins ou pour les repas

- favoriser une alimentation enrichie et fractionnée voire éventuellement épaissie.

L'allaitement peut-être alors dans ce cas très souhaitable permettant à la mère de s'investir beaucoup mieux et très efficacement aux soins de nursing de leur nouveau-né.

- bercer et câliner l'enfant peau à peau. (63)

Fiche 14 : TSO et dysfonctions sexuelles

Les TSO altèrent des fonctions hormonales, pouvant entraîner une diminution, voire une suppression, de toute sexualité. Les plaintes courantes liées à la fonction sexuelle et potentiellement aux taux d'hormones sexuelles chez les individus sous TSO incluent une baisse de libido, une dysfonction orgasmique (orgasme retardé ou incapacité à atteindre l'orgasme) et une irrégularité menstruelle (essentiellement oligoménorrhée et aménorrhée). (62)

Chez l'homme

Les dysfonctions sexuelles chez l'homme sous TSO semblent être liées à des taux de testostérone sérique inférieurs à la normale. La relation entre les opiacés et des taux sériques bas de testostérone peut se produire par différents mécanismes. Il a été montré que les opiacés inhibaient la sécrétion hypophysaire normale de FSH et de LH, ce qui affecterait la production normale de testostérone et de spermatozoïdes par les testicules. Une interruption plus proximale de la fonction endocrine normale peut se produire à travers la modification de la sécrétion pulsatile normale de GnRH par les opiacés, ce qui affecterait également l'activité normale de la LH et de la FSH. L'interaction avec la médiation dopaminergique habituelle de la sécrétion de prolactine, entraînant des taux élevés de prolactine et, à son tour, une diminution de la production de testostérone peut également causer une dysfonction sexuelle chez l'homme sous TSO. Les opiacés peuvent également agir directement sur le tissu testiculaire pour inhiber la production normale de testostérone. (62)

Chez la femme

Les recherches concernant les dysfonctions sexuelles chez la femme sous TSO sont plus rares. Les dysfonctions sexuelles chez la femme sous TSO semblent être essentiellement liées à l'interaction avec la production cyclique normale de LH et de FSH, probablement en raison de la production élevée de prolactine. Ce processus interagit avec les hormones nécessaires à la fois au maintien d'un cycle menstruel normal (estrogène, progestérone) et à une libido normale (androgènes). On pense que l'interaction avec ces hormones sexuelles produit les signes et symptômes courants de dysfonctions sexuelles et du dérèglement hormonal chez les femmes sous TSO : diminution de la libido et oligoménorrhée ou aménorrhée. (62)

En Suisse, des praticiens traitent ces effets sur la libido grâce à des administrations de testostérone chez l'homme.

Certains patients se débrouillent tout seul et baissent à l'insu des soignants, leur traitement ce qui leur procure un réveil de leur sexualité ; le dosage minimal permettant l'affect sexuel varie selon de nombreux critères comme l'âge, l'ancienneté de la dépendance, l'état psychophysiologique du patient...

D'autres « gèrent » leur vie sexuelle en ayant des rapports le matin avant de prendre leur traitement ou fractionnent les prises. (63)

Aussi les membres du Flyer recommandent les médicaments traitant la dysfonction érectile malgré leur mécanisme d'action. Ex : Viagra et son générique disponible depuis 2014 permettant une meilleure accessibilité de par son prix assez bas comparativement au princeps. Cette alternative a cependant ses limites, car les effets de ces produits sont purement mécaniques et ne se substituent pas au désir. (62)

Ce problème est donc peu documenté car il existe une certaine gêne à en parler. Cet état de fait est pourtant un élément important qui mérite une réelle attention et des réponses spécifiques qui restent, pour la plupart, à inventer.

Fiche 15 : Prévention de l'overdose

Les overdoses d'opiacés peuvent être mortelles. L'injection, plus encore que les autres modes de consommation (sniffer, fumer...), les mélanges et la faible tolérance sont des causes fréquentes de décès chez les usagers de drogues. Les décès par overdose sont évitables.

Connaître les facteurs de risque

- consommation de différents produits simultanément : prendre ensemble des opiacés avec de l'alcool et/ou des médicaments est très dangereux. Ces mélanges sont responsables de 50 à 80% des décès par overdose.
- injection d'héroïne : le risque d'overdose est beaucoup plus élevé si l'héroïne est injectée que si elle est fumée ou sniffée. Il faut éviter également les injections trop rapprochées et de consommer une héroïne dont on ne connaît pas la provenance.
- consommation d'opiacés avec faible tolérance : la tolérance aux opiacés diminue rapidement après une cure de désintoxication, un sevrage ou une baisse de dosage du TSO. Il faut donc être vigilant en cas de re-consommation d'opiacés car le risque d'overdose sera beaucoup plus élevé. Ex : chez un sujet naïf aux opiacés la dose létale de méthadone est de 1mg/kg de poids. On remarquera que de par son mécanisme d'action, agoniste pur, la méthadone peut entraîner un risque d'overdose plus important qu'avec la BHD. Il ne faut donc jamais céder son traitement à un usager dont on ne peut connaître la tolérance.

Connaître les signes d'overdose

Il est important dans ce cas, d'analyser les lieux (seringue à proximité, boîtes de médicaments vides...) et de savoir reconnaître certains signes cliniques (forte somnolence, pâleur, absence de réaction face à des stimuli, respiration rare, irrégulière ou même absente, lèvres bleues).

Dans ce cas appelez le SAMU: le 15 depuis un poste fixe ou le 112 depuis un portable.

Savoir réagir en cas d'overdose

- ne pas paniquer,
- allonger la personne au sol,
- la mettre en PLS (sur le côté avec un bras et une jambe pliés et la tête inclinée en arrière),
- en cas d'arrêt respiratoire pratiquer le bouche à bouche si vous savez le faire,
- alerter les secours en appelant le SAMU (15) ou le numéro d'urgence européen (112 depuis un portable). Garder son calme et annoncer aux secours qu'il s'agit d'un arrêt respiratoire,
- éviter au maximum de laisser la victime seule jusqu'à l'arrivée des secours,
- dans tous les cas, une surveillance doit être maintenue plusieurs heures, notamment en cas de prise de méthadone où l'overdose peut se faire 2 à 5 heures après la prise.

CONCLUSION

Depuis que méthadone et Subutex[®] ont été mis sur le marché en 1995, l'usager d'héroïne a la possibilité de se sevrer en prenant un de ces deux traitements de substitution aux opiacés. Quinze ans après leur mise sur le marché, c'est environ 170 000 patients qui ont pu bénéficier d'une prescription de TSO. Les données de l'Assurance maladie montrent que 150 000 personnes ont été remboursées de traitements délivrés en ville et que 20 000 ont reçu un traitement de méthadone. Cela montre que la BHD reste le traitement de choix majoritaire et ce dans 65% des cas.

L'accès aux TSO et la politique de réduction des risques (programmes d'échange de seringues, diffusion de kits de prévention, installation de distributeurs automatique de kits de prévention...) a indéniablement réduit la mortalité des usagers de drogues et réduit la transmission des virus (SIDA entre autres) dans cette population.

Néanmoins le détournement des traitements substitutifs notamment de la BHD (sniff, injection, revente) montre les limites de la politique mis en place.

Le cadre de prescription et de délivrance de la BHD ne devrait-il pas être plus sécurisé ? Suboxone[®] (association de BHD et de naloxone supprimant l'effet « flash » lors de l'injection du produit) ne devrait-il pas être prescrit exclusivement afin de limiter au maximum les risques liés à l'injection et surtout permettre une prise du traitement par voie sublinguale offrant une meilleure biodisponibilité de la BHD.

Aussi, quand l'injection ne peut être supprimée ou limitée, le débat sur les salles de consommation à moindre risque plus vulgairement appelées « salle de shoot » ne devrait-il pas être re-discuté ? En effet, ces salles réservées aux usagers de drogues, où l'accès doit y être très encadré, leur permettent d'effectuer une injection dans les meilleures conditions d'asepsie sous le contrôle de personnels soignants.

L'objectif principal étant de limiter la transmission des maladies virales, ces salles permettent aussi de limiter le nombre d'overdose mais aussi de capter d'avantages de consommateur vers le sevrage.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Association Botanique Gersoise.** Clé des genres et espèces végétales de la flore du Gers 2008.
<http://assobotanique32.free.fr/inventairedelafl/bota32-cle-flore-32-2008.pdf>
(Accès en date du 9 mars 2012)
2. **LAURAIN-MATAR D.** Les opiacés d'origine naturelle.
Cours de pharmacognosie, faculté de pharmacie Nancy, année scolaire 2008-2009
3. **VERCAUTEREN J.** Pharmacognosie générale.
Université Montpellier 1, année scolaire 2011-2012 (Accès en date du 9 mars 2012)
4. **BRUNETON J.** Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales (4^{ème} édition).
2009, 1288 pages.
5. **VERCAUTEREN J.** Médicaments de la douleur d'origine naturelle, les antalgiques de paliers II et III. 2011. Site internet : <http://jpm2001.free.fr/gnosie/> (Accès en date du 24 mars 2012)
6. **WICHTL M., ANTON R.** Plantes Thérapeutiques. Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique (2^{ème} édition). 2003.
7. **MOYSE H., PARIS M., PARIS R.** Encyclopédie Universalis. Morphine, propriétés physico-chimique. (Accès en date le 8 décembre 2012).
8. **POISSON E.** Encyclopédie Universalis. Alcaloïdes, biogénèse. (Accès en date le 31 août 2014).
9. **H.ZENK M.** Donald Danforth Plant Science Center St.Louis, Missouri (Etats-Unis). La biochimie du bonheur, morphine endogène. 2006.

10. **JULIEN C.** Le Moniteur des Pharmacies, Substitution aux opiacés. Cahier I. N° 2642 du 23/09/2006
11. **LAURAIN-MATAR D.** Substances d'origine naturelle utilisées par les toxicomanes. Faculté pharmacie Nancy. 2006.
12. **GUENIAT O., ESSEIVA P.** Le profilage de l'héroïne et de la cocaïne 1^{ère} édition 2005.
13. **GIBAJA V.** Toxicologies des opiacés. Faculté de pharmacie Nancy. 2008.
14. **RECKITT BENCKISER PHARMACEUTICALS.** Prise en charge de la pharmacodépendance aux opiacés, Réussir votre traitement par Subutex[®]. 2010.
15. **GIBAJA V.** Sevrage des substances opioïdes. Faculté de pharmacie Nancy. 2008.
16. **Union des Remplaçants de Basse-Normandie.**www.urban-basse-normandie.org.CSAPA. (Accès en date le 14/01/2013)
17. **HAUMESSER C.** Traitements de substitution aux opiacés en Moselle : Etats des lieux. Analyse des données de l'Assurance Maladie en 2010 et 2011. Thèse de pharmacie, Nancy. 2012.
18. **VITAL DURAND D., LE JEUNNE C.** *DOROSZ* 2010 29^{ème} édition page 492, Clonidine et apparentés
19. **BENSLIMANE M.** Revue Le Flyer n° 41. Durée du traitement et arrêt de la méthadone, page 4. Décembre 2010.
20. **MAYNES M., MARTIN G., JOHNSON A.** Traitement de maintien à la méthadone, manuel du client révisé. Avril 2008. Site internet : www.camh.net. (Accès en date le 15/01/2013)

- 21. Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives.** Comprendre l'addiction. www.drogues.gouv.fr/comprendre-laddiction/presentation.
(Accès en date le 15/01/2013)
- 22. KATZUNG B., MASTERS S., TREVOR A.,** Basic and Clinical Pharmacology, 11th Edition. McGraw-Hill Companies 2009.
- 23. FFA, ANAES.** Conférence de consensus : Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés, place des traitements de substitution. http://www.has-sante.fr/portail/jcm/c_272358/strategies-therapeutiques-pour-les-personnes-dependantes-des-opiaces-place-des-traitements-de-substitution. (Accès en ligne le 16/01/2013)
- 24. DENIS B., JACQUES C., LACROIX S., LAMY D., TRABERT C.** Le Flyer N°40. Places respectives de la méthadone, de la buprénorphine et de l'association buprénorphine-naloxone pour la substitution des dépendances aux opiacés de médecine de première ligne, page 12. Septembre 2010.
- 25. VIDAL 2012, Le dictionnaire.** Méthadone. 88^{ème} édition du 21 février 2012. Page 1289.
- 26. McMURRY J.** Chimie organique, les grands principes. Edition Dunod 4^{ème} édition 2003.
- 27. BOUCHARA RECORDATI Laboratoires.** Chlorhydrate de méthadone AP-HP sirop en récipient unidose, mentions légales, avis de transparence et textes légaux. Mai 2008.
- 28. AUTHIER N., SARRAM S., FOURNIER G., BONNET N., PFAU G., ROBINET S.** Le Flyer N°45. Prescription et dispensation de la méthadone, page 17. Décembre 2011.
- 29. AFSSAPS.** Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes : compte rendu de la 94^{ème} réunion du 20 octobre 2011.
Site internet : http://www.afssapas.fr/var/afssaps_site/storage/original/application.
(Accès en ligne le 28/01/2013)

30. **AFFSAPS.** Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM. Séance du jeudi 9 juin 2011. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Point-d-information-sur-les-dossiers-discutes-en-commission-d-AMM-Seance-du-jeudi-9-juin-2011-Communiquer>. (Accès en ligne le 29/01/2013).
31. **DEVEAUX M.** Annales de toxicologie. Traitement de substitution par la méthadone : relations entre la posologie et les concentrations plasmatiques de méthadone et d'EDDP dosées par CLHP/SM. 2003. Vol 15-4, pages 292-298.
32. **Ordre National des Pharmaciens.** La méthadone. <http://www.meddispar.fr/Medicaments/METHADONE-AP-HP-10-B-7/type/name/value/methadone/cip/3400937914857#nav-buttons> (Accès en ligne le 03/02/2013).
33. **DENIS I., ROUBILLE M., POGGI B., DJARDEM F., TREPO C.** Le Flyer N°15. Dosage de l'EDDP (métabolite de la méthadone) par une méthode CEDIA®. Janvier 2004. <http://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/substitut-methadone/209-dosage-de-leddp-urinaire-metabolite-de-la-methadone-par-une-methode-cedia.html> (Accès en ligne le 03/02/2013)
34. **ANSM.** Lutte contre le mésusage et le détournement de certains médicaments. Le 08/04/2008. <http://ansm.sante.fr>. (Accès en ligne le 05/02/2013)
35. **La lettre du pharmacologue.** Vol 15 N°3 Mars 2007. Pharmacologie de la buprénorphine haut dosage. (Accès en ligne le 23/02/2013).
36. **ANSM. SUBUTEX® ET GENERIQUES.** Surveillance des stupéfiants et des psychotropes. (Accès en ligne le 28/02/2013)
37. **VIDAL 2012, Le dictionnaire.** Subutex®. 88^{ème} édition du 21 février 2012. Page 2050.
38. **LEGIFRANCE.** Arrêté du 9 mars 2012. http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pfd.jsp?numJO=20120320 (Accès en ligne le 01/03/2013)

39. **FERRARI Luc.** Alcoolisme et Toxicomanie. Faculté de pharmacie Nancy. **2010**
40. **DEMAN A-C.** Le syndrome de sevrage chez le nouveau-né de mère dépendante aux opiacés. Le Flyer Hors-série N°1. Juin-Juillet 2003.
41. **MEUNIER Emmanuel.** Réduction des risques. Actualités 2013. 1^{er} semestre.
42. **MEUNIER Emmanuel.** Opiacés (morphine, héroïne). Héroïne. Actualités 2012. 1^{er} semestre.
43. **SENAT.** Les carences de la politique de réduction des risques et les effets négatifs induits. Rapport du 21 décembre 2010. <http://www.senat.fr/rap/r02-321-1/r02-321-164.html> (Accès en ligne le 06/03/2014).
44. **RECKITT BENCKISER PHARMACEUTICALS.** Suboxone[®], modifier la trajectoire addictive. Décembre 2011.
45. **RECKITT BENCKISER PHARMACEUTICALS.** Premières Rencontres de l'Addiction en Pharmacie. Hôtel Pullman Montparnasse Paris. Le 20 octobre 2012.
46. **VELASTEGUI S., CARPENTIER D.** Analyse de la répartition par département des patients recevant un traitement par BHD et par méthadone. Le Flyer N°33. Septembre 2008.
47. **WILQUIN M., ROBINET S.** Diffusion des MSO en France, Analyse sur le département. Le Flyer N°46. Février 2012.
48. **OFDT.** Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010. Exploitation des données du baromètre santé. Tendances N°76. Juin 2011.
49. **OFDT.** Données récentes relatives aux TSO : analyse de données de remboursement concernant un échantillon représentatif de patients en 2006 et 2007. Décembre 2010.
50. **OFDT. SCHLERET Y.** Phénomènes émergents liés aux drogues en 2010. Tendances récentes sur le site de Metz et Lorraine. 2012.

- 51. CRIPS.** Document à l'usage des professionnels de santé. Les risques infectieux liés à l'usage de drogues par voie intraveineuse. Septembre 2001.
- 52. FABRY J.** Surveiller et prévenir les infections associées aux soins. Volume XVIII – N°4 – Septembre 2010.
- 53. BTEC.** Collection les cahiers du BTEC. Faculté des sciences infirmières. Les complications aiguës de la peau et des tissus mous associées à l'injection de drogues chez les UDI : les connaître, les reconnaître, les gérer. Novembre 2004.
- 54. Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.** Bull Epidemiol Hebd 2011; (10-11): p.101-120.
http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11 (Accès en ligne le 01/08/2014).
- 55. FINANCE C.** Les virus des hépatites. Faculté de pharmacie Nancy. 2008.
- 56. DEBRUS M.** Lutter contre l'hépatite C, l'implantation de salles de consommation pour les usagers de drogues. La revue du soignant en santé publique N°27. Septembre/Octobre 2008.
- 57. COCHOIS I.** Stratégie thérapeutique dans l'hépatite C : les recommandations de la HAS. Le 2 juillet 2014.
http://www.vidal.fr/actualites/13882/strategie_therapeutique_dans_l_hepatite_c_les_recommandations_de_la_has/t 2014. (Accès en ligne le 01/08/2014).
- 58. MORLAT P.** Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013.
http://www.cns.sante.fr/spip.php?article480#outil_sommaire_0. (Accès en ligne le 01/08/2014).
- 59. BOSCHETTI E., MAATAR M.** Enseignement des grandes pathologies. Le VIH. Faculté de pharmacie, Nancy. 2010.

- 60. NATHWANI N., CALLAGHER J.** Méthadone : Risques dentaires et prévention. Le Flyer N°44, page 10. London, UK. Septembre 2011.
- 61. LEJEUNE C., SIMMAT-DURAND ET AL.** Grossesse et substitution. Enquête sur les femmes substituées à la méthadone ou à la buprénorphine haut-dosage et caractéristiques de leurs nouveau-nés. OFDT 2003. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxclj7.pdf>. (Accès en ligne le 05/08/2014).
- 62. ROCH JF.** Méthadone et grossesse, revue de la littérature et données récentes Colloque « Les 10 ans du Flyer ». Gérardmer. Le 16 juin 2011.
- 63. DEMAN AC.** Le syndrome de sevrage chez le nouveau-né de mère dépendante aux opiacés. Le Flyer, Hors-série N°1. Lille. Juin/Juillet 2003.
- 64. KEMPFER J.** Opiacés et sexualité. SWAPS N°52. Edition spéciale. Janvier 2009.
- 65. LANCON C., WILQUIN M., BENSLIMANE M., KENNEDY E., DEBRABANT P., MATTER E., FAVATIER J., VANRENTERGHEM B., KFOURY M.** Comment prévenir les overdoses. Avril 2009.

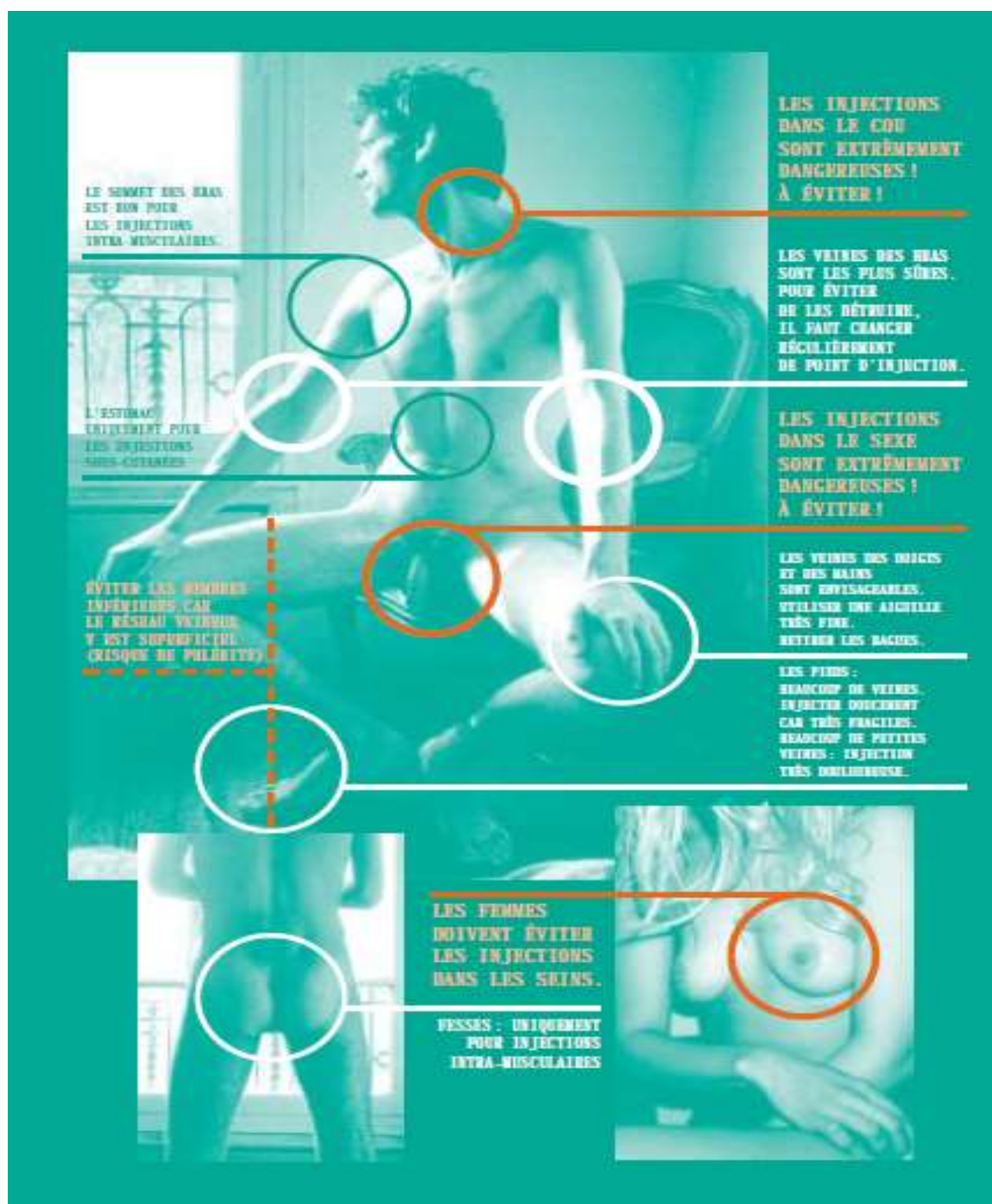
ANNEXES

Annexe 1 : Score de Finnegan

Date : Poids :

FINNEGAN	Signes et symptômes	Score	 h		
Troubles du SNC	Cri sign-excessif	2			
	Cri sign-excessif-contin	3			
	Sommeil entre repas < 1 h	3			
	Sommeil entre repas < 2 h	2			
	Sommeil entre repas < 3 h	1			
	Réflexe de Moro hyperactif	2			
	Réflexe de Moro très hyperactif	3			
	Tremulations faibles provoquées	1			
	Tremulations sévères provoquées	2			
	Tremulations légères non provoquées	3			
	Tremulations sévères non provoquées	4			
	Hypertonie	2			
	Excoriations (1 par localisation : nez, genou, oreille, talon)	1			
	Mouvements myocloniques	3			
	Convulsions généralisées	5			
Troubles métaboliques, vasomoteurs, respiratoires	Transpiration	1			
	37°2 C < Température < 38°2 C	1			
	Température > 38°3 C	2			
	Bâillement fréquent	1			
	Marbrures	1			
	Encombrement nasal (renflements)	1			
	Éternuements (> 3 - 4 / intervalle)	1			
	Battement des ailes du nez	2			
	Rythme respiratoire > 60/min	1			
	Rythme respiratoire > 60/min + tirage	2			
Troubles gastro-intestinaux	Succion excessive	1			
	Difficultés d'alimentation	2			
	Régurgitations	2			
	Vomissements en jet	3			
	Diarrhée + (selles molles)	2			
	Diarrhée ++ (selles liquides)	3			
SCORE TOTAL					

Annexe 2 : les points d'injection recommandés et ceux à risques (CRIPS 2001)



Annexe 3 : Contenu d'une trousse de prévention de type Stéribox® (INPES, 2009).





Questionnaire anonyme
à destination des pharmaciens officinaux
de la communauté de commune du Lunévillois sur
la prise en charge de l'usager de drogue

A. La dispensation de traitement substitutif aux opiacés -TSO- à l'officine

*Indiquez le **niveau de quantification** des **questions** suivantes pour le mois d'octobre 2012...*

1	Nombre de patients sous TSO	
2	Nombre de patients sous TSO et médicament dépresseur respiratoire -Ex: benzodiazépine-	
3	Nombre de doses unitaires dispensées de méthadone 5mg sirop	
4	Nombre de doses unitaires dispensées de méthadone 10mg sirop	
5	Nombre de doses unitaires dispensées de méthadone 20mg sirop	
6	Nombre de doses unitaires dispensées de méthadone 40mg sirop	
7	Nombre de doses unitaires dispensées de méthadone 60mg sirop	
8	Nombre de doses unitaires dispensées de méthadone 1mg gélule	
9	Nombre de doses unitaires dispensées de méthadone 5mg gélule	
10	Nombre de doses unitaires dispensées de méthadone 10mg gélule	
11	Nombre de doses unitaires dispensées de méthadone 20mg gélule	

12	Nombre de doses unitaires dispensées de méthadone 40mg gélule	
13	Nombre de doses unitaires dispensées de subutex® 0,4mg comprimé	
14	Nombre de doses unitaires dispensées de subutex® 2mg comprimé	
15	Nombre de doses unitaires dispensées de subutex® 8mg comprimé	
16	Nombre de doses unitaires dispensées de buprénorphine 0,4mg comprimé	
17	Nombre de doses unitaires dispensées de buprénorphine 1mg comprimé	
18	Nombre de doses unitaires dispensées de buprénorphine 2mg comprimé	
19	Nombre de doses unitaires dispensées de buprénorphine 4mg comprimé	
20	Nombre de doses unitaires dispensées de buprénorphine 6mg comprimé	
21	Nombre de doses unitaires dispensées de buprénorphine 8mg comprimé	
22	Nombre de doses unitaires dispensées de Suboxone 2mg comprimé	
23	Nombre de doses unitaires dispensées de Suboxone 8mg comprimé	
24	Nombre de stéribox dispensées	
25	Nombre de patients sous TSO et achetant une stéribox	
26	Nombre de patientes enceinte sous TSO ces 12 derniers mois	
27	Nombre de patients sous TSO posant réellement problème-agressivité-vol	

B. La gestion des risques face à l'injection de drogue

Indiquez votre **niveau d'appréciation** des affirmations suivantes...

28	Attitude adoptée envers un patient sous TSO achetant une stéribox	Non délivrance sans information	Non délivrance avec information	Délivrance sans information	Délivrance avec information
----	---	--	--	-----------------------------------	-----------------------------------

29	Attitude adoptée envers le prescripteur d'un patient sous TSO achetant une stéribox	Information au prescripteur	Non information du prescripteur
----	---	------------------------------------	--

30	Information du patient achetant une stéribox sur le risque d'overdose -polyconsommation, héroïne, sur dosage-	Oui	Non
----	---	-----	-----

31	Information du patient achetant une stéribox sur le risque lié à l'échange de seringue	Oui	Non
----	--	-----	-----

32	Information du patient achetant une stéribox sur le risque de contracter une maladie virale, bactérienne ou autre	Oui	Non
----	---	-----	-----

Avis — Suggestion — Commentaires libres

33

C. Les connaissances du pharmacien officinal

Indiquez votre **niveau d'appréciation** des affirmations suivantes...

34	Niveau de compétence sur la prise en charge du patient usager de drogue	Très insuffisant	Peu suffisant	Très suffisant Suffisant
35	Connaissance des structures "salle d'injection à moindre risque" existantes dans d'autres pays de l'Union Européenne?	Oui		Non
36	Si oui, y êtes-vous favorable?	Oui		Non
37	Quel y serait le rôle du pharmacien?	Aucun	Diminuer le risque d'overdose	Diminuer les risques liés aux matériels et substances Diminuer les risques liés aux interactions Mdt/drogue
38	Connaissance des raisons pour laquelle le comprimé sublingual de Subutex® ne doit pas être avalé?	Oui		Non
39	Connaissance de la nécessité d'avoir une bonne hygiène dentaire chez le patient sous TSO?	Oui		Non
40	Si oui, le conseillez-vous?	oui		non

D. La relation pharmacien officinal — patient

Indiquez votre **niveau d'appréciation** des affirmations suivantes...

41	Difficultés rencontrés avec un patient sous TSO	Confidentialité	Modalité de délivrance	Temps	Violence
----	---	-----------------	---------------------------	-------	----------

42	Intérêt du dossier pharmaceutique dans la prise en charge du patient sous TSO	Pas du tout utile	Peu utile	Utile	Très utile
43	Appel du prescripteur lors d'une première prescription de TSO au pharmacien officinal	Jamais	Peu souvent	Souvent	Très souvent
44	Etes-vous confronté au nomadisme médical?	Oui		Non	
45	Si oui, quel est votre attitude?	Dispensation	Non dispensation	Appel au prescripteur	Non appel au prescripteur
46	Réaction face à une demande d'avance du TSO	Dispensation	Non dispensation	Appel au prescripteur	Non appel au prescripteur

E. La motivation du pharmacien officinal

Indiquez votre **niveau d'appréciation** des affirmations suivantes...

47	Songez-vous à développer une activité d'éducation thérapeutique	Oui	Non
48	Si oui, y incluriez-vous la toxicomanie	Oui	Non
49	Pensez-vous que les TSO suffisent à prendre en charge l'usager de drogue?	Oui	Non
48	Pensez-vous que le pharmacien officinal a un rôle prépondérant dans la prise en charge de l'usager de drogue	Oui	Non

Avis — Suggestion — Commentaires libres

49

Annexes 5 : Résultats pharmaciens

questionnaire pharmaciens 1 / 9

Echantillon total
Nombre d'observations :10



questionnaire pharmaciens 2 / 9

Echantillon total
Nombre d'observations :70

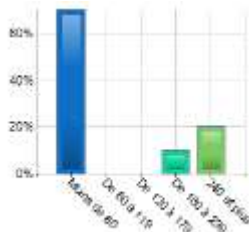


questionnaire pharmaciens
3 / 9

Echantillon total
Nombre d'observations :10

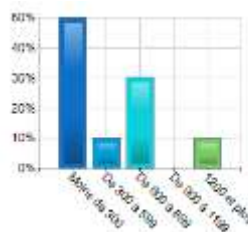
13. Nombre de doses unitaires dispensées de subutex 0.4 mg comprimé

Taux de réponse : 100,0%
Moyenne = 86,80 Ecart-type = 116,91



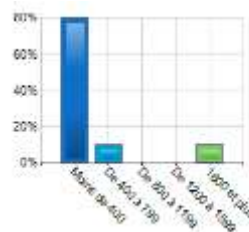
14. Nombre de doses unitaires dispensées de subutex 2 mg comprimé

Taux de réponse : 100,0%
Moyenne = 458,50 Ecart-type = 434,00



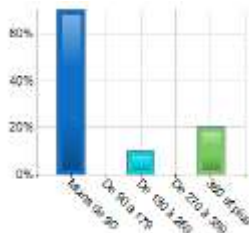
15. Nombre de doses unitaires dispensées de subutex 8 mg comprimé

Taux de réponse : 100,0%
Moyenne = 398,90 Ecart-type = 546,64



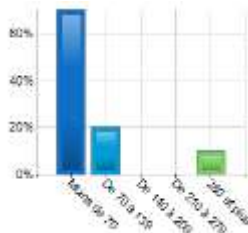
16. Nombre de doses unitaires dispensées de buprénorphine 0.4 mg comprimé

Taux de réponse : 100,0%
Moyenne = 128,10 Ecart-type = 184,38



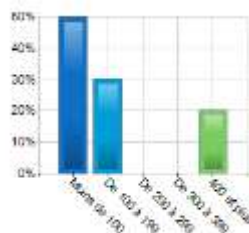
17. Nombre de doses unitaires dispensées de buprénorphine 1 mg comprimé

Taux de réponse : 100,0%
Moyenne = 62,30 Ecart-type = 108,62



18. Nombre de doses unitaires dispensées de buprénorphine 2 mg comprimé

Taux de réponse : 100,0%
Moyenne = 172,20 Ecart-type = 240,35

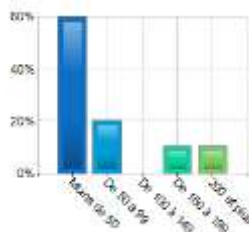


questionnaire pharmaciens
4 / 9

Echantillon total
Nombre d'observations :10

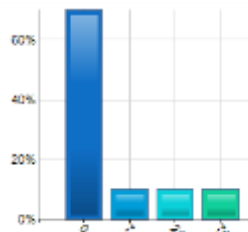
19. Nombre de doses unitaires dispensées de buprénorphine 4 mg comprimé

Taux de réponse : 100,0%
Moyenne = 62,30 Ecart-type = 90,76



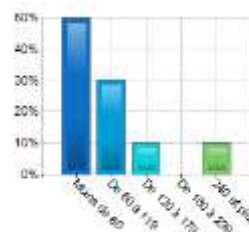
20. Nombre de doses unitaires dispensées de buprénorphine 6 mg comprimé

Taux de réponse : 100,0%
Moyenne = 10,50 Ecart-type = 22,68



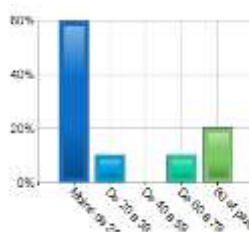
21. Nombre de doses unitaires dispensées de buprénorphine 8 mg comprimé

Taux de réponse : 100,0%
Moyenne = 81,20 Ecart-type = 91,99



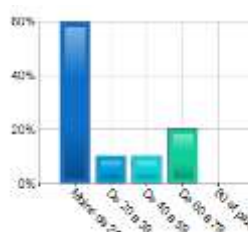
22. Nombre de doses unitaires dispensées de Suboxone 2 mg comprimé

Taux de réponse : 100,0%
Moyenne = 31,50 Ecart-type = 42,42



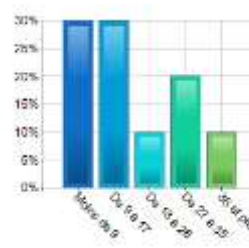
23. Nombre de doses unitaires dispensées de Suboxone 8 mg comprimé

Taux de réponse : 100,0%
Moyenne = 24,50 Ecart-type = 31,52



24. Nombre de Stéribox dispensées

Taux de réponse : 100,0%
Moyenne = 16,60 Ecart-type = 14,53



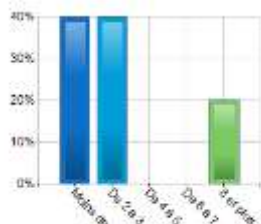
questionnaire pharmaciens

5 / 9

Echantillon total
Nombre d'observations :10

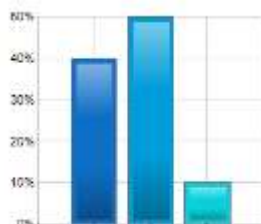
25. Nombre de patients sous TSO et achetant une stéribox

Taux de réponse : 100,0%
Moyenne = 3,10 Ecart-type = 3,81



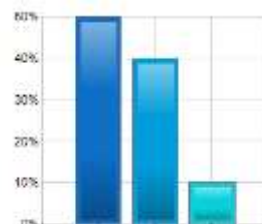
26. Nombre de patientes enceintes sous TSO ces 12 derniers mois

Taux de réponse : 100,0%
Moyenne = 0,70 Ecart-type = 0,67



27. Nombre de patient posant réellement problème-agressivité-vo

Taux de réponse : 100,0%
Moyenne = 1,10 Ecart-type = 1,20



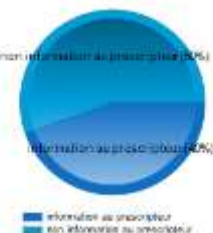
28. Attitude adoptée envers un patient sous TSO achetant une stéribox

Taux de réponse : 90,0%



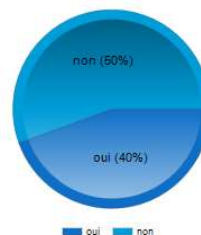
29. Attitude adoptée envers le prescripteur d'un patient sous TSO achetant une stéribox

Taux de réponse : 90,0%



30. Information du patient achetant une stéribox sur le risque d'overdose-polyconsommation, sur-dosage

Taux de réponse : 90,0%



questionnaire pharmaciens

6 / 9

Echantillon total
Nombre d'observations :10

31. Information du patient achetant une stéribox sur le risque lié à l'échange de seringue

Taux de réponse : 90,0%



32. Information du patient achetant une stéribox sur le risque de contracter une maladie virale, bactérienne ou autre

Taux de réponse : 90,0%

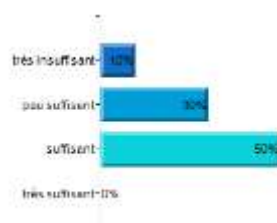


33. Avis-suggestions



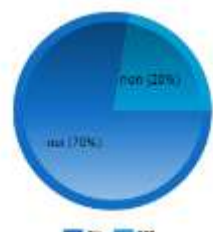
34. Niveau de compétence sur la prise en charge du patient usager de drogue

Taux de réponse : 90,0%



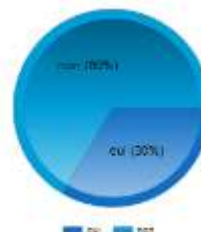
35. Connaissance des structures "salle d'injection à moindre risque" existantes dans d'autres pays de l'Union Européenne?

Taux de réponse : 90,0%



36. Si oui, y êtes-vous favorable?

Taux de réponse : 90,0%



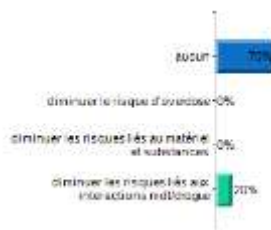
questionnaire pharmaciens

7 / 9

Echantillon total
Nombre d'observations :10

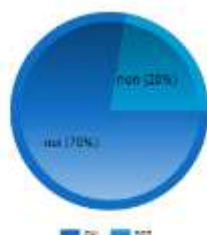
37. Quel pourrait y être le rôle du pharmacien?

Taux de réponse : 90,0%



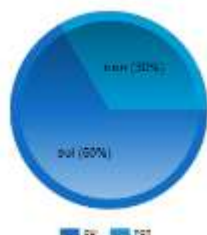
38. Connaissance des raisons pour laquelle le comprimé sublingual de Subutex ne doit pas être avalé?

Taux de réponse : 90,0%



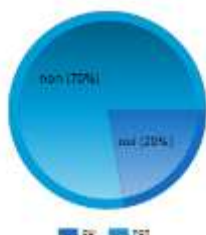
39. Connaissance de l'importance d'une bonne hygiène dentaire chez le patient sous TSO

Taux de réponse : 90,0%



40. Si oui, le conseillez-vous?

Taux de réponse : 90,0%



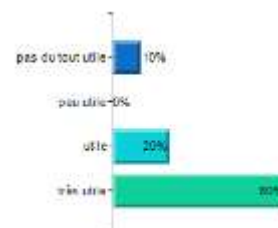
41. Difficultés rencontrées avec un patient sous TSO

Taux de réponse : 90,0%



42. Intérêt du dossier pharmaceutique dans la prise en charge du patient sous TSO

Taux de réponse : 90,0%



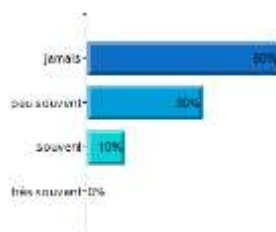
questionnaire pharmaciens

8 / 9

Echantillon total
Nombre d'observations :10

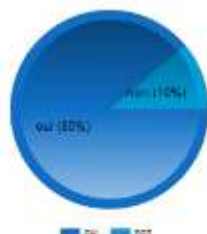
43. Appel du prescripteur lors d'une première prescription de TSO

Taux de réponse : 90,0%



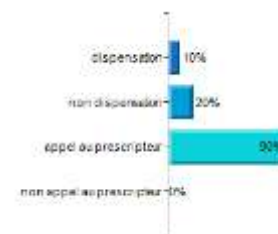
44. Etes-vous confronté au nomadisme médical?

Taux de réponse : 90,0%



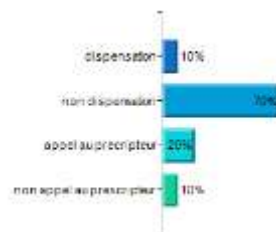
45. Si oui, quelle est votre attitude?

Taux de réponse : 90,0%



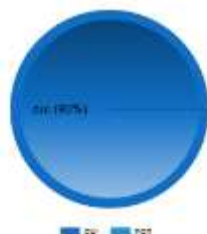
46. Réaction face à une demande d'avance du TSO

Taux de réponse : 90,0%



47. Songez-vous à développer une activité d'éducation thérapeutique

Taux de réponse : 90,0%



48. Si oui, y incluriez-vous la toxicomanie.

Taux de réponse : 90,0%



49. Pensez-vous que les TSO suffisent à prendre en charge l'usager de drogue?

Taux de réponse : 90,0%

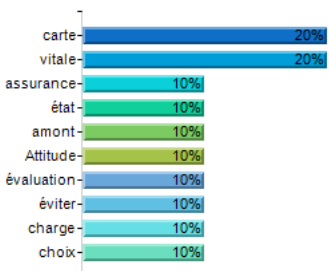


50. Pensez-vous que le pharmacien officinal a un rôle prépondérant dans la prise en charge de l'usager de drogue?

Taux de réponse : 90,0%



51. Avis-suggestions



Annexe 6 : Questionnaire patients



Questionnaire anonyme

à destination des patients usagers de drogues
sur leur prise en charge dans les pharmacies
de la communauté de commune du Lunévillois

A. Informations concernant le patient

Répondez aux questions suivantes...

1	Sexe	Féminin	Masculin		
2	Âge				
3	Âge de première consommation de drogue				
4	Circonstance de votre première consommation	Festive	Familiale	Déprime	Autres
5	Si autres, laquelle ?				
6	Âge de première prise du traitement substitutif aux opiacés -TSO-				
7	Produit consommé avant l'instauration du TSO	Héroïne	Cocaïne	Amphétamines	Autres
8	Fréquence de consommation avant cette instauration				
9	TSO instauré et dosage	Subutex®	Méthadone	Buprénorphine	Autres
10	Consommez-vous encore de la drogue sous TSO	Oui	Non		

11	Si oui, laquelle ?	Héroïne	Cocaïne	Amphétamines	Autres
12	Si oui, à quelle fréquence ?				
13	Détournez-vous votre TSO ?	Oui		Non	
14	Si oui, de quelle manière ?				

B. La relation patient-pharmacien officinal

Indiquez votre **niveau d'appréciation** des affirmations suivantes...

15	Fidélité envers son officine	Très bonne	Bonne	Mauvaise	Très mauvaise
16	Fréquence de délivrance du TSO à l'officine	Quotidien	Hebdomadaire	Bi-mensuelle	Mensuelle
17	Présentation à l'avance pour la dispensation du traitement	Oui		Non	
18	Réaction face à un refus d'avance du TSO	J'insiste	Je peux être menaçant	Je repars sans discussions	Je téléphone à mon médecin
19	Sentiment général sur votre relation avec le pharmacien	Très bonne	Bonne	Mauvaise	Très mauvaise
20	Avis — Commentaires libres				

C. Réduction des risques

Répondez aux questions suivantes...

21	Injection de substances -drogues, TSO,...-	Oui	Non
----	--	------------	------------

22	Utilisation systématique de matériel propre pour les injections	Oui	Non
----	---	------------	------------

23	Si non, conscience des risques encourus d'un tel usage ?	Oui	Non
----	--	------------	------------

24	Contraction d'une maladie (virale, bactérienne ou autre) suite à l'injection de drogue	Oui	Non
----	--	------------	------------

25	Si non, vous faites vous dépister ?	Oui	Non
----	-------------------------------------	------------	------------

26	Si oui, à quelle fréquence ?
----	------------------------------

27	Connaissance des salles de consommation à moindre risque	Oui	Non
----	--	------------	------------

28	Si oui, les fréquenteriez-vous ou les auriez-vous fréquentées ?	Oui	Non
----	---	------------	------------

29	Connaissance des facteurs de risque entraînant l'overdose	Oui	Non
----	---	------------	------------

30	Si oui, pouvez-vous m'en citer ?
----	----------------------------------

31	Connaissance des signes d'overdose	Oui	Non
----	------------------------------------	------------	------------

32	Si oui, pouvez-vous m'en citer ?
----	----------------------------------

33	Capacité à réagir face à l'overdose d'un tiers	Oui	Non
----	--	------------	------------

34	Avis — Commentaires libres
----	----------------------------

D. La gestion des risques face au « sniff »

Indiquez votre **niveau d'appréciation** des affirmations suivantes...

35	Consommation de substances par « sniff »	Oui	Non
36	Utilisation systématique de matériel propre pour le « sniff »	Oui	Non
37	Si non, conscience des risques encourus d'un tel usage ?	Oui	Non
38	Problèmes liés à ce mode de consommation	Oui	Non
39	Si oui, lesquels ?	Epistaxis	Ecoulement nasal Perforation de la cloison nasale Autres

E. Prise en charge du patient par le pharmacien d'officine

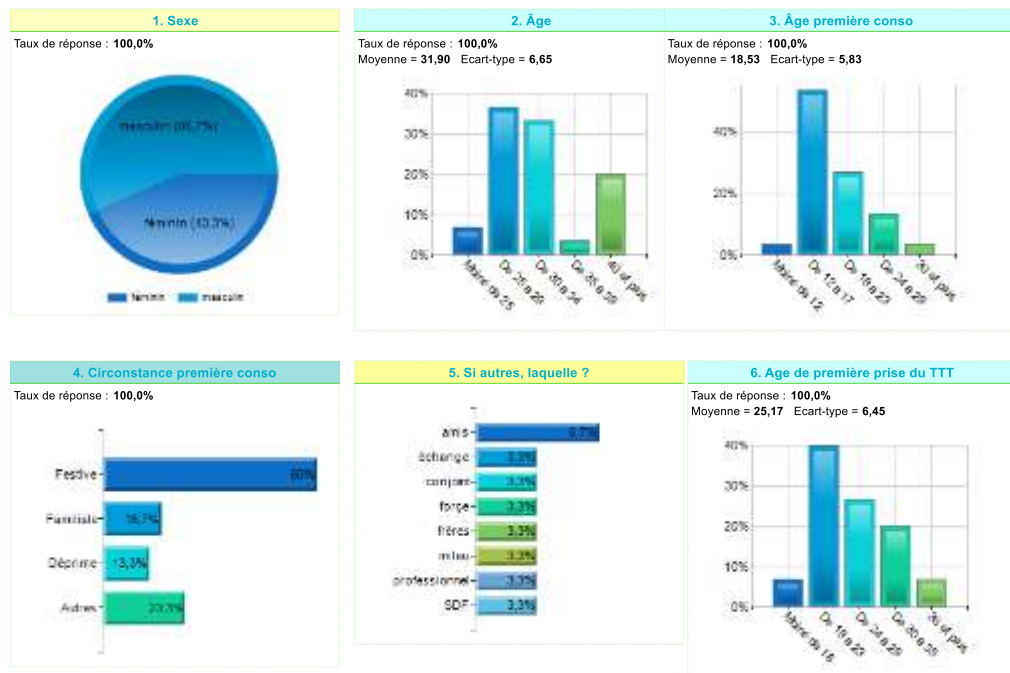
Répondez aux questions suivantes...

40	Nouvelles missions du pharmacien : l'éducation thérapeutique, un entretien permettant de faire le point sur votre traitement et vos besoins est envisageable à l'officine ; Cela vous intéresserait-il ?	Oui	Non		
41	Collaboration entre médecin et pharmacien pour une meilleure prise en charge globale	Très insuffisante	Insuffisante	Suffisante	Très suffisante
42	Membre d'une association ou autres structures vous aidant dans votre guérison	Oui	Non		
43	Si oui, des pharmaciens en font-il partie ?	Oui	Non		

Annexe 7 : Résultats patients

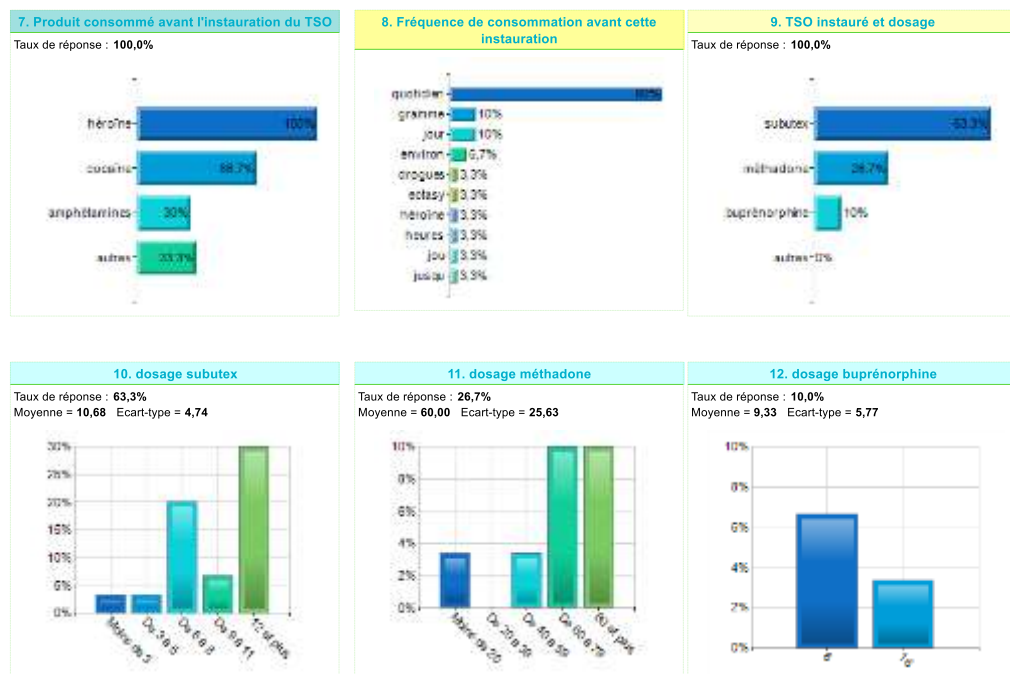
Usagers drogue SOUAD 1 / 8

Echantillon total
Nombre d'observations :30



Usagers drogue SOUAD 2 / 8

Echantillon total
Nombre d'observations :30



Usagers drogue SOUAD 3 / 8

Echantillon total
Nombre d'observations :30

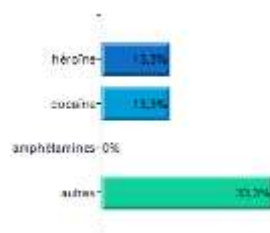
13. Consommez-vous encore de la drogue sous TSO

Taux de réponse : 96,7%

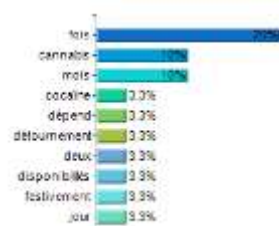


14. Si oui laquelle?

Taux de réponse : 36,7%



15. Si oui, à quelle fréquence?



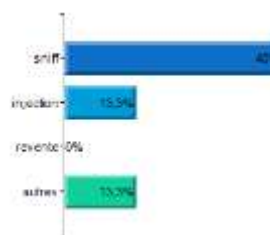
16. Détournez-vous votre TSO?

Taux de réponse : 100,0%



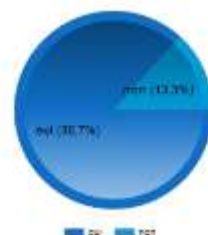
17. Si oui, de quelle manière?

Taux de réponse : 63,3%



18. Fidélité envers son officine

Taux de réponse : 100,0%

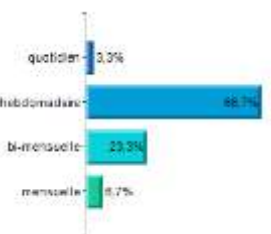


Usagers drogue SOUAD 4 / 8

Echantillon total
Nombre d'observations :30

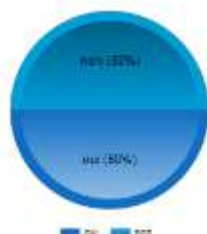
19. Fréquence de délivrance du TSO

Taux de réponse : 100,0%



20. Présentation à l'avance pour la dispensation du TTT

Taux de réponse : 100,0%



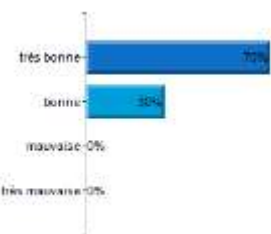
21. Réaction face à un refus d'avance du TSO

Taux de réponse : 80,0%



22. Sentiment général sur votre relation avec le pharmacien

Taux de réponse : 100,0%

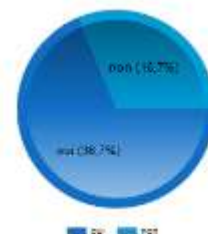


23. Avis/commentaires libres



24. Utilisation systématique de matériel propre pour les injections

Taux de réponse : 53,3%

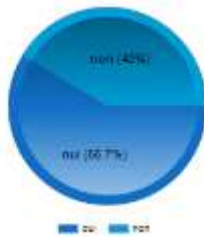


Usagers drogue SOUAD
5 / 8

Echantillon total
Nombre d'observations :30

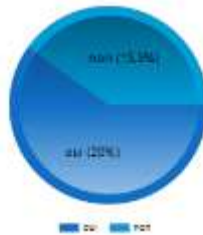
25. Injection de substances-drogues, TSO...

Taux de réponse : 96,7%



26. Si non, conscience des risques encourus d'un tel usage?

Taux de réponse : 33,3%



27. Contraction d'une maladie (virale, bactérienne ou autre) suite à l'injection de drogue

Taux de réponse : 83,3%

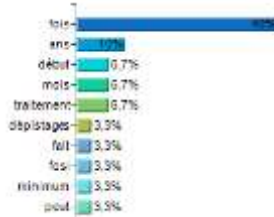


28. Si non, vous faites-vous dépister?

Taux de réponse : 96,7%

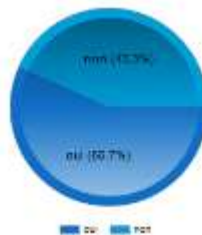


29. Si oui, à quelle fréquence?



30. Connaissance des salles de consommation à moindre risque

Taux de réponse : 100,0%

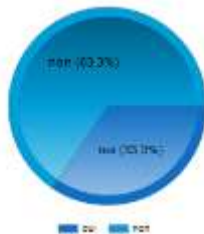


Usagers drogue SOUAD
6 / 8

Echantillon total
Nombre d'observations :30

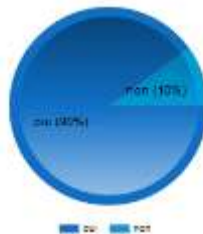
31. Si oui, les fréquenteriez-vous ou les auriez-vous fréquentées?

Taux de réponse : 96,7%



32. Connaissance des facteurs de risque entraînant l'overdose

Taux de réponse : 100,0%

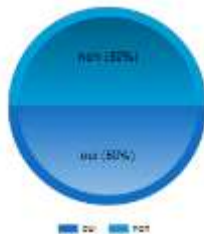


33. Si oui, pouvez-vous m'en citer?



34. Connaissance des signes d'overdose

Taux de réponse : 100,0%

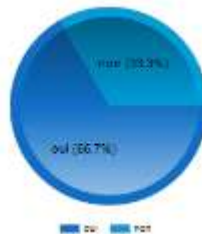


35. Si oui, pouvez-vous m'en citer?



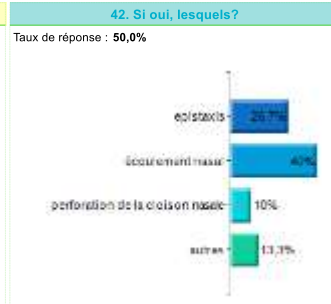
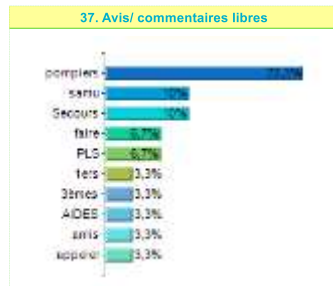
36. Capacité à réagir face à l'overdose d'un tiers

Taux de réponse : 100,0%



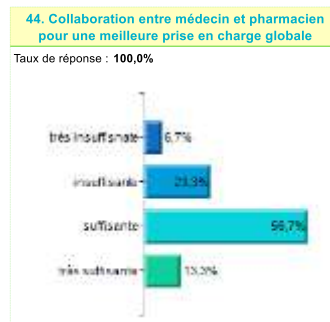
Usagers drogue SOUAD
7 / 8

Echantillon total
Nombre d'observations :30



Usagers drogue SOUAD
8 / 8

Echantillon total
Nombre d'observations :30



DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 21 OCTOBRE 2014

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : DALI SOUAD

Sujet : LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN
CHARGE ET DANS LA REDUCTION DES RISQUES
CHEZ L'USAGER DE DROGUESJury :Président : M. GIBAUD, Maître de Conférences
Directeur : M. DOERPER, Pharmacien
Co-directeur : M. FERRARI, Maître de Conférences
Juge: Mme GIBAJA, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 25.09.2014

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

M. S. GIBAUD

Dr Sébastien DOERPER

Dr Sébastien DOERPER
Pharmacien
CENTRE HOSPITALIER DE LUNEVILLE
N° RPPS : 10100247278

Vu,

Nancy, le 10 OCT. 2014

Vu et approuvé,
Nancy, le 26.09.2014Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

 p. G. Francine PAULUS
 FACULTE DE PHARMACIE

Le Président de l'Université de Lorraine,


 Université de Lorraine
 Pour le Président et par délégation
 Le Vice-président
 ★ Martial DELIGNON
 Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6706.

N° d'identification :

TITRE

LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE ET DANS LA RÉDUCTION DES RISQUES CHEZ L'USAGER DE DROGUES

Thèse soutenue le 21 Octobre 2014

Par DALI Souad

RESUME :

Depuis la fin des années 80, le pharmacien d'officine joue un rôle dans la prise en charge du patient usager de drogues. Néocodion® devient un produit de pseudo-substitution à partir de 1988, et il faudra attendre huit ans pour que les premiers traitements de substitution aux opiacés, buprénorphine haut dosage et méthadone, soient mis sur le marché. Avec ces autorisations de mise sur le marché, la prise en charge de l'usager de drogues à l'officine s'est développée avec une véritable politique de réduction des risques : diminution de la mortalité par overdose, amélioration de l'accès aux soins pour les usagers et réduction de la transmission de certaines maladies virales comme l'hépatite C ou le VIH.

Aujourd'hui l'usager de drogues bénéficie d'un choix de médicaments de substitution assez large. L'état des lieux effectué de l'accès aux différents TSO en France et dans ses différentes régions le prouve.

Grâce à une collaboration avec patients et pharmaciens, nous avons pu faire un constat plus précis sur la diffusion des TSO et la prise en charge de l'usager de drogues dans la communauté de commune du Lunévillois.

L'enquête menée sur le Lunévillois a permis de montrer que le nombre de patients sous TSO dans la commune est très supérieur à la moyenne nationale et que l'importance du phénomène nécessite la mise en place de certains outils pour mieux répondre à la politique de réduction des risques.

Pour cela des fiches conseils ont été mises en place dans le but d'aider le pharmacien d'officine à une meilleure prise en charge de l'usager de drogues au quotidien.

MOTS CLES : usager de drogues, substitution, buprénorphine, méthadone, opiacés.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Dr DOERPER Sébastien Praticien Hospitalier Pharmacien	Centre Hospitalier Lunéville Service de Pharmacie 6 rue Girardet 54300 LUNEVILLE	Expérimentale	X
		Bibliographique	☐
		Thème	6

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle