



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Défiance vis-à-vis de la Buprénorphine générique.
Étude quantitative transversale dans la métropole lilloise.

Présentée et soutenue publiquement le 18 Septembre 2014 à 14h
au Pôle Formation
Par Nourredine FERRAH

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER

Monsieur le Docteur Nassir MESSAADI

Monsieur le Docteur Pierre AUGUET MANCINI

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Nassir MESSAADI

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Liste des abréviations

ANITEA	Association Nationale des Intervenants en Toxicomanie et Addictologie
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BHD	Buprénorphine Haut Dosage
CCAARUD	Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de Risque pour Usagers de Drogues
CEIP	Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CPP	Comité de Protection des Personnes
CSST	Centre de Soins Spécialisé pour les Toxicomanes
CSAPA	Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
DCI	Dénomination Commune Internationale
GABA	Acide Gamma-Aminobutyrique
ILIAD	Indicateurs Locaux pour l'Information sur les Addictions
INSEE	Institut National de la Statistique et des Études Économiques
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OPEMA	Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire
OPPIDUM	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournées de leur Utilisation Médicamenteuse
MSO	Médicament de Substitution aux Opiacés
RAP	Réseau Addiction régional Poitou-Charentes
CMU	Couverture Maladie Universelle
TSO	Traitement de Substitution aux Opiacés
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des matières

Résumé.....	p1
1. Introduction.....	p2
2. Matériel et méthode.....	p11
2.1 Procédure de recherche bibliographique.....	p11
2.2 Type de l'étude.....	p11
2.3 Origine du projet.....	p11
2.4 Matériel et méthode.....	p12
2.4.1 Sélection des pharmacies.....	p12
2.4.2 Choix de l'officine pour la diffusion des questionnaires.....	p13
2.4.3 Dossier remis aux pharmaciens.....	p13
2.4.3.1 Convention de travail.....	p13
2.4.3.2 Registre pharmacien.....	p13
2.4.3.3 Avis d'information au patient.....	p14
2.4.3.4 Outils pour le respect de l'anonymat.....	p14
2.4.3.5 Questionnaire patient.....	p14
2.4.4 Rôle du pharmacien.....	p16
2.4.5 Critères d'inclusion des patients.....	p16
2.4.6 Suivi de l'enquête.....	p17
2.4.7 Clôture de l'enquête.....	p17
2.4.8 Traitement des données et analyse statistique.....	p18
3. Résultats.....	p19
3.1 Taux de participation.....	p19
3.2 Analyse descriptive globale de l'ensemble des patients.....	p19
3.2.1 Contexte social des patients.....	p19
3.2.2 Identification de la substitution.....	p20
3.2.3 Trafic illicite et consommations associées.....	p21

3.2.4 Rapport de l'usager à l'addiction.....	p21
3.2.5 Rapport de l'usager à la substitution.....	p22
3.3 Etude comparative des groupes "génériques" versus "subutex" analyse bivariée..	p24
3.3.1 Comparaison des profils.....	p24
3.3.2 Modalités de substitution.....	p25
3.3.3 Mésusage et consommations associées.....	p26
3.4 Etude comparative des groupes "génériques poursuivis" versus "Re-subutex".....	p26
3.4.1 Comparaison des profils.....	p27
3.4.2 Modalités de substitution.....	p27
3.4.3 Trafic et consommations associées.....	p28
3.4.4 Rapport de l'usager à la substitution.....	p28
3.4.5 Cas du mésusage.....	p29
3.4.6 Causes de défiance.....	p30
3.5 Analyse multivariée.....	p31
4. Discussion.....	p33
4.1 Choix du titre.....	p33
4.2 Forces et faiblesses de l'étude.....	p33
4.2.1 Forces de l'étude.....	p33
4.2.1.1 La méthodologie.....	p33
4.2.1.2 Les supports d'investigation.....	p34
4.2.1.2.1 La convention pharmacien.....	p34
4.2.1.2.2 Le registre pharmacien.....	p34
4.2.1.2.3 Le questionnaire patient.....	p34
4.2.1.3 Respect de l'anonymat.....	p35
4.2.1.4 Echantillon d'officines important.....	p35
4.2.1.5 Echantillon patient important.....	p35
4.2.1.6 Analyse statistique.....	p35
4.2.2 Limites et faiblesses de l'étude.....	p36
4.2.2.1 Limites de la méthode.....	p36
4.2.2.2 Limites des registres.....	p37
4.2.2.3 Limites du questionnaire.....	p37
4.2.2.4 Limites liées à l'échantillon de population.....	p38
4.2.2.5 Limites liées aux pharmacies.....	p38
4.2.2.5.1 Biais de sélection des officines.....	p38
4.2.2.5.2 Biais liés à l'officine elle-même.....	p39
4.2.2.5.3 Biais liés aux pharmaciens.....	p39

4.3 Ressentiment des pharmaciens concernant notre problématique.....	p40
4.4 Confrontation des principaux résultats aux données de la littérature.....	p41
4.4.1 Profil des patients.....	p41
4.4.2 Type de substitution.....	p42
4.4.3 Trafic et consommations associées	p42
4.4.4 Comparaison des usagers du générique versus princeps.....	p43
4.4.4.1 Posologies.....	p43
4.4.4.2 Consommations associées.....	p44
4.4.4.3 Mésusage.....	p44
4.4.4.4 Représentation de la substitution	p46
4.4.5 Critères de défiance.....	p47
4.4.5.1 Moindre efficacité du générique.....	p47
4.4.5.2 Moindre tolérance.....	p47
4.4.5.3 La galénique.....	p48
4.5 Perspectives.....	p49
5. Conclusion.....	p50
6. Références bibliographiques.....	p52
7. Annexes.....	p56

Résumé

- **Contexte**: Dans un contexte nécessaire de rationalisation des dépenses de santé, la diffusion des médicaments génériques constitue en France une option indispensable. Cependant, certaines molécules peinent à pénétrer le marché. C'est le cas de la Buprénorphine Haut Dosage (BHD) qui, avec ses 20% de taux de pénétration, représente la molécule la moins générique de toute la pharmacopée. **L'objectif de ce travail est de comprendre les raisons de cette défiance dans la métropole lilloise.**
- **Méthode**: Étude quantitative transversale réalisée auprès d'usagers au sein de 35 officines de la métropole lilloise.
- **Résultats**: Sur 276 questionnaires déposés, 171 ont été remplis. 71% des usagers prenaient du SUBUTEX® ; 25% le générique et seulement 4% sous SUBOXONE®. La posologie moyenne était de 8,506 mg; plus basse pour les patients sous générique (5,622 mg) que sous princeps (9,769 mg). Le mésusage était plus fréquent sous princeps. Une régression logistique mixte mettait en évidence, de manière significative, des déterminants en faveur de la poursuite du générique à savoir, une posologie faible ($p=0,009$); l'absence de Couverture Médicale Universelle (CMU) ($p=0,01$) et une faible ancienneté de substitution ($p=0,03$). Les raisons évoquées par les patients défiants sont l'efficacité moindre du générique (82%), une galénique moins pratique (82%) et une moins bonne tolérance (54%).
- **Conclusion**: Hormis les critères objectifs de défiance (efficacité, tolérance et galénique), cette étude soulève également un rapport différent à la substitution des usagers, avec un profil plus "adapté" chez les défiants et plus "conformiste" chez ceux sous générique d'après la classification de MERTON.
- **Mots clés**: SUBUTEX/ Buprénorphine/ génériques/ défiance/ représentation.

I. Introduction

Selon les données du dernier rapport de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) de 2013, on estime en France à 145 000 le nombre de personnes dépendantes aux opiacés (1).

Bien que ce chiffre puisse paraître faible en comparaison avec celui, par exemple, des dépendants au cannabis (550 000), la forte morbi-mortalité associée à la dépendance aux opiacés constitue un enjeu de santé publique (2).

En effet, parmi les risques liés à cette dépendance, on retrouve essentiellement:

- Les décès par surdose (overdose)
- Le risque infectieux résultant principalement du mode d'administration parmi lesquels on retrouve l'injection (60% des cas), le sniff (42% des cas) et la "chasse aux dragons" correspondant à l'absorption de vapeurs d'héroïne par voie pulmonaire (28% des cas).
 - Infections locales: abcès, lymphangite lors d'injections, staphylococcie cutanée lors du sniff.
 - Infections générales: infection par le virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), hépatite B et C, endocardites, septicémies.
- Les complications psychiatriques liées à l'usage chronique d'opiacés avec, au premier rang desquels, les épisodes dépressifs et les tentatives de suicide.
- Les répercussions légales, judiciaires et sociales (accidents de la voie publique sous l'emprise de drogues, activités illicites dans le but de se procurer des toxiques...) (2).

C'est dans ce contexte que les pouvoirs publics ont donc mis en place une politique de réduction des risques incluant plusieurs options thérapeutiques et de soutien aux personnes dépendantes aux opiacés parmi lesquelles, les traitements de substitution aux opiacés (T.S.O). Cette politique consiste à prescrire des médicaments à base de dérivés morphiniques pour compenser les effets de manque lors de l'arrêt de la consommation d'héroïne.

Ces traitements s'insèrent dans une prise en charge globale, médicale, psychologique et sociale (1).

Malgré un démarrage très polémique en France où le sevrage a longtemps été considéré comme la seule option thérapeutique, la substitution aux opiacés s'est rapidement développée à partir de 1995 (1).

L'arrivée de ces traitements a révolutionné la prise en charge de ces patients, permettant une diminution d'environ 80% de la mortalité par surdose ainsi qu'une nette régression du nombre de transmission du VIH et des hépatites. Selon une vaste étude de 2004, on estime à 3500 le nombre de vies sauvées par les T.S.O (3).

C'est l'identification des mécanismes neurobiologiques impliqués dans les processus addictifs qui a permis la découverte de ces traitements. Ces processus se caractérisent par l'activation de circuits de la récompense du cerveau impliquant le système dopaminergique mésolimbique ainsi que le système opioïde endogène (4).

Les opiacés augmentent la libération de dopamine dans le système limbique par l'activation des récepteurs Mu et Delta dans le noyau accumbens et par l'inhibition de l'activité GABA-ergique induite par les récepteurs Mu au niveau de l'aire tegmentale ventrale.

Ainsi, les agonistes des récepteurs Mu (morphine, TSO, héroïne) ont une forte efficacité pour induire les effets renforçants et sont également responsables du développement de la tolérance et de la dépendance physique aux opiacés. En revanche, les antagonistes des récepteurs Mu (Naloxone) induisent des effets dysphoriques et aversifs (4).

Les récepteurs delta entraînent également des effets renforçants mais avec une puissance cent fois plus faible que les récepteurs Mu et semblent jouer un rôle de modulation de la réponse.

Enfin, les récepteurs kappa jouent un rôle opposé aux deux précédents et augmentent le seuil de renforcement d'autostimulation intracérébrale (4).

La Buprénorphine Haut Dosage (BHD), agoniste partiel des récepteurs morphiniques Mu et antagoniste des récepteurs kappa et delta est, avec la méthadone (agoniste pur des récepteurs mu), l'une des deux molécules validées pour le traitement substitutif oral de la dépendance aux opiacés (5).

Malgré une mise sur le marché plus tardive que la méthadone (1995), la BHD (1996) a connu une diffusion beaucoup plus importante avec actuellement 104 904 patients traités (soit 3 850 000 boîtes vendues en 2008) contre 45 442 pour la Méthadone (1).

Ceci s'explique notamment par le fait que la méthadone ne peut être initiée que par des médecins exerçant en Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) en Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de Risque pour Usagers de Drogues (CAARRUD) ou à l'hôpital, et le relais ne peut être assuré par un médecin de ville qu'après stabilisation complète.

En revanche, la BHD, en raison de son inscription en liste I, peut être prescrite par tout médecin soumis au respect des règles de prescription et de délivrance des stupéfiants (6):

- prescription sur ordonnance sécurisée,
- rédaction de posologie en toutes lettres,
- mention sur l'ordonnance du nom du pharmacien ou de la pharmacie,
- durée maximale de prescription de 28 jours par fraction de 7 jours,
- chevauchement interdit sauf mention expresse de la part du prescripteur,
- conservation de l'ordonnance pendant 3 ans.

Ainsi, la France se distingue au niveau international par le fait que 98% des prescripteurs de BHD sont des généralistes qui prennent des risques moindres dans la manipulation de cette molécule, compte tenu de son effet agoniste partiel sur les récepteurs mu empêchant le risque de dépression respiratoire en cas de surdosage (7).

La BHD ne provoque pas d'effet euphorisant ni de sensations de flash et produirait essentiellement une sensation de bien-être. Les effets indésirables rapportés par les patients sont des troubles généraux (sueur, asthénie), neurologiques (céphalées) et cardio-vasculaires (hypotension orthostatique) (8).

Concernant les interactions médicamenteuses, il est important de noter celles avec l'alcool et les benzodiazépines qui peuvent majorer l'effet sédatif et, à forte posologie, entraîner une surdose mortelle (9).

La BHD se présente sous forme de comprimés sublinguaux de 0,4; 2 et 8 mg et depuis 2008 sous forme d'1; 4 et 6 mg.

Les doses journalières recommandées sont de 8 à 10 mg et maximum 16 mg.

La BHD est absorbée en huit minutes avec un pic plasmatique à 90 minutes et une demi-vie courte de l'ordre de 2 à 5 heures. Compte tenu de sa forte fixation au récepteur mu et de sa faible dissociation, l'effet pharmacologique s'étend à plus de 24 heures.

Le principal inconvénient de ce traitement réside dans le mésusage des patients qui s'administrent la BHD par voie intraveineuse pour augmenter les sensations subjectives de "drug liking", avec des complications infectieuses induites parfois graves (dissémination de VIH, hépatite B, hépatite C, abcès, endocardite) (8). Elle serait injectée par 11% des personnes sous protocole médical et 54% hors prescription (10).

Le mésusage par voie nasale est moins fréquent (2% des personnes sous protocole) (11). La voie sublinguale (permettant une biodisponibilité de l'ordre de 35 à 55%) est justifiée par le fait que la prise par voie orale entraîne un premier passage hépatique important qui l'inactive (12).

C'est dans ces conditions que, depuis 2012, on retrouve une nouvelle spécialité: la SUBOXONE® correspondant à une association de Buprénorphine et de Naloxone (antagoniste du récepteur mu) qui, en cas de mésusage, limite la fixation de BHD sur les récepteurs mu (4). 2000 patients étaient traités par Suboxone® en 2012 (8).

Les laboratoires SCHERING-PLOUGH sont les détenteurs depuis 1996 du brevet de mise sur le marché de la BHD sous l'appellation commerciale SUBUTEX® et disposaient ainsi de l'exclusivité commerciale pour une durée de 10 ans (13).

C'est en 2006 que les droits de propriété ont pris fin, permettant ainsi aux autres laboratoires de "copier" la molécule.

La France est le premier pays à avoir commercialisé les génériques de la BHD, en 2006 avec BHD ARROW®, puis BHD MYLAN® en 2007 et enfin BHD SANDOZ®, TEVA® et BIOGARAN® en 2010. (13)

Ces génériques ont été instaurés pour faire face à l'importance des dépenses de santé, aux difficultés à les réguler et afin de réduire la part des coûts des médicaments (la France étant le premier consommateur en Europe de médicaments) (13).

Les premiers génériques ont été commercialisés en France en 1995, leur prix est généralement inférieur au princeps (30% moins cher). Ils possèdent, par ailleurs, la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec le princeps est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées selon le Code de Santé Publique (14).

En revanche, ce qui distingue le princeps du générique, c'est l'excipient, substance neutre visant à faciliter la prise du médicament, sa conservation et son absorption; mais aussi, la présentation galénique qui peut différer (exemple: sécabilité, couleur, taille) (15).

Le réel essor des génériques a eu lieu à partir de 1999 suite à la mise en place par la Sécurité Sociale de mesures incitatives avec, notamment, la création d'un droit de substitution par le pharmacien d'officine (contre rémunération). Ce droit a été renforcé par l'engagement des médecins en Juin 2002 en privilégiant la Dénomination Commune Internationale (D.C.I) lors des prescriptions médicamenteuses.

En 2006, mise en place du "tiers-payant contre générique". Seuls les assurés acceptant les médicaments génériques sont dispensés de l'avance de frais (15).

Enfin, à partir de 2008, les objectifs de prescription sont inscrits dans la loi de financement de la sécurité sociale.

Afin de connaître la part de diffusion des génériques par rapport au princeps, l'Assurance Maladie suit leur évolution sous la forme d'un taux de pénétration qui correspond au rapport entre la population qui a effectivement utilisé le traitement et celle ayant été ciblée initialement (14).

En France, ce taux n'a cessé d'augmenter, passant de 14% en 1999 à 25% en 2005 et à plus de 82% en 2012 (16). Grâce aux génériques, l'économie réalisée par la Sécurité Sociale entre 2002 et 2012 a été estimée à 10,5 milliards d'euros (17).

Alors que les français accordent globalement leur confiance aux génériques, on constate qu'il existe une défiance à l'encontre de la BHD avec un taux de pénétration de l'ordre de 20% en 2012 faisant de cette molécule celle qui est la moins génériquée, et de loin, de toute la pharmacopée (18).

Le coût annuel de remboursement du SUBUTEX® pour la Sécurité Sociale est de 74,6 millions d'euros. L'impact financier pour le système d'assurance maladie d'une faible substitution du générique peut engendrer un dommage grave à l'économie et au consommateur (19).

Pourtant, cette défiance repose essentiellement sur des préjugés.

En effet, l'étude du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), dont le contenu n'est pas public, montre une stricte similitude de bioéquivalence et de biodisponibilité entre la forme princeps et son générique.

Une des pistes retenue par les laboratoires fabriquant les génériques est celle d'une entrave à la concurrence par les laboratoires SCHERING-PLOUGH qui ont adopté un plan en 2005 visant à retarder, "décourager" l'entrée des génériques sur le marché en proposant des programmes de fidélisation à l'attention des pharmaciens.

Cela justifie la saisine de l'autorité de la concurrence par les laboratoires ARROW® aboutissant en Décembre 2013, à une amende de 15,3 millions d'euros à l'encontre des laboratoires SCHERING-PLOUGH (20).

Le versant pharmaceutique ne peut justifier à lui seul une telle défiance, car ces mesures "incitatives" des laboratoires étaient surtout effectives en amont et lors du lancement du générique, sans pour autant perdurer.

L'étude de BENEYTOUT réalisée en 2012 à Poitiers, précurseur de mon travail de recherche, s'est penchée sur une probable origine médicale de cette défiance. Cette étude démontre que, bien qu'il soit prescripteur, le médecin n'est pas l'unique décisionnaire du choix final de la forme princeps ou générique de la BHD.

En effet, le patient impose aux médecins et aux pharmaciens le choix du princeps de manière convaincante, de sorte à ce qu'aucun professionnel ne puisse s'y opposer (21).

L'arrêté du 7 Novembre 2013 du Code de sécurité sociale stipule que la buprénorphine n'est pas soumise aux objectifs de délivrance nationale des médicaments génériques. Le patient a donc le choix entre forme princeps et générique (22).

La responsabilité de cette si faible proportion du générique du subutex semble incomber au patient.

- **L'objectif principal de ce travail de recherche est donc de comprendre les raisons d'une telle défiance des usagers vis-à-vis du générique de la BHD.**
- **L'objectif secondaire sera, éventuellement, de dresser les caractéristiques de ces patients défiants afin d'améliorer leur prise en charge en amont.**

L'ensemble des études réalisées jusqu'à présent s'intéressait surtout à l'avis des professionnels de santé et peu à celui des usagers. C'est en cela qu'un travail d'envergure nationale (10 centres d'analyse en France) a été initié par l'équipe du docteur Philippe Binder du Réseau Addictologie Poitou-Charentes (RAP).

Mon travail de recherche vise à mettre en évidence les résultats pour le département du Nord, qui fait l'objet de toutes les attentions sur le plan addictologique.

Ceci résulte de sa situation géographique (limitrophe avec la Belgique et la Hollande), sa démographie importante (département le plus peuplé de France), son taux de chômage très élevé (13,3%) (23) et surtout, il s'agit du 2ème département de France consommant le plus de subutex (193 227 boîtes écoulées en 2010) avec un taux de croissance des ventes dans cette même année évalué à 2,1% (24).

Par ailleurs le plus alarmant, est qu'il se place au premier rang national du nombre de décès par surdose avec 29 cas pour la seule année 2010 et au même rang pour les interpellations pour usage d'héroïne (1207 en 2010) (24).

Pour des raisons de faisabilité, l'étude a été circonscrite à la métropole lilloise qui, avec ses 1 112 470 habitants, représente le noyau urbain majeur de ce département (25).

2. Matériel et méthode

2.1 Procédure de recherche bibliographique

Le premier élément bibliographique était une thèse présentée et soutenue publiquement en 2013 à Poitiers par M.Muscat. Ce travail, précurseur au mien, évaluait la faisabilité de cette étude et contenait un support bibliographique très riche.

Puis, les recherches se sont poursuivies via le moteur de recherche Google, en utilisant les mots-clés suivants: *subutex, buprénorphine, générique, addiction, défiance, thèse médecine, mésusage, neurobiologie, addiction.*

L'utilisation du Service Commun de Documentation de la faculté à l'adresse suivante: <http://scd.univ-lille2.fr/>, a permis un accès élargi à PubMed, Cismef, EMC, Science Direct et Google Scholar.

2.2 Type de l'étude

Il s'agissait d'une étude quantitative, transversale, épidémiologique, observationnelle réalisée entre le 04 Avril et le 23 Mai 2014 dans la métropole lilloise.

L'objectif était de comprendre pourquoi les usagers de la BHD préfèrent la forme princeps au générique, et aussi de dresser les caractéristiques des patients défiants.

2.3 Origine du projet

Ce projet s'intègre dans une démarche de santé publique et est inclus dans une étude d'envergure nationale, multicentrique, initiée par l'équipe du docteur Philippe Binder du RAP, débutée en Février 2014 et qui comprend onze sites d'analyse en France (Poitiers, Limoges, Bordeaux, Reims, Nice, Tours, Besançon, Dijon, Rennes, Paris et Lille).

Je bénéficiais ainsi d'un important soutien logistique pour la réalisation de celle-ci. Ce projet de recherche avait reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) OUEST III. Une convention, signée au préalable, m'engageant à remplir au moins une centaine de questionnaires, me liait avec le RAP.

2.4 Matériel et méthode

Le but principal était d'interroger les usagers de BHD sur les raisons de cette défiance et également de dresser leurs caractéristiques. Cela, par l'intermédiaire du remplissage de questionnaires (en respectant les règles d'anonymat) au comptoir de l'officine durant la préparation de leur traitement par le pharmacien.

Le choix du remplissage au comptoir découlait de l'étude de faisabilité. En effet, celle-ci démontrait que la majorité des patients emportant leur questionnaire au domicile, ne le retournait pas.

2.4.1 Sélection des pharmacies

Le premier travail était de trouver des pharmacies susceptibles de participer à l'étude. Pour cela, un courrier postal, informatif de l'étude, était envoyé à l'ensemble des pharmacies de la métropole lilloise. (cf. **ANNEXE 1**).

Je contactais par téléphone, 72 heures plus tard, chacune des pharmacies afin de mesurer l'intérêt pour ce projet et, par la même occasion, confirmer l'existence de patients sous BHD au sein de leur clientèle. À ce stade, je constatais déjà une évidente réticence des pharmaciens à l'égard des patients substitués.

Une semaine après l'envoi postal, je me rendais en officine pour présenter, via Powerpoint, le contexte de l'étude, son impact et ses objectifs.

Le réseau RAP prévoyait un minimum de 15 pharmacies par site d'étude, et au final, 35 ont accepté d'y participer dans le Nord (principalement dans les villes de Tourcoing, Roubaix, Lille, Wattrelos et Hem).

2.4.2 Choix de l'officine pour la diffusion des questionnaires

Ce choix résidait dans le souhait d'obtenir le plus grand échantillon possible (pour une plus grande puissance). Les pharmaciens sont les professionnels de santé qui côtoient le plus les usagers de la BHD (4 à 5 fois plus souvent que les médecins traitants) (8). De plus, plusieurs études ont montré une moindre participation des médecins à la diffusion d'enquêtes (8), souvent par manque de temps.

2.4.3 Dossier remis aux pharmaciens

Chaque pharmacie se voyait remettre un dossier avec différents documents, détaillés ci-dessous.

2.4.3.1 Une convention de travail (ANNEXE 2)

Chaque pharmacie devait la remplir et la signer afin d'officialiser leur engagement pour cette étude ainsi que les modalités de réalisation.

2.4.3.2 Le registre pharmacien (ANNEXE 3)

- Une feuille unique dans chaque dossier qui permettait aux pharmaciens de reprendre l'identification de chaque patient par un numéro, son sexe, sa substitution, une éventuelle co-prescription de psychotropes, le médecin qui l'adressait, s'il s'agissait

d'une première délivrance et si le patient acceptait ou non de remplir le questionnaire ou alors si le questionnaire n'était pas remis pour des raisons particulières.

Ce document était donc un récapitulatif, sur une même feuille, permettant de "ficher" les patients. Son utilité était également de vérifier l'exactitude des réponses apportées par l'usager.

2.4.3.3 Avis d'information au patient (ANNEXE 4)

Ce document était à remettre à chaque patient et visait à les informer de cette étude en leur rappelant l'anonymat. Cette étape était imposée par le CPP (cf. **ANNEXE 5**).

2.4.3.4 Outils pour le respect de l'anonymat

Les questionnaires étaient anonymes (chaque patient était représenté par un numéro reporté par le pharmacien sur son registre).

Le dossier remis aux pharmaciens comprenait également des enveloppes vierges (pour chaque questionnaire) scellées par le patient lui-même après remplissage. Celui-ci la remettait au pharmacien qui l'introduisait ensuite dans une enveloppe kraft servant de collecte.

Ces dispositions ont été instaurées en prenant en compte la crainte de "flicage" de la part des usagers et étaient surtout imposées par le CPP.

2.4.3.5 Le questionnaire patient (ANNEXE 6)

Il s'agissait d'un questionnaire composé de 36 questions dont 34 à réponses fermées (2 à 4 propositions par ligne) et 2 à réponses ouvertes. Il y avait une seule case à cocher par ligne. Ce mode de réponse était choisi, car il serait, d'après la littérature, celui limitant au maximum les biais (pour la personne remplissant le questionnaire et celle analysant les données) (8).

Le questionnaire se présentait sous la forme:

- d'une feuille A4.

- **au recto:** l'intitulé de l'étude, le numéro du patient, le numéro de la pharmacie (colligé par le pharmacien sur son registre au moment où il délivrait le questionnaire), un encadré rappelant le respect de l'anonymat ainsi que des précisions à l'attention du patient afin de bien différencier Buprénorphine, Subutex® et Suboxone®.

- **au verso:** 36 questions que l'on peut classer en 5 items principaux:

1 → Q1 à 4: contexte social du patient.

2 → Q5 à 8: identification du traitement substitutif.

3 → Q9 à 13: description des consommations associées.

4 → Q14 à 24: rapport de l'utilisateur à l'addiction.

5 → Q25 à 36: rapport de l'utilisateur à la substitution et étude de la défiance.

Ce questionnaire, élaboré à Poitiers, s'est construit sur la hiérarchisation des principaux résultats d'études préexistantes de sorte que chaque item puisse être justifié par des données de la littérature (8).

La contrainte "temps" étant une des principales préoccupations des usagers, la conception de ce questionnaire a été faite de sorte à ce que le patient ne passe pas plus de cinq minutes à le remplir. C'est pour cette raison que celui utilisé pour l'étude de faisabilité qui comprenait 70 questions, a été rapporté à 36 dans la nôtre.

En comparaison avec celui de l'étude de faisabilité, ce questionnaire était ainsi plus court mais aussi beaucoup moins orienté. En effet, pour plus d'objectivité, les questions étaient beaucoup plus générales, évitant ainsi, par exemple, de détailler les effets indésirables du générique ou autres éléments susceptibles d'orienter le patient.

2.4.4 Rôle du pharmacien

Son rôle consistait, durant toute la durée prévue de l'étude, à proposer à chaque patient se présentant muni d'une prescription de Subutex®, de Buprénorphine ou de Suboxone®, un questionnaire en lui présentant rapidement l'étude ainsi que son intérêt, et en insistant sur l'anonymat et sur la courte durée liée au remplissage.

Aucune sélection n'était autorisée.

Après avoir proposé le questionnaire, chaque pharmacien remplissait son registre en vérifiant que le numéro patient était identique à celui du questionnaire. Si le patient le refusait, la ligne correspondant au niveau du registre devait tout de même être complétée. De même, si le questionnaire n'était pas remis au patient pour une raison ou pour une autre (patient analphabète, agressif, trop de clientèle en officine...) la ligne devait être également complétée. Enfin, le pharmacien pouvait éventuellement, apporter un soutien lors du remplissage uniquement si le patient en manifeste le besoin.

Enfin, le pharmacien récupérait l'enveloppe scellée contenant le questionnaire rempli et l'insérait ostensiblement devant le patient dans une enveloppe kraft prévue pour la collecte (il s'assurait qu'un même patient ne répondait pas deux fois au questionnaire).

2.4.5 Critères d'inclusion pour les patients

Ont donc été inclus, dans cette étude, tous les patients:

- se présentant dans une des 35 officines participantes;
- pour la délivrance d'une spécialité pharmaceutique contenant de la BHD (Subutex®, Suboxone® ou génériques);
- et présentant l'ordonnance correspondante en cours de validité respectant le cadre réglementaire de prescription et de délivrance.

Suite aux recommandations de l'étude de faisabilité, la durée d'inclusion des patients était de 35 jours .

Il n'y avait aucun critère d'exclusion.

Lors du remplissage de la convention, les pharmaciens estimaient un nombre de patients susceptibles de remplir un questionnaire, et, en fonction de cette estimation, le nombre de documents nécessaires leur était remis.

Ainsi, sur l'ensemble des 35 pharmacies, 276 questionnaires étaient déposés.

2.4.6 Suivi de l'enquête

Mes coordonnées téléphoniques figuraient dans chaque dossier d'étude; les pharmaciens pouvaient ainsi me joindre en cas de questionnements ou de difficultés.

Par ailleurs, tous les dix jours, je les relançais par téléphone et m'assurais de la continuité de l'étude; et constatais déjà à ce stade beaucoup de difficultés à recruter des patients.

Au terme de l'étude, je me rendais en officine pour récupérer l'ensemble des documents.

2.4.7 Clôture de l'enquête

Une fois l'ensemble des documents récupérés, j'envoyais une copie de tous les exemplaires à l'équipe RAP (contribution à l'étude nationale) qui me renvoyait un masque de données pour saisir l'ensemble des réponses sous forme de tableau Excel.

2.4.8 Traitement des données et analyse statistique

Je remettais les tableaux Excel au laboratoire de biostatistiques de Lille pour l'exploitation des données. Le logiciel EPI DATA était utilisé pour l'analyse descriptive des données ainsi que pour des analyses bivariée.

Puis, des régressions logistiques mixtes étaient réalisées dans le cadre d'une analyse multivariée.

Afin de vérifier si une différence de pourcentage est statistiquement significative entre deux données (c'est-à-dire si l'on peut généraliser ce qui est observé sur cet échantillon à la population globale), un test du chi² était effectué.

Les comparaisons des doses quotidiennes de Buprénorphine (comparaison des moyennes) entre princeps et génériques étaient réalisées par un test non paramétrique de Student.

Un test de Fisher exact était également utilisé pour l'analyse de contingence que nous détaillerons plus bas.

3. Résultats

3.1 Taux de participation

Sur les 157 pharmacies démarchées dans la métropole lilloise, 35 acceptaient de mener l'étude au sein de leur officine. Les autres justifiaient leur refus par le manque de temps ou l'absence de patients substitués parmi leur patientèle.

Deux cent soixante seize questionnaires étaient déposés au sein de ces 35 officines en début d'enquête.

En fin d'étude, 171 questionnaires étaient remplis, soit un taux de remplissage de **62%**.

Vingt-cinq (9%) questionnaires étaient refusés directement par les patients.

Enfin, les 80 questionnaires restants n'ont pas été proposés par les pharmaciens, qualifiant, pour certains, l'étude de "chronophage" pour les patients.

D'autres évoquent la surcharge de travail en officine et certains omettaient tout simplement de proposer les questionnaires.

Les analyses se sont donc portées sur les données des 171 questionnaires remplis.

3.2 Analyse descriptive globale de l'ensemble des patients

3.2.1 Contexte social des patients

Sur les 171 patients, 144 (84%) étaient des hommes et 27 (16%) des femmes.

Les âges s'étalaient de 24 à 54 ans avec une médiane à 42 ans.

Cent soixante et un (95%) patients étaient adressés par leur généraliste.

Seuls 8 patients provenaient d'une institution. Huit (5%) patients venaient pour une première délivrance alors que le reste venait pour un renouvellement de substitution.

Cent vingt (71%) patients étaient couverts par la C.M.U.

Concernant leurs ressources, elles proviennent majoritairement du Revenu de Solidarité Active (RSA), d'une pension ou d'une allocation.

Celles-ci sont représentées dans le tableau ci-dessous:

Ressources patients:

	Effectif	Pourcentage	IC à 95%
secours/amis/famille	1	1	[0.02-3.5]
revenu non déclaré	5	3	[1.18-7.66]
RMI/pension/allocation	103	66	[57.56-72.88]
emploi	48	31	[23.61-38.5]
Total.valides	157	100	-
Manquante	14	-	-

3.2.2 Identification de la substitution

Cent vingt deux (71%) patients étaient traités par SUBUTEX®.

Et 42 (25%) patients prenaient le générique.

Enfin, la SUBOXONE était prise par 7 (4%) patients.

La prise de substitution était supérieure à un an pour 150 (88%) patients alors qu'elle était inférieure à un mois pour six (4%) patients.

Un quart des patients prenaient leur substitution en plusieurs prises alors que 125 (75%) patients optaient pour la prise unique (IC à 95% [67,44-81,09]).

La posologie moyenne était de 8,506 mg, avec un minimum à 0,4 mg et une posologie maximale à 32 mg.

3.2.3 Trafic illicite et consommations associées

Cent soixante (95%) patients précisait ne pas participer au trafic illicite.

Un patient notait y avoir participé plus de trois fois au cours du dernier mois.

Concernant les consommations associées, on retrouve en première position l'alcool (consommé par 56% des patients).

Ensuite, arrive le cannabis consommé par 48% des patients dont 18% en ont fait l'usage plus de 3 fois sur le dernier mois.

Concernant l'héroïne, 133 (79%) patients prétendaient ne pas en consommer du tout et 11 patients (7%) déclaraient en avoir pris au moins trois fois au cours du dernier mois.

Enfin, 79 (55%) patients prenaient un psychotrope avec une majorité sous benzodiazépine (n=59). Ces psychotropes sont majoritairement pris tous les jours.

3.2.4 Rapport de l'usager à l'addiction

Cent vingt-trois usagers (74%) estimaient ne pas avoir majoré la fréquence de leur comportement addict.

Ils étaient 118 (71%) à ne pas penser que l'addiction avait un impact sur leur vie professionnelle.

Pour 108 (64%) sondés, l'addiction n'a pas, non plus, d'impact socio relationnel.

Cent trois (62%) patients toléraient bien leur addiction et pensaient qu'elle n'avait aucun impact psychosomatique.

Ils étaient 99 (61%) à ressentir la sensation de danger liée à l'addiction.

Ils étaient également 123 (72%) à avoir essayé de diminuer leur posologie de substitution voire même l'arrêter sans y parvenir.

Cent vingt-trois (74%) patients précisait ne pas ressentir de **sensation de CRAVING**, ce qui peut être rapporté au fait que leur traitement leur était adapté.

En revanche, concernant le sevrage physique, 103 (61%) le décrivaient en cas d'arrêt de leur substitution.

Enfin, concernant la notion de tolérance, on ne la retrouvait pas chez 127 (75%) patients.

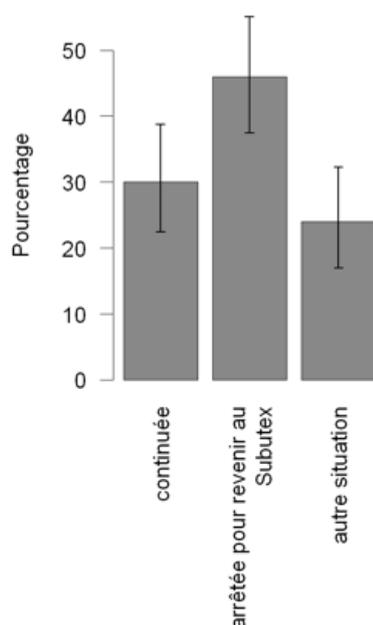
3.2.5 Rapport des usagers à la substitution

Cent cinquante quatre (91%) interrogés ont pris au moins une fois du Subutex® et 138 (82%) en avaient déjà pris plus de trois mois.

Concernant le générique, ils étaient 67 (40%) à ne jamais en avoir pris et 53 (31%) à en avoir pris plus de trois mois.

Chez les patients qui avaient pris le générique, ils étaient 39 (30%) à l'avoir continué alors que 60 (46%) sont revenus au princeps. 24% déclaraient être dans une autre situation; comme représenté sur les illustrations suivantes:

Poursuite de la Buprénorphine

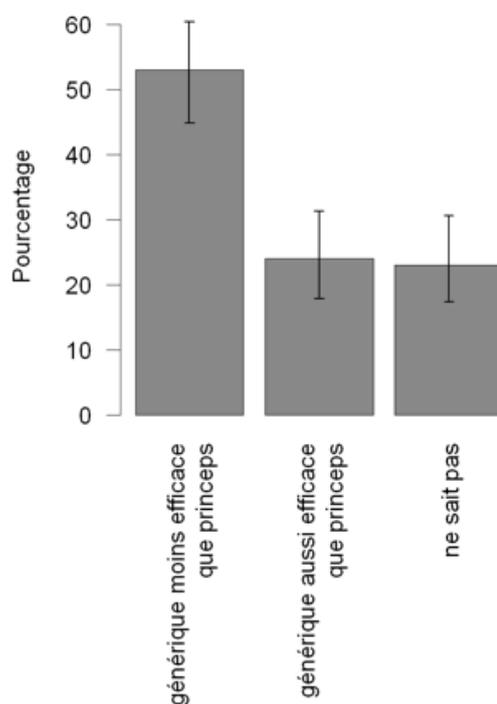


	Effectif	Pourcentage	IC à 95 %
continuée	39	30	[22.44-38.76]
arrêtée pour revenir au Subutex	60	46	[37.45-55.09]
autre situation	31	24	[17-32.27]
Total.valides	130	100	-
Manquante	41	-	-

Concernant les mésusages: Dix (6%) usagers précisait avoir sniffé leur traitement au cours du dernier mois et 126 affirmaient ne pas avoir eu recours à ce type de pratique. Concernant l'injection, 151 (90%) patients n'ont pas pratiqué.

Ils étaient 136 (80%) usagers à ne pas savoir si le générique était moins "facile" à mésuser comme le pensaient 29 (17%) interrogés.

- Quarante-huit (53%) patients percevaient le générique de la BHD comme moins efficace par rapport au princeps :



- Ils étaient 71 (42%) patients à penser que le générique provoquait des troubles physiques (nausées, insomnies, crampes, sueurs) et 38 (22%) à penser que ce n'était pas le cas.

Les autres ne savaient pas.

- La galénique était également critiquée avec 86 (50%) patients qui pensaient que le générique était moins pratique qu'il fondait moins bien sous la langue, et était moins

facile à couper. Trente sept (22%) patients le trouvaient aussi pratique.

3.3 Étude comparative des groupes "générique" VS "Subutex®"

Nous avons, ici, pu analyser séparément puis comparer le profil des patients prenant actuellement le générique ("groupe générique" n=42) au "Subutex®" (n=129). Pour des raisons de faisabilité, dans le cadre d'une analyse statistique bivariée, les patients sous Suboxone® (n=7) étaient intégrés au groupe "non générique" (Subutex®).

3.3.1 Comparaison des profils

On observait de manière significative une prédominance masculine chez les patients sous Subutex® (78,47% d'hommes, $p=0,0333$) alors que 40,74% des femmes prenaient le générique.

Concernant l'âge, les médianes étaient proches dans les deux groupes, respectivement 41,5 et 42 ans pour le groupe "générique" et les autres ($p=0,106$).

On remarquait de manière non significative ($p=0,403$) que 76,4% des patients qui ne prenaient pas le générique étaient adressés par le généraliste.

On notait de manière significative ($p=0,0224$) un lien entre la prise du générique de la BHD et le fait que le patient se présentait pour une première délivrance.

Cent vingt six (77,3%) usagers se présentant pour un renouvellement d'ordonnance, ne prenaient pas le générique.

Concernant la couverture sociale, on remarquait de manière significative ($p=0,0016$) que 98 (81,67%) patients couverts par la CMU ne prenaient pas le générique.

Sur le plan social, on notait également de manière significative ($p=0,0557$) que 88 (80%) patients sans emploi ne prenaient pas le générique et qu'un tiers (n=16) des patients ayant un emploi le prenait.

3.3.2 Modalités de substitution

L'ancienneté de la prise de substitution présente également un lien significatif ($p=0,049$) avec l'observance du générique. Ainsi, 117 (78%) patients ayant une substitution depuis plus d'un an, ne prenaient pas le générique.

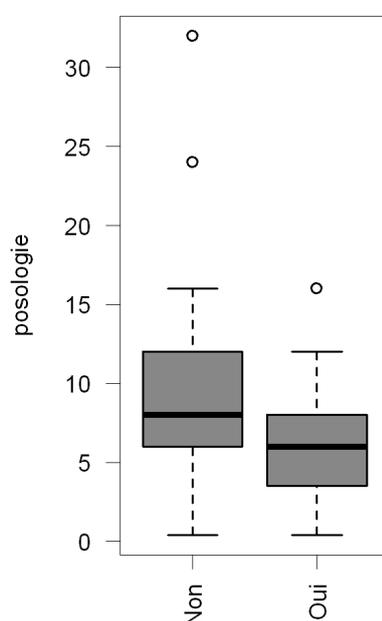
On observait de manière non significative ($p=0,143$) que 90 (72%) patients prenant leur traitement en une seule prise ne prenaient pas le générique.

Concernant les posologies, les résultats sont très significatifs (test de Fisher $p=0,000176$) avec un refus du générique prédominant chez les patients à forte posologie de substitution.

Avec des posologies moyennes de l'ordre de 5,955 mg dans le groupe "générique" contre 9,303 mg pour l'autre groupe.

Comme illustré ci-dessous:

Comparaison des posologies en fonction de la prise ou non du générique



3.3.3 Mésusage et consommations associées

On observait de manière non significative, chez les 47 patients mésuseurs, que 40 (85,11%) ne prenaient pas le générique. Ce résultat est difficilement interprétable car, parmi les 123 patients non-mésuseurs, 88 (71,54%) ne prenaient pas non plus le générique.

Concernant le trafic, les résultats sont difficilement interprétables ($p=1$). 160 patients déclaraient ne pas participer au trafic illicite et, parmi ceux-ci, 120 (75%) ne prenaient pas de générique.

Enfin, concernant les consommations associées d'alcool, héroïne, cannabis et de psychotropes, les résultats n'étaient pas significatifs mais tendaient tous vers le fait qu'une consommation associée était souvent corrélée à un refus du générique.

Exemple: 80,56% des consommateurs d'héroïne ($n=29$) n'étaient pas sous génériques.

3.4 Étude comparative des groupes "générique poursuivi" versus

"re-Subutex®"

On compare dans cette partie, grâce aux résultats de la question 27, le groupe de patients ayant reçu de la BHD générique et qui ont poursuivi ce traitement ($n=39$) au groupe ayant arrêté le générique pour revenir au Subutex ("Re-subutex®" $n=60$). Le reste des patients intégrait le groupe "autre situation" qui comprenait notamment les patients qui n'avaient jamais reçu de générique ou sans autre précision ($n=31$).

Cette focalisation était celle choisie par les statisticiens pour cibler au mieux nos objectifs d'étude, car ce groupe "Re-subutex®" représentait le mieux la défiance au générique.

Les résultats qui suivent correspondent à une analyse descriptive de ces deux groupes.

3.4.1 Comparaison des profils

Cinquante trois (88%) patients du groupe "Re-Subutex®" étaient des hommes, l'âge de ce groupe était en général légèrement plus élevé que les autres (42,72 +/- 4,81 contre 40,67 +/- 7,58 pour le groupe générique poursuivi).

Dans les deux groupes, les patients étaient, à plus de 90%, adressés par le généraliste.

Cinquante huit (97%) patients du groupe "Re-Subutex®" se présentaient pour un renouvellement d'ordonnance.

Dans ce même groupe, ils étaient 46 (77%) à bénéficier de la CMU, alors que dans le groupe générique ils étaient 18 (47%) à en bénéficier.

Les ressources proviennent, pour 39 (70%) patients du RSA chez les "Re-Subutex®".

3.4.2 Modalités de substitution

Deux patients du groupes "Re-Subutex®" déclaraient être sous générique et un sous Suboxone®.

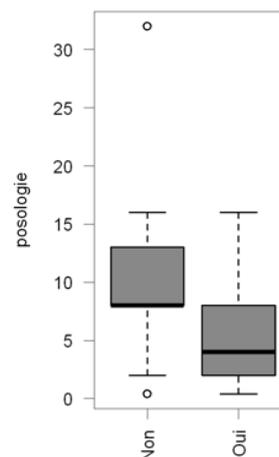
Parmi les patients revenus à la forme princeps, 57 (95%) prenaient une substitution depuis plus d'un an. Le mode de prise était majoritairement unique dans les 3 groupes, avec pour le groupe "Re-Subutex®" 42 (72%) patients.

Les posologies étaient plus élevées chez les défiants au générique (moyenne de 9,77 +/- 5,23 mg versus 5,62 +/- 3,88 mg).

Tel que représenté sur les illustrations suivantes:

Comparaison des posologies en fonction de la poursuite ou non du générique:

	Non	Oui
Effectif	59	37
Moyenne	9.769	5.622
Ecart.type	5.228	3.882
Minimum	0.4	0.4
Mediane	8	4
Maximum	32	16



3.4.3 Trafic et consommations associées

Au sujet du trafic illicite, 95% de chaque groupe prétendait ne pas y participer.

Ils étaient également une majorité à ne pas déclarer de consommation associée d'héroïne, d'alcool et de cannabis.

Ceux qui disaient consommer ces substances étaient majoritaires dans le groupe "Re-Subutex®"

Concernant les psychotropes, 23 (46%) patients du groupe "Re-Subutex®" en prenaient.

Pour ceux qui en prenaient, 22 étaient sous benzodiazépine.

3.4.4 Rapport de l'usager à sa substitution

Parmi les patients qui ont décidé d'abandonner le générique pour revenir au princeps, ils étaient:

- Vingt-deux (37%) à estimer que leur addiction les empêchait de remplir leurs obligations.
- Vingt-six (43%) à penser que celle-ci leur engendrait des problèmes socio-relacionnels.
- Vingt-sept (46%) à penser qu'elle pouvait être à l'origine d'aggravation de troubles

physiques et psychiques.

- Quatorze (24%) à décrire actuellement des sensations de CRAVING.
- Treize (22%) à décrire actuellement une notion de tolérance.
- Trente neuf (67%) à percevoir leur addiction comme un danger.
- Quarante-trois (73%) à déclarer avoir tenté de la diminuer sans y parvenir.
- Trente neuf (65%) à décrire un sevrage physique en cas d'arrêt.

Les résultats sont proportionnellement comparables dans le groupe "générique" bien que moindres en valeur absolue.

3.4.5 Cas du mésusage

Concernant le mésusage, 18 (30%) patients du groupe "Re-Subutex®" disaient mésuser (injection et sniff) et ils étaient 6 (15%) dans le groupe "générique poursuivi".

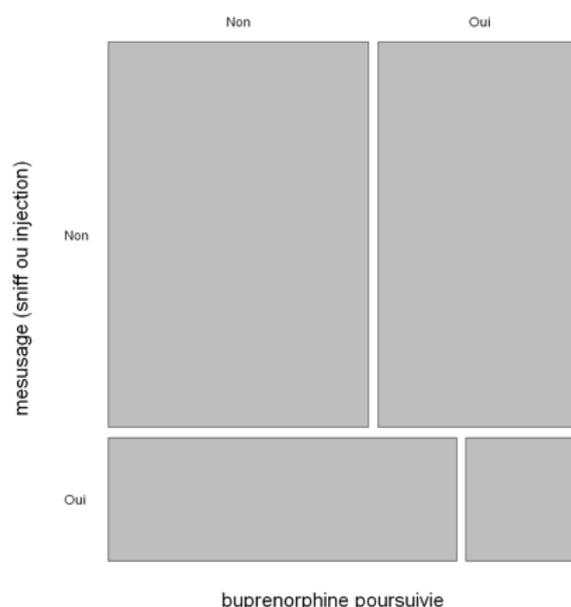
À noter qu'aucun patient du groupe générique n'avait déclaré avoir eu recours à l'injection de TSO.

Ces résultats sont illustrés ci-dessous:

Comparaison du mésusage en fonction de la poursuite ou non du générique:

Poursuite du GÉNÉRIQUE			
	Non	Oui	Total
Non	42 (56%)	33 (44%)	75
Oui	18 (75%)	6 (25%)	24
Total	60	39	99

test du chi2 : **p = 0.0973**



3.4.6 Causes de défiance

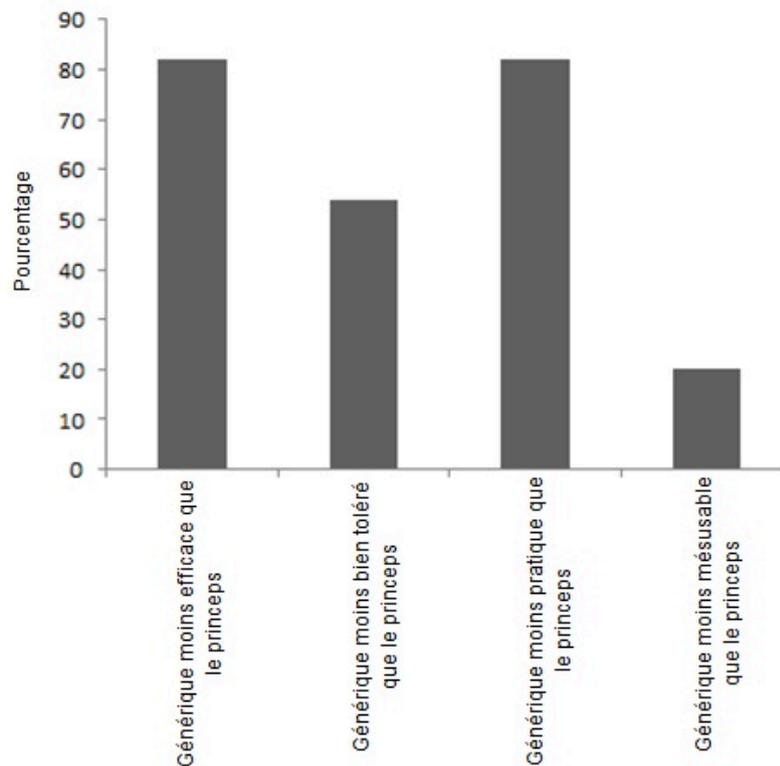
Les causes de défiance évoquées par le groupe "Re-Subutex®" étaient les suivantes:

- **Efficacité:** concernant la perception de l'efficacité du générique, ils étaient 49 (82%) patients de ce groupe à penser que le générique était moins efficace que le princeps. Vingt-trois (62%) patients ayant poursuivi le générique le jugeaient aussi efficace que le princeps.

- **Tolérance:** 32 (54%) patients défiants pensaient que le générique provoquait des troubles (sueurs, anxiété, insomnie, crampes, nausées). Ils étaient le même pourcentage à penser le contraire dans le groupe de patients ayant poursuivi le générique.

- **La galénique:** 39 (82%) patients du groupe "Re-Subutex®" évoquaient le côté moins pratique du générique (moins facile à couper, fond moins bien sous la langue) alors que 19 (49%) patients du groupe générique le trouvaient aussi pratique que le princeps.

Le mésusage: 80% des patients de chaque groupe précisaient ne pas savoir s'il y avait une différence lors du mésusage de chacune des formes. Douze (20%) patients du groupe "Re-subutex" trouvaient le générique moins facile à mésuser.

Causes de défiance chez les "RE-SUBUTEX®" :

3.5 Analyse multivariée

Une régression logistique mixte était réalisée en fin d'analyse afin de définir les déterminants influents sur la poursuite du traitement par le générique.

Ainsi, en se focalisant sur le groupe de patients ayant poursuivi le générique et en le confrontant aux autres variables (sexe, âge, CMU, emploi, ancienneté, prises, posologie, mésusage), certains facteurs influant sur cette poursuite étaient mis en évidence:

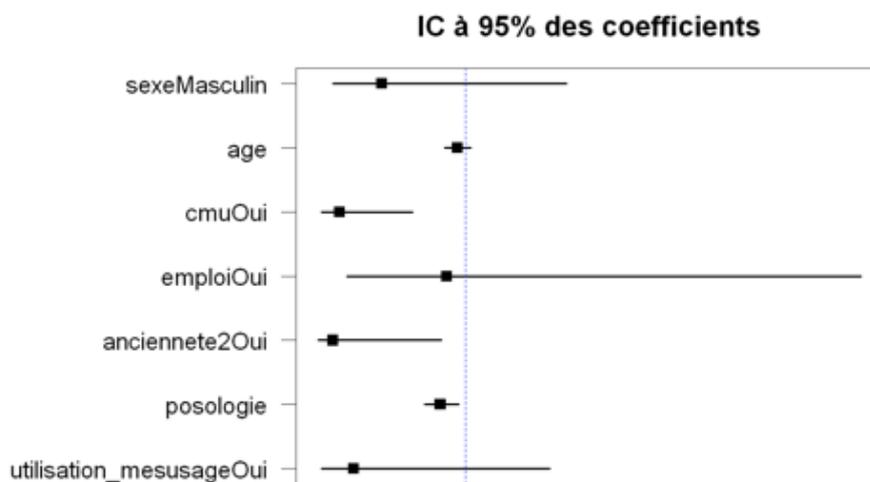
Les déterminants influant significativement sur la poursuite du générique étaient:

- La faible posologie de substitution ($p=0,09$)
- L'absence de couverture par la CMU ($p=0,01$)
- La faible ancienneté de substitution ($p=0,03$).

Tel que représenté sur le tableau suivant:

Régression logistique mixte: déterminants influant sur la poursuite du générique

	Coefficients	ICinf	ICsup	p.Value
sexeMasculin	0.4425	0.1168	1.6755	0.230039709411593
age	0.9462	0.8628	1.0378	0.240801045749497
cmuOui	0.1605	0.0397	0.6487	0.0102467492262544
emploiOui	0.877	0.2111	3.6442	0.856722991938472
anciennete2Oui	0.1181	0.0166	0.8388	0.0327029983386664
posologie	0.8342	0.7273	0.9567	0.00951091017959968
utilisation_mesusageOui	0.254	0.0412	1.5647	0.139595476027715



4. Discussion

4.1 Choix du titre

Le terme "défiance" a été préféré à celui de "méfiance" car au niveau graduel il est plus fort. En effet **dé** est un préfixe privatif qui donne au terme un sens contraire; et donc ici, il signifie ne pas se fier, ne pas donner sa confiance.

Alors que **mé** est un préfixe péjoratif qui indique que l'on ne se fie pas bien, qu'on a des difficultés à le faire. Ainsi, au vu des résultats des taux de pénétration du générique, nous avons opté pour le terme "défiance" qui est plus fort et plus négatif que "méfiance".

4.2 Forces et faiblesses de cette étude

4.2.1 Forces de l'étude

4.2.1.1 La méthodologie

Issue d'un travail de recherche d'envergure nationale, cette étude bénéficiait d'un support méthodologique très riche et structuré, surtout que celui-ci avait été validé par une étude de faisabilité au préalable. Ainsi, l'ensemble des documents d'étude avait pu être corrigé et perfectionné avant de débiter ce travail dans le Nord.

Le choix de l'étude quantitative est une force compte tenu de la volonté de recruter un échantillon patients important pour plus de représentativité au niveau national.

4.2.1.2 Les supports d'investigation

4.2.1.2.1 La convention pharmacien

Ce document liait le pharmacien à l'enquête et nous garantissait son investissement pour celle-ci. Sans ce document, beaucoup de pharmaciens précisaient qu'ils auraient abandonné l'enquête.

4.2.1.2.2 Le registre pharmacien

Le remplissage de ce registre nous permettait de vérifier les informations apportées par le patient, et nous avons remarqué que toutes les données étaient correctes; ce qui reflétait une certaine expertise de ces usagers pour leur traitement. Ce document nous permettait aussi d'avoir une vision globale (sur son traitement et sa provenance) pour chaque patient.

4.2.1.2.3 Le questionnaire patient

Revu et corrigé depuis l'étude de faisabilité (plus court et moins orienté), ce questionnaire nous permettait d'obtenir des réponses objectives des patients sur les différents sujets de manière directe. Sa conception a été réalisée de façon à ce que chacun des sujets se rapportant à notre étude soit abordé sans être exhaustif car la limite "temps" était un facteur non négligeable.

Le choix d'une réponse par ligne permettait ainsi de limiter les biais.

Enfin, le remplissage de celui-ci en officine permettait d'en récupérer un plus grand nombre en fin d'étude (en comparaison avec l'étude de faisabilité où seul un tiers des questionnaires emportés à domicile était retourné).

4.2.1.3 Respect de l'anonymat

Toutes les mesures ont été mises en place pour que le respect de l'anonymat soit préservé. Ces mesures ont été reconnues et validées par le CPP donnant son accord au déroulement du projet.

4.2.1.4 Échantillon d'officines important

Au moment de signer la convention qui m'engageait pour cette étude, le RAP m'imposait de lister au moins 15 pharmacies. À titre d'exemple, pour l'étude de faisabilité (8), 17 pharmacies participaient. Ce travail intégrait 35 pharmacies, ce qui nous permettait ainsi de recruter un plus grand échantillonnage.

4.2.1.5 Échantillon patients important

Cette convention m'engageait également à recruter 100 patients au moins. Lors de l'étude de faisabilité, ils n'étaient que 65 patients. De plus, les autres centres d'étude ont également eu beaucoup de mal à recruter. Seuls 2 avaient clôturé leur dépôt de questionnaires et un seul avait déposé 145 questionnaires; sachant que le taux de remplissage est d'environ 50% (8), Ils devraient très difficilement atteindre les 100 questionnaires remplis.

Donc, avec nos 171 questionnaires remplis, notre centre a largement atteint son objectif.

4.2.1.6 Analyse statistique

Le RAP proposait de réaliser l'analyse statistique des données via EPI-INFO 7 de manière autonome mais j'ai choisi de solliciter l'expertise du laboratoire de statistiques de la maison de la recherche du C.H.U de Lille qui a une meilleure maîtrise des subtilités liées aux axes d'analyse afin de limiter les erreurs.

4.2.2 Limites et faiblesses de l'étude

4.2.2.1 Limites de la méthode

Pour un échantillonnage plus important et donc une plus grande puissance, le mode quantitatif était préféré. Après avoir récupéré les résultats, je m'interrogeais sur la pertinence de ce choix. En effet, ce mode intégrait peu la crainte de "flicage" du patient qui se voit remettre un questionnaire à remplir sans savoir réellement si on n'ouvrira pas son enveloppe pour lire ses réponses après son départ.

On peut dire que ces questionnaires n'ont pas obtenu la totale confiance des patients, en prenant pour illustration notamment les réponses apportées aux questions sur le trafic illicite et au mésusage. Après avoir effectué neuf mois en addictologie, en contact permanent avec les patients dépendants aux opiacés, je remarquais lors de mes entretiens que ces derniers me parlaient très ouvertement des trafics qu'ils réalisaient pour obtenir leur drogue. Je me souvenais également qu'au moins un patient sur deux sous BHD me disait mésuser.

Ces propos étaient tenus car un climat de confiance s'était installé, ce qui n'était pas le cas dans notre travail. Ainsi, une étude qualitative nous aurait permis de développer plus sereinement certains sujets. Mais l'objectivité des réponses était ici privilégiée par cette méthodologie.

4.2.2.2 Limites des registres

De nombreux registres n'étaient pas remplis complètement par certains pharmaciens qui "ne jouaient pas le jeu". De plus, le fait que l'ensemble des données qu'ils contenaient était retrouvé au niveau des questionnaires, son intérêt était remis en question. Son seul réel apport aura été d'observer le nombre de patients ayant refusé les questionnaires ainsi que la provenance de ces patients.

4.2.2.3 Limites du questionnaire

Lors de la récupération des données en pharmacie, un grand nombre de pharmaciens qualifiaient le questionnaire de "trop long" d'après les patients; certains sollicitaient les pharmaciens pour les aider à le compléter. Mais vu qu'aucun questionnaire n'a été rempli partiellement, on peut considérer que cette remarque est plus à rapporter au défaut de motivation du patient où son attention est focalisée sur la délivrance de BHD, séquelle du conditionnement de leur ancienne dépendance.

Le contenu de ces questions est également critiquable avec:

- une approche trop directe de certains sujets (trafic, consommations associées, mésusage).
- l'absence de questions concernant les génériques en général et le ressenti des patients à leur égard; car cette défiance pourrait être le reflet tout simplement de la défiance de ces patients à l'égard de tous les génériques.
- l'ensemble des effets indésirables du générique était regroupé; on aurait pu cibler chacun d'entre eux séparément pour distinguer la sensation de manque aux réels effets indésirables.

4.2.2.4 Limites liées à l'échantillon de population

La taille de notre échantillon final (171 patients) est à l'origine de résultats statistiques peu représentatifs sur le plan national (bien qu'il soit significatif au niveau de la métropole lilloise). Surtout concernant la population qui nous intéressait ici, c'est-à-dire les patients ayant arrêté le générique pour revenir au Subutex® (groupe "Re-Subutex®" qui n'étaient que 60), ce qui biaise en quelque sorte les résultats lorsqu'ils sont rapportés aux différents items analysés.

Enfin, nous aurions pu également intégrer les patients sous Méthadone qui ont eu une expérience de BHD, ce qui aurait augmenté notre échantillon.

4.2.2.5 Limites liées aux pharmacies

4.2.2.5.1 Biais de sélection des officines

Bien que l'ensemble des pharmacies de la métropole lilloise ait été contacté par voie postale, mes visites directes en officine ont été orientées par les premiers contacts téléphoniques. Puis, rapidement dirigées par les Centres de Soins Spécialisés pour Toxicomanes (CSST) et Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) qui m'indiquaient celles à fort potentiel de délivrance de TSO, pour un plus grand recrutement.

Cela créait en quelques sortes un biais de sélection car ces officines n'étaient pas représentatives de celles au niveau régional, du fait qu'elles étaient souvent situées en zones urbaines, défavorisées et sensibles. Ce qui engendrait par conséquent un recrutement de patients issus de cette population en omettant, ainsi, les patients issus de zones rurales ou avec une situation plus aisée, qui seraient susceptibles, d'après le recueil des ressentiments des pharmaciens d'être plus observants aux génériques.

4.2.2.5.2 Biais liés à l'officine elle-même

Absence, dans la majorité des cas, d'un lieu au sein de l'officine pour isoler les patients lors du remplissage du questionnaire. Une étude dans ce sens a déjà été réalisée dans la métropole lilloise et montrait que le pharmacien avait une place prépondérante dans le suivi au long cours des patients dépendants aux opiacés mais que cette prise en charge pouvait être améliorée par un réarrangement de leurs locaux avec développement de pièces destinées à l'éducation de ces patients en toute confidentialité (26).

Ces derniers, pensant que la majorité des autres clients connaissaient la raison de leur présence en pharmacie, se sentaient épiés, d'où une probable influence sur leurs réponses.

C'est ainsi que de nombreux pharmaciens nous faisaient part de la crainte de "flicage" des patients. Surtout que les comptoirs où étaient remplis les questionnaires étaient, bien souvent, trop étroits ou trop exposés aux autres clients. Lors de mes visites, ce constat était effectif, je pouvais aisément à chaque fois lire les ordonnances des patients sur le comptoir d'à côté et voir toutes les boîtes de médicaments posées.

4.2.2.5.3 Biais liés aux pharmaciens

Le degré de motivation des pharmaciens a directement impacté sur l'étude.

En effet, une grande majorité d'entre eux exprimait une réticence à l'égard de ces patients, les qualifiant pour certains de "difficiles", "peu investis", "pas dignes de confiance".

Certains pensaient même que l'étude n'aboutirait pas.

Pour d'autres, l'accueil fût excellent et ils étaient très enthousiastes que ce sujet soit étudié car il suscitait depuis longtemps leur questionnement.

Ainsi, les pharmaciens ayant des a priori sur cette population disaient être moins investis et sélectionnaient les patients qui seraient, d'après eux, les plus coopératifs.

Ils précisait également ne pas proposer l'étude à certains patients en cas d'afflux important en officine.

Les patients dépendants suscitent la controverse car le soignant oscille souvent entre la volonté de vouloir prendre en charge ces patients au vue de leur détresse et la crainte d'être manipulé et leurré par ceux-ci.

J'en ai fait moi-même l'expérience lors de mon internat en addictologie, avec en début de semestre une certaine naïveté et une volonté de vouloir tous les "sortir de leur addiction" et en fin de stage beaucoup plus de méfiance à cause des déceptions résultant de certains patients qui ont voulu me manipuler.

4.3 Le ressentiment des pharmaciens sur notre problématique

Suite à des discussions informelles avec les pharmaciens, je relevais les critères (par ordre d'importance) qui, d'après eux, seraient à l'origine de cette défiance:

- 1) **Les lésions cutanées** liées au «shoot» provoquées par le générique (donc leur mésusage).
- 2) **Le trafic**, car certains pharmaciens confiaient voir des patients *"vendre leur Subutex au seuil de leur officine"*. Le princeps étant plus rentable (plus cher au deal).
- 3) **L'aspect pratique** car d'après eux, *"le générique fondrait trop rapidement et serait ainsi trop vite avalé et moins bien absorbé, ce qui créerait chez certains patients des états de manque."*

4) **Ressentiment de rejet de l'ensemble des génériques** par ces patients (ce que nous n'avons pas pu vérifier ici).

5) **Le fait que la majorité de ces patients soit sous CMU**, car ils remarquent que ceux qui n'ont pas de mutuelle, acceptent plus aisément le générique qui est moins cher.

6) Enfin, un pharmacien m'a évoqué l'hypothèse que cette défiance pouvait être associée au fait que le Subutex® était exclu de l'objectif de rémunération individuelle des pharmaciens prévue par la convention nationale. Leur intérêt à proposer le générique est ainsi diminué.

4.4 Confrontation des principaux résultats aux données de la

littérature

Compte tenu du fait que nous étions le premier centre au niveau national à récupérer nos données, nous ne pouvions pas confronter ces résultats aux autres sites. Nous nous sommes ainsi focalisés sur les données de l'enquête de faisabilité et surtout sur l'enquête OPEMA 2012 (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) (27).

4.4.1 Profil des patients

On retrouvait ici un profil d'usager avec une plus forte prédominance masculine en comparaison avec l'étude OPEMA 2012 qui comprenait 31,8% de femmes (même proportion pour l'étude de faisabilité).

La moyenne d'âge est également légèrement plus élevée que dans ces 2 études (42 ans contre 38,5 ans). Dans notre étude, une plus grande proportion est sans emploi (31% avec un emploi contre 54% pour l'OPEMA), et 66% bénéficiaient de prestations sociales contre 54% pour OPEMA. 71% bénéficiaient de la CMU contre 50% pour l'étude de faisabilité.

Notre population est donc le reflet de celle du Nord-Pas-de-Calais où le taux de chômage est important.

4.4.2 Type de substitution

Toujours en comparaison avec les résultats de l'étude OPEMA, il est constaté une plus faible part de patients sous génériques (25% contre 34% pour OPEMA et 29,2% pour l'étude de faisabilité). La part de Subutex® étant ainsi plus importante (75% contre 64%).

Ces données sont vérifiées par un volumineux rapport de l'ANITEA (Association Nationale des Intervenants en Toxicomanie et Addictologie) (28) réalisé dans le Nord-Pas-de-Calais en 2012 qui montrait une résistance aux génériques de la BHD, surtout à Roubaix (73% de princeps). Alors que dans le territoire de Calais, zone plus rurale, on retrouvait une majorité de patients sous génériques (53,5%). La moyenne dans la région du Nord-Pas-de-Calais étant de 37,8% de génériques.

Ainsi, les zones de populations plus défavorisées sont à plus fort risque de défiance.

Concernant les posologies, nos valeurs sont plus proches de celles de l'étude OPEMA (aux alentours de 8 mg) que de celles de l'étude de faisabilité (10,3 mg).

Le mode de prise est majoritairement unique dans notre étude (75%) alors que dans celle de faisabilité il est multiple (55,4%). L'ancienneté de substitution est comparable dans ces trois études (80% supérieure à un an).

Ces éléments permettent de confirmer la fiabilité de notre étude et sa potentielle représentativité.

4.4.3 Trafic et consommations associées

Les chiffres concernant le trafic semblent bien trop faibles pour être crédibles. En effet, un seul patient précisait avoir participé plus de trois fois dans le mois au trafic illicite, ce qui représente 1% de notre population.

Alors que le dernier rapport de l'OFDT (1) précise que 13,3% des saisies d'héroïne en France a lieu dans le Nord-Pas-de-Calais, région qui se place au troisième rang national, la crainte du "flicage" des patients est de toute évidence en cause.

Enfin, une différence significative du nombre d'usagers avec co-prescription de benzodiazépine (41% dans notre étude et 23% pour OPEMA et l'étude de faisabilité) était retrouvée. Notre résultat se rapproche plutôt de l'étude ANITEA 2010 (52,3%).

Les données concernant l'ensemble des 171 usagers peuvent être considérées comme fiables car, très souvent, superposables aux principales études réalisées, notamment l'ANITEA et son étude spécifique dans le Nord-Pas-de-Calais.

4.4.4 Comparaison des usagers du générique VS princeps

4.4.4.1 Posologies

Comme pour l'étude OPEMA les posologies des patients sous générique étaient plus faibles que pour le princeps.

Cela soulève des interrogations car, l'arrivée du générique étant plus tardive, le rapport devrait être l'inverse en prenant en compte le fait que les patients sous Subutex® prennent ce traitement depuis plus longtemps et donc devraient avoir entamé le processus de dégression des posologies dans le cadre de leur sevrage. Or, ici ce n'est pas le cas, l'hypothèse du détournement d'usage pour expliquer ces différences de posologies peut être émise. Ainsi, les patients sous princeps, soit en revendant une partie de leur traitement, soit en mésusant, nécessitent des posologies plus fortes. Enfin, le profil "conformiste" des patients sous générique peut également influencer avec cette volonté de n'utiliser que la posologie strictement nécessaire de traitement et avec un désir plus fort de vouloir sortir de l'addiction en diminuant progressivement leur posologie.

4.4.4.2 Consommations associées

Comme dans l'étude OPEMA et bien que nos résultats ne soient pas significatifs, les patients sous Subutex® étaient plus nombreux à consommer de l'héroïne.

Concernant la prise de psychotropes, les patients sous générique étaient une plus forte proportion à en consommer.

Les psychotropes prédominants étant les benzodiazépines, ce qui est confirmé par l'étude de faisabilité.

Cela peut notamment s'expliquer par le fait que ces traitements psychotropes constituent chez les patients génériques une source de compensation de leur substitution qui leur est insuffisante. Cette insuffisance pourrait être ainsi due à des posologies de substitution pas assez élevées (tel que nous l'avons relevé plus haut), mais également à une moindre efficacité du générique, ou une fonte trop rapide limitant ainsi l'absorption par voie sublinguale (une plus forte part de substance étant avalée rapidement et métabolisée par le foie).

Ceci pourrait ainsi remettre en cause l'hypothèse selon laquelle les différences de posologies entre ces deux groupes seraient dues au trafic dans le groupe princeps. En effet, cela serait ainsi lié au fait que les patients sous générique avec leur profil "conformiste" et leur volonté de sortir rapidement de l'addiction aient des traitements sous dosés.

4.4.4.3 Mésusage

Tous les critères de mésusage semblaient être corrélés à la prise du princeps mais cela sans être significatif. Le Subutex® est ainsi plus fréquemment sniffé ou injecté conformément aux résultats de l'étude OPPIDUM (29).

Ici l'hypothèse qui peut être émise est celle des conséquences lors du mésusage du générique. Ainsi, dans le milieu toxicomane, cette notion de danger lors de l'injection du générique de la BHD est très largement véhiculée; elle l'est également dans les tracts d'information que les patients peuvent retrouver en salle d'attente de CSAPA.

Les conséquences du mésusage sont liées aux excipients insolubles de ces traitements. La forme princeps n'en contient que deux: amidon de maïs et stéarate de magnésium; alors que le générique contient en plus de ces deux excipients du talc et de la silice, s'en suit les conséquences suivantes (8):

- Amidon de maïs: augmente le risque thromboembolique et donne de l'insuffisance veineuse, et peut donner des "livedo reticularis" (lésion cutané au point d'injection).

- Le stéarate de magnésium: est à l'origine de volumineux œdèmes des mains appelé syndrome de Popeye.

- La silice colloïdale anhydre: expose au risque de fibrose pulmonaire (lors du sniff).

- Le talc: donne un risque d'occlusion des vaisseaux avec hypertension artérielle pulmonaire, fibrose pulmonaire, rétinopathie au talc.

Toutes ces craintes orientent donc les patients vers une préférence pour le princeps lors du mésusage.

4.4.4.4 Représentation de la substitution

Une plus forte proportion de patients prenant le générique pensait que leur substitution était un traitement ordinaire; ils percevaient également cette substitution comme un piège. Par ailleurs, une plus grande part de patients sous princeps percevait leur substitution comme un traitement qui leur procure du plaisir.

Ces résultats rejoignent les hypothèses définies par Robert King Merton (30) (31) avec:

- **Un profil "adapté" chez les patients sous princeps:**

- . Volonté de rompre avec la toxicomanie perturbée par l'ambiguïté ressentie du traitement.
- . Le traitement est perçu comme une drogue
- . Pensant que la "fin" du traitement est une perspective lointaine
- . Généralement dans le "bricolage thérapeutique"
- . Laisant parfois place à des formes de mésusage qui, néanmoins, n'altèrent pas la poursuite de ses objectifs thérapeutiques (que son côté déviant accepte).

- **Un profil "conformiste" chez les patients sous générique:**

- . Figure du "Bon malade"
- . Considérant sa substitution comme un vrai médicament
- . Souhaitant mettre un terme à sa substitution
- . Avec un usage conforme des TSO
- . Très mobilisé dans sa progression de soins et souhaitant décroître rapidement ses posologies

4.4.5 Critères de défiance

Pour la discussion de cette partie, nous avons utilisé les résultats apportés par le groupe "Re-Subutex®" correspondant aux patients ayant arrêté le générique pour revenir au princeps et qui représentait ainsi le mieux, les patients défiants. Les trois éléments avancés par ces patients sont l'efficacité, la tolérance et la galénique. Nous les avons confronté aux principales données de la littérature.

4.4.5.1 Moindre efficacité du générique

Ils sont ainsi 82% du groupe "Re-Subutex®" à penser que le générique est moins efficace que le princeps. Ces résultats sont encore plus importants que lors de l'étude de faisabilité (63,3%). Pourtant, l'étude du dossier AMM du générique montre une biodisponibilité et une bioéquivalence similaire.

Cette notion est retrouvée dans la littérature (32) où les patients décrivent des effets moindres et moins durables. Ceci a souvent pour conséquence une augmentation des posologies associée à des chevauchements thérapeutiques. Ce motif de défiance pourrait ainsi être contré par une meilleure information des usagers par les professionnels de santé.

4.4.5.2 Moindre tolérance

Les patients défiants ressentaient plus d'effets indésirables avec le générique qu'avec le princeps. Ce chiffre concorde avec l'étude de faisabilité et les données de la littérature. Il aurait peut être été souhaitable de détailler dans notre travail les différents effets afin de les distinguer des effets de manque liés à une posologie non adaptée.

Nous avons ici opté pour cette méthode afin d'éviter au maximum d'orienter les patients et pour que le remplissage ne soit pas trop long.

4.4.5.3 La galénique

Le côté pratique est, avec l'efficacité, le premier motif de défiance. Le générique est, pour ces patients défiants, trop petit, difficile à couper ou avec une fonte trop rapide. Cette notion est retrouvée dans l'étude de faisabilité et dans la littérature (32).

Le Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) PACA Corse a réalisé une étude en 2012 pour souligner les différences de formes entre princeps et générique. L'élément majeur soulevé par ses patients était la fonte trop rapide puis la découpe trop difficile ou encore le comprimé trop petit (33). Il faut savoir que, depuis 2008, les génériques ont vu l'apparition de posologies qui leur sont propres (1 mg, 2 mg, 6 mg). Ces formes visaient ainsi à éviter de portionner les comprimés pour l'obtention de la posologie désirée.

Par conséquent, cette justification de leur part est à prendre avec précaution car, avec ces nouvelles posologies, les comprimés n'ont aucun intérêt à être coupés.

Cela suppose très certainement qu'une autre raison les incite à refuser le générique et l'hypothèse du mésusage pourrait être évoquée.

Notamment l'administration par voie injectable et nasale du générique qui provoquerait des lésions graves telles que le syndrome de Nicolau au niveau du point d'injection (34).

Cette appréhension provient également d'idées reçues qui circulent dans le milieu toxicomane (idées pérennisées par l'existence du «deal» préférant le princeps qui se revend plus cher) (8).

4.5 Perspectives

Cette étude s'intègre donc dans un projet d'envergure nationale.

L'ampleur de ce projet nous permettra ainsi d'avoir une base de données importante permettant de comprendre les raisons de cette défiance en France.

Ces résultats auront ainsi un meilleur impact sur les firmes pharmaceutiques élaborant le générique et pouvant ainsi modifier les galéniques ou l'excipient.

Concernant ce manque de confiance à l'égard du générique, il est également nécessaire que les différents acteurs du système de santé puissent informer les usagers de façon fiable et argumentée lorsqu'une problématique se pose concernant le générique de la BHD. Il faut, pour cela, continuer le travail en amont de formation des futurs médecins généralistes afin que ces derniers aient une meilleure maîtrise des subtilités propres à l'addictologie. Cette aisance lèvera ainsi leurs a priori sur le sujet et leur permettra de prendre en charge plus de patients dépendants.

Une étude dans ce sens a déjà été réalisée concernant la Méthadone® et a montré que plus un généraliste avait dans sa patientèle des patients substitués, plus la prise en charge de ces derniers était efficace et efficiente (35).

Enfin, un sentier de recherche est à explorer concernant la Suboxone®, qui est une alternative médicamenteuse au mésusage de la buprénorphine (effet antagoniste de la Naloxone si l'usage est détourné). L'intérêt serait de comprendre pourquoi cette molécule est très peu diffusée. Cette réflexion a été initiée par le professeur Cottencin et son équipe (5) et sera, très certainement, source de publications dans les années à venir.

5. Conclusion

Au terme de cette étude, nos inquiétudes concernant la défiance des usagers à l'égard de la buprénorphine générique se sont confirmées. En effet, dans la métropole lilloise, un quart seulement de notre échantillon était substitué par le générique, ce qui est superposable aux principales données de la littérature.

Le patient dépendant aux opiacés semble avoir une place prépondérante dans cette défiance, évoquant principalement une moindre efficacité de la BHD générique ainsi qu'une galénique moins pratique et des effets indésirables plus marqués.

Cette étude a également permis de mettre en évidence de manière significative que des déterminants pouvaient influencer sur la poursuite du générique:

- Des posologies de substitution faibles
- L'absence de couverture par la CMU
- Faible ancienneté de substitution.

En focalisant nos axes d'analyse sur les profils des patients "défiants", on mettait également en évidence un rapport particulier à la substitution. En effet, selon les critères de Merton, ces patients semblaient avoir un profil "adapté" avec très souvent un "bricolage thérapeutique associé" laissant parfois place à des formes de mésusage et considérant leur substitution comme une drogue qui leur faisait du bien.

Alors que les patients sous génériques semblaient correspondre plutôt au profil "conformiste", figure du "bon malade" qui désire sortir de sa toxicomanie.

Une collaboration de l'ensemble des acteurs de santé pourrait aboutir à une plus grande sensibilisation des usagers sur ce sujet et amoindrir leurs craintes et leurs préjugés. La proposition d'emblée, chez certains patients "à risque de défiance", d'alternatives thérapeutiques telles que la Suboxone® voire même la Méthadone®, pourraient ainsi être envisagées.

6. Références bibliographiques

1. OFDT. Drogues et addictions, données essentielles; [consulté le 18 Juin 2014]. Disponible: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/da13com.pdf>
2. Lejoyeux M. Addictologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2013. p.11-13
3. Kopp P, Geoffron P, Teccp J. Du point de vue économique, quel est le rapport coût-efficacité des traitements de substitution aux opiacés?. Alcool et Addictologie, 2004.
4. Maldonado R. The endogenous opioid system and drug addiction. Ann Pharm Fr. 2010 Jan; 68 (1): 3-11
5. Cottencin O, Danel T, Muysen A, Rolland B? Faut-il retirer la buprénorphine haut dosage du marché français?. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. 2013 Avril; Volume 61 (2): 91-92.
6. ANSM. Conditions de prescription et de délivrance des médicaments «assimilés stupéfiants». [Consulté le 19 Juin 2014]. Disponible: [http://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Reglementation/\(offset\)/6](http://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Reglementation/(offset)/6)
7. Poloméni P, Schwan R. Management of opioid addiction with buprenorphine: French history and current management. International Journal of General Medicine. 2014 Mar: 7 143-148
8. MUSCAT P. Pourquoi les usagers de la Buprénorphine Haut Dosage préfèrent la forme princeps au générique? Étude transversale quantitative auprès de patients vus en pharmacie [THESE]. Poitiers: Université de Poitiers; 2013
9. ANSM. SUBUTEX et génériques. [Consulté le 23 Juin 2014]. Disponible: <http://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/SUBUTEX-et-generiques>
10. Grau D, Vidal N, Faucherre V, Léglise Y, Pinzani V, Blayac J.-P. Complications infectieuses induites par le mésusage de la buprénorphine haut dosage (Subutex®): analyse rétrospective de 42 observations. La revue de médecine interne 31. 2010 Jan; 188-193

11. OFDT. Usagers de drogues injectables et buprenorphine haut dosage Analyse de déviations de son utilisation. [Consulté le 25 Juin 2014]. Disponible: www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/subutex.pdf
12. Laqueille X, Emir El Hassani H, L'ho H. Toxicomanies aux médicaments opiacés. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Psychiatrie, 37-396-A-15, 2010.
13. Boczek C, Frauger E, Micallef J, Allaria-Lapierre V, Roggio P, Sciortino V. Taux de pénétration des génériques de la buprenorphine haut dosage: principales tendances de 2006 à 2008. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. 2012 Mars-Avril; 67 (2): 129-136
14. Article L. 5121-1 du Code de la santé publique relative à la définition du médicament générique. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665/&idArticle=LEGIARTI000006689870/&dateTexte=/&categorieLien=cid>
15. BESANCENOT J. Médicaments génériques: le ressenti et les attentes des patients âgés de plus de 80 ans en médecine générale. Étude qualitative portant sur l'analyse des entretiens des 12 patients [THESE]. Lille: Université Droit et Santé Lille II; 2012
16. Assurance Maladie. Médicaments génériques et tiers-payant. [Consulté le 26 Juin 2014]. Disponible: <http://www.ameli.fr/assures/soins-et-remboursements/combien-serez-vous-rembourse/medicaments-et-vaccins/remboursement-des-medicaments-et-tiers-payant/medicaments-generiques-et-tiers-payant.php>
17. ANSM. Les médicaments génériques: des médicaments à part entière. [Consulté le 26 Juin 2014]. Disponible: http://www.ansm.sante.fr/content/download/45165/585839/version/2/file/Ansm_Rapport-Generiques_Decembre2012_v2.pdf
18. Les études de la Mutualité française. Rapport 2012 sur les médicaments génériques. Décembre 2012
19. Autorité de la concurrence. Mesure conservatoire sur le marché du médicament. [Communiqué consulté le 28 Juin 2014]. Disponible: <http://www.autoritedelaconcurrence.fr/user/avisdec.php?numero=07mc06>

20. Autorité de la concurrence. Communiqué du 19 Décembre 2013: Médicaments. [Consulté le 1er Juillet 2014]. Disponible: http://www.autoritedelaconcurrence.fr/user/standard.php?id_nub=482&id_article=2283
21. BENEYTOU T. Buprénorphine haut dosage le respect des recommandations est-il lié à la fréquence de prescriptions? [THESE]. Poitiers: Université de Poitiers; 2012
22. JORF n°0265 du 15 novembre 2013 page 18574 texte n°14. Arrêté du 7 novembre portant approbation de l'avenant n°7 à l'accord national relatif à la fixations d'objectifs de délivrance de spécialités génériques. [Consulté le 1er Juillet 2014]. Disponible: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000028197815>
23. INSEE. Département le plus peuplé de France: le Nord. [Consulté le 2 Juillet 2014]. Disponible: http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=14200
24. ILIAD. Drogues illicites 2010 59 Nord. [Consulté le 2 Juillet 2014]. Disponible: http://www.ofdt.fr/BDD/iliad/2010_59.xhtml
25. INSEE. Lille métropole communauté urbaine. [Consulté le 2 Juillet 2014]. Disponible: http://www.insee.fr/fr/regions/nord-pas-de-calais/default.asp?page=themes/tableau_de_bord/TBO2Imcu.html
26. Messaadi N, Pansu A, Cohen O, Cottencin O. Pharmacists' role in the continued care of patients under opiate substitution treatment. *Thérapie*. 12 2013; 68 (6): 393-400
27. ANSM. Résultats de l'enquête 4 OPEMA-janvier-fevrier 2012. [consulté le 04 juillet 2014] . disponible: http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c67f6ab3530d0be93235bb31d1c5d097.pdf
28. ANITEA. Les traitements de substitution aux opiacés en médecine de ville dans le Nord-Pas-De-Calais-décembre 2010. [Consulté le 04 juillet 2014]. Disponible: http://www.pmb.santenpdc.org/doc_num.php?explnum_id=10902
29. ANSM. Résultats enquête 20 OPPIDUM. [Consulté le 06 Juillet 2014]. Disponible: http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4a43ffc0f2afeec432f0bb9b00b29cdc.pdf

30. OFDT. Les traitements de substitution aux opiacés vus par les patients. [Consulté le 7 juillet 2014]. Disponible: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxelsb.pdf>
31. Merton R K. éléments de théorie et de méthode sociologique. Paris, Armand Collin, coll. Collin U, 1997.
32. EL-HAIK Y. CEIP-addictovigilance, unité de pharmacologie clinique, chu de Marseille. Utilisation des génériques au long cours: cas particulier de la Buprénorphine haut dosage dans le traitement de substitution aux opiacés. Mémoire de Master 2ème année de santé publique, présenté le 15 Septembre 2010.
33. Tessanne-Jalogne G, Franger E, Spadari M, Micallef J. Quelles différences entre la Buprénorphine princeps et générique? À propos d'une étude sur les modalités de consommation et la perception des patients. *Fundamental and clinical pharmacology*. 2012; FCP 26 (suppl.1), 1-122, p.71 [213]
34. Espitia O, Vigneau-Victorri C, Leloup P, Bernier C, Boquié R, Woaye-Hune P. Syndrome de Nicolau secondaire à un mésusage du générique de la Buprénorphine. *Journal des maladies vasculaires*. Mars 2014; Volume 39; issue 2, p.144
35. Messaadi N, Barjaud M, Cottencin O. Enquête préliminaire sur le suivi au long cours par le médecin généraliste des patients traités par Méthadone®. *La Presse Médicale*. 2010 juin; 39 (4): 722-723

7. ANNEXES

Annexe 1: Courrier adressé aux pharmaciens



Faculté de
médecine &
pharmacie
de Poitiers
Département de
médecine générale



Le 02/04/2014

Objet : Enquête Nationale à propos de la défiance envers la Buprénorphine Générique.

Chers collègues,

Les Départements de Médecine Générale de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Lille et de Poitiers s'associent pour une recherche auprès des patients ayant une substitution opiacée avec la Buprénorphine Haut Dosage.

Comme vous le constatez, c'est actuellement la molécule la plus faiblement générique de toute la pharmacopée en raison d'un refus très fréquent de la forme générique par le patient. L'étude du dossier d'AMM montre pourtant une stricte similitude de biodisponibilité entre le princeps et le générique. Nous cherchons donc à comprendre ce phénomène. Cette étude vise à établir si les patients refusant le générique ont des caractéristiques particulières.

Vous allez recevoir la visite de notre attaché de recherche Nourredine FERRAH Interne en Médecine Générale et qui fait sa thèse sur ce sujet. Il vous sera demandé simplement de faire remplir un questionnaire aux patients substitués venu pour la délivrance de Buprénorphine Haut Dosage quelle que soit sa forme galénique.

Cette étude est multicentrique, réalisée dans dix départements français. N'étant soutenus par aucun laboratoire, nous n'avons pas les moyens de vous indemniser. Aussi, nous vous remercions particulièrement de votre participation au développement de la recherche indépendante et nous vous tiendrons informés des résultats de cette étude.

Bien cordialement,

Pour le DMG de Poitiers

Dr BINDER Philippe

Pour le DMG de Lille

Dr Nassir MESSAADI

Chargé d'étude

Nourredine FERRAH
(Interne de Médecine Générale)

Annexe 2: Convention encadrant l'étude**CONVENTION**

Entre le pharmacien nommé
désigné ci-dessous "Le Pharmacien"

et le département de médecine générale (DMG) de LILLE représenté par le Dr Nassir MESSAADI

et relayé localement par Mr FERRAH Nourredine (interne de médecine générale)

il est convenu :

A partir de ce jour, le pharmacien signataire participe à l'étude multicentrique appelée "DBG" (Défiance envers la Buprénorphine Générique). Cette étude a pour objectif d'établir les éventuelles caractéristiques particulières des patients refusant le générique de la Buprénorphine. Pour ce faire, il s'engage dans les actions suivantes :

1. Le pharmacien s'adresse à tout patient se présentant pour la délivrance de BHD, quelle que soit sa forme galénique jusqu'à obtenir une quantité dequestionnaires scellés.
2. Le pharmacien **émarge systématiquement** le "registre pharmacien", qu'il ait pu ou non délivrer un questionnaire au patient ou que le patient ait accepté ou non de le remplir. Même si le questionnaire n'a pas été délivré à un usager, le pharmacien devra quand même compléter la ligne du registre lui correspondant. Attention, un refus ne sera pas comptabilisé dans le nombre de questionnaires récupérés. Le pharmacien devra donc proposer un questionnaire à un patient supplémentaire afin d'obtenir le nombre de questionnaires à remplir qu'il a prévu.
3. Le pharmacien **propose au patient de participer à une étude scientifique** sur les utilisateurs de médicaments de substitution en répondant à un questionnaire confidentiel anonyme. Le pharmacien devra, lors de la proposition du questionnaire au patient, mettre en avant le rôle prépondérant du patient dans cette étude. Le pharmacien veillera à ne pas inclure deux fois le même patient revenu plusieurs fois dans le mois.
4. Le pharmacien remet au patient le questionnaire et une enveloppe à sceller. Il doit procéder ainsi pour chaque patient se présentant pour une délivrance de BHD, jusqu'à épuisement total de son stock de questionnaires.
5. Le patient ayant accepté, il remplit le questionnaire, puis il l'insère dans la pochette autocollante et la remet au pharmacien qui la glisse ostensiblement devant le patient dans la grande enveloppe recevant toutes les fiches.
6. Au terme de la période de distribution prédéfinie, le pharmacien avertit le chargé d'étude qui passera récupérer en main propre tous les documents d'étude
7. Si le nombre total de questionnaires récupérés est insuffisant, ou si le pharmacien a sous-estimé le nombre de patients, le chargé d'étude pourra redonner des enveloppes.
8. Le DMG donne au pharmacien tous les documents nécessaires. Son interlocuteur est joignable au numéro de tél suivant : 0651285078
9. Le pharmacien accepte de ne pas être indemnisé pour ce travail.
10. Le pharmacien souhaite recevoir les résultats de cette étude [oui] [non]

Le responsable local de l'étude : Dr Nassir MESSAADI



Le pharmacien : tampon et signature

Annexe 3: registre pharmacien

REGISTRE PHARMACIEN : Remplir chaque ligne pour tout patient venant pour une délivrance de Buprénorphine quelle que soit la spécialité jusqu'au nombre de dossiers prévus. Merci de remplir même si vous n'avez pas pu ou voulu transmettre un dossier.

DBG site 59		Responsable site : Nassir MESSAADI		Attaché de recherche : Nourredine FERRAH		N° Pharmacie	
Pharmacie :		Faculté de Médecine de Lille		Mail : nordinedahou@hotmail.com			
		Téléphone Pharmacie :		Date remise documents :			
<small>Est-ce la 1° fois que vous délivrez une substitution à ce patient ?</small>							
n° patient de la fiche	sexe	Spécialité Substitution	dosage	Co prescription psychotrope	Prescription de médecin	Questionnaire	1° délivrance substitution
n°	H <input type="checkbox"/> ₁ F <input type="checkbox"/> ₂	Subutex <input type="checkbox"/> ₁ Suboxone <input type="checkbox"/> ₂ Générique <input type="checkbox"/> ₃	mg []	Aucune <input type="checkbox"/> ₁ Benzodiazépine : <input type="checkbox"/> ₂ Autre psychotrope : <input type="checkbox"/> ₃	généraliste <input type="checkbox"/> ₁ d'institution <input type="checkbox"/> ₂	rempli <input type="checkbox"/> ₁ refusé <input type="checkbox"/> ₂ non remis <input type="checkbox"/> ₃ cause :	oui <input type="checkbox"/> ₁ non <input type="checkbox"/> ₂
n°	H <input type="checkbox"/> ₁ F <input type="checkbox"/> ₂	Subutex <input type="checkbox"/> ₁ Suboxone <input type="checkbox"/> ₂ Générique <input type="checkbox"/> ₃	mg []	Aucune <input type="checkbox"/> ₁ Benzodiazépine : <input type="checkbox"/> ₂ Autre psychotrope : <input type="checkbox"/> ₃	généraliste <input type="checkbox"/> ₁ d'institution <input type="checkbox"/> ₂	rempli <input type="checkbox"/> ₁ refusé <input type="checkbox"/> ₂ non remis <input type="checkbox"/> ₃ cause :	oui <input type="checkbox"/> ₁ non <input type="checkbox"/> ₂
n°	H <input type="checkbox"/> ₁ F <input type="checkbox"/> ₂	Subutex <input type="checkbox"/> ₁ Suboxone <input type="checkbox"/> ₂ Générique <input type="checkbox"/> ₃	mg []	Aucune <input type="checkbox"/> ₁ Benzodiazépine : <input type="checkbox"/> ₂ Autre psychotrope : <input type="checkbox"/> ₃	généraliste <input type="checkbox"/> ₁ d'institution <input type="checkbox"/> ₂	rempli <input type="checkbox"/> ₁ refusé <input type="checkbox"/> ₂ non remis <input type="checkbox"/> ₃ cause :	oui <input type="checkbox"/> ₁ non <input type="checkbox"/> ₂
n°	H <input type="checkbox"/> ₁ F <input type="checkbox"/> ₂	Subutex <input type="checkbox"/> ₁ Suboxone <input type="checkbox"/> ₂ Générique <input type="checkbox"/> ₃	mg []	Aucune <input type="checkbox"/> ₁ Benzodiazépine : <input type="checkbox"/> ₂ Autre psychotrope : <input type="checkbox"/> ₃	généraliste <input type="checkbox"/> ₁ d'institution <input type="checkbox"/> ₂	rempli <input type="checkbox"/> ₁ refusé <input type="checkbox"/> ₂ non remis <input type="checkbox"/> ₃ cause :	oui <input type="checkbox"/> ₁ non <input type="checkbox"/> ₂
n°	H <input type="checkbox"/> ₁ F <input type="checkbox"/> ₂	Subutex <input type="checkbox"/> ₁ Suboxone <input type="checkbox"/> ₂ Générique <input type="checkbox"/> ₃	mg []	Aucune <input type="checkbox"/> ₁ Benzodiazépine : <input type="checkbox"/> ₂ Autre psychotrope : <input type="checkbox"/> ₃	généraliste <input type="checkbox"/> ₁ d'institution <input type="checkbox"/> ₂	rempli <input type="checkbox"/> ₁ refusé <input type="checkbox"/> ₂ non remis <input type="checkbox"/> ₃ cause :	oui <input type="checkbox"/> ₁ non <input type="checkbox"/> ₂
n°	H <input type="checkbox"/> ₁ F <input type="checkbox"/> ₂	Subutex <input type="checkbox"/> ₁ Suboxone <input type="checkbox"/> ₂ Générique <input type="checkbox"/> ₃	mg []	Aucune <input type="checkbox"/> ₁ Benzodiazépine : <input type="checkbox"/> ₂ Autre psychotrope : <input type="checkbox"/> ₃	généraliste <input type="checkbox"/> ₁ d'institution <input type="checkbox"/> ₂	rempli <input type="checkbox"/> ₁ refusé <input type="checkbox"/> ₂ non remis <input type="checkbox"/> ₃ cause :	oui <input type="checkbox"/> ₁ non <input type="checkbox"/> ₂
n°	H <input type="checkbox"/> ₁ F <input type="checkbox"/> ₂	Subutex <input type="checkbox"/> ₁ Suboxone <input type="checkbox"/> ₂ Générique <input type="checkbox"/> ₃	mg []	Aucune <input type="checkbox"/> ₁ Benzodiazépine : <input type="checkbox"/> ₂ Autre psychotrope : <input type="checkbox"/> ₃	généraliste <input type="checkbox"/> ₁ d'institution <input type="checkbox"/> ₂	rempli <input type="checkbox"/> ₁ refusé <input type="checkbox"/> ₂ non remis <input type="checkbox"/> ₃ cause :	oui <input type="checkbox"/> ₁ non <input type="checkbox"/> ₂
n°	H <input type="checkbox"/> ₁ F <input type="checkbox"/> ₂	Subutex <input type="checkbox"/> ₁ Suboxone <input type="checkbox"/> ₂ Générique <input type="checkbox"/> ₃	mg []	Aucune <input type="checkbox"/> ₁ Benzodiazépine : <input type="checkbox"/> ₂ Autre psychotrope : <input type="checkbox"/> ₃	généraliste <input type="checkbox"/> ₁ d'institution <input type="checkbox"/> ₂	rempli <input type="checkbox"/> ₁ refusé <input type="checkbox"/> ₂ non remis <input type="checkbox"/> ₃ cause :	oui <input type="checkbox"/> ₁ non <input type="checkbox"/> ₂

Annexe 4: Avis d'information destiné au patient**Enquête DBG**
Défiance envers la Buprénorphine Générique
avis d'information au patient

Le 07 Avril 2014

Madame, Monsieur,

Nous vous remercions de participer à une étude scientifique sur les usages des médicaments de substitution opiacés organisée par la faculté de médecine de Poitiers et le réseau local Lille Métropole.

Ce questionnaire comporte des questions très personnelles mais il est strictement anonyme c'est à dire que vos réponses ne pourront jamais être rapportées à votre identité. Les résultats porteront sur des quantités de personnes et non sur vous seul(e).

Merci de répondre soigneusement aux questions selon ce que vous faites ou ce que vous ressentez. Vous le pliez ensuite pour le mettre dans l'enveloppe blanche que vous scellerez en la fermant. Puis vous la remettez au pharmacien.

ATTENTION :

- merci de cocher un seul numéro par ligne
- Ne pas confondre « SUBUTEX^o » et « BUPRENORPHINE générique »
- Le Subutex^o est un nom de marque d'un produit appelé Buprénorphine. Ce produit est distribué actuellement sous 3 noms différents SUBUTEX - BUPRENORPHINE - SUBOXONE

Les boites avec le nom « BUPRENORPHINE» sont des génériques.

En cas de réclamation ou de problème, vous pouvez en parler au pharmacien directement ou bien écrire au promoteur de l'étude :

Dr Philippe BINDER

Médecine générale
Maitre de conférence associé
Faculté de médecine de Poitiers
Département de médecine générale
Directeur du Pôle Recherche
Addictologue
Coordinateur du réseau RAP
Réseau Addiction Poitou-Charentes
1 allée des Tilleuls
17430 LUSSANT
tel: 05 46 83 47 57

Annexe 5: Avis du CPP

Comité de Protection des Personnes

QUEST III

*Agréé par arrêté ministériel en date du 31 mai 2012,
Constitué selon l'arrêté du Directeur Général de l'ARS Poitou Charentes en date du 25 juin 2012.*

C.H.U. La Milétrie
Pavillon le Blaye – Porte 9
2 rue de la milétrie - BP 577 - 86021 POITIERS CEDEX
Tél : 05.49.45.21.57
Fax : 05.49.46.12.62
E-mail : cpp-ouest3@chu-poitiers.fr

Monsieur Philippe BINDER
9 rue du Piaud
17430 LUSSANT

Poitiers, le 24 mars 2014

Objet : Avis

Monsieur,

Le Comité a étudié lors de la réunion du 19 mars 2014, le projet de d'étude suivant :

Numéro de l'essai : Etude DBG

Titre de l'essai : « Défiance envers la Buprénorphine Générique ».

Identité du promoteur : RAP – Réseau Addictions Poitou Charentes
1 Allée des Tilleuls – 17430 LUSSANT

Identité du responsable : Dr Philippe BINDER - 9 rue du Piaud - 17430 LUSSANT

Versions :
Lettre de saisine : 25/02/14
Protocole : non daté, pas de version, non paginé
Résumé : non daté, pas de version
Courrier aux pharmaciens : 25/02/14
Modèle de convention : pas de version
Fiche de recueil / registre : pas de version
Questionnaire : non daté, pas de version

Le quorum général étant constaté,

Mr	L.	LACOSTE	Qualifié en matière de recherche biomédicale	(T)
Mr	D.	FRASCA	Epidémiologiste	(S)
Mr	J.P.	DECOURT	Médecin généraliste	(T)
Mme	C.	AIGRIN	Pharmacien	(S)
Mme	M.	AUMOND-SIMONIN	Infirmière	(T)
Mlle	V.	BONNAUD	Psychologue	(T)
Mme	L.	GATTI	Qualifiée en matière juridique	(S)
Mr	D.	MAROUBY	Représentant d'association de malades	(T)
Mr	O.	MONLEZUN	Représentant d'association de malades	(S)

Les membres du CPP ont délibéré et émis l'avis suivant :

Un certain nombre d'informations et modifications complémentaires doivent être apportées :

. Joindre un document confirmant la nature observationnelle.

- . Préciser les dates de début et de fin d'étude.
- . Ajouter une date et une version aux différents documents qui doivent être paginés.
- . Les moyens humains semblent adaptés. Joindre le CV de l'interne, du chef de clinique et du pharmacien cités ainsi que le numéro d'inscription à l'ordre des médecins du Dr Binder.
- . La liste des pharmacies impliquées au fur et à mesure du développement de l'étude devra être communiquées au CPP avec le CV du pharmacien ayant signé la convention.
- . Nombre de patients :
Ce nombre n'est pas justifié et reste flou dans une fourchette de 400 à 1000 fiches étudiées. Justifier le nombre à recueillir à partir de l'étude de faisabilité déjà effectuée.
- . Critère de jugement principal : « Indice de mésusage et l'indice de dépendance », à clarifier car l'objectif principal fait état de l'indice de mésusage seul ! Il est à noter que l'indice de dépendance est quant à lui repris dans les critères d'évaluation secondaire.

Cette étude repose sur le patient, qui devra répondre à un questionnaire, préciser les modalités d'information de ce patient par le pharmacien, **joindre un document écrit d'information**. Il n'est pas fait mention du CCTIRS ou de la CNIL.

La nature des questions ne semble pas de nature à déséquilibrer l'humeur. Chaque pharmacie recueillera 4 à 12 fiches, que le patient aura rempli sur place et remis dans une enveloppe scellée, puis que le pharmacien glissera ostensiblement devant le patient dans la grande enveloppe recevant toutes les fiches. Le peu de fiches recueillies par pharmacie implique **de sécuriser cette grande enveloppe** qui recueillera toutes les fiches afin de préserver l'anonymat des réponses. De la même façon, une fois les données saisies dans le fichier excel, le fait de **réadresser le fichier excel des données locales à chaque pharmacie peut se discuter pour des problèmes de sécurisation**.

Statistique :

Analyse univariée, puis multivariée ? avec régression logistique ? permettant la mise en évidence des facteurs de risque indépendants.

. Convention :

A reformuler par « le patient ayant accepté, remplit le questionnaire puis l'insère dans la pochette »
Apposer la signature du Dr Binder

. Classification de l'étude :

Etude épidémiologique descriptive observationnelle transversale. Il est classique d'effectuer des études épidémiologiques sur les effets indésirables des médicaments dans le cadre de la prescription et de l'utilisation habituelle de ceux-ci. Le mésusage fait partie des effets indésirables. L'étude DBG sera complémentaire de l'étude OPPILOM et OPPEMA déjà réalisées avec les professionnels. Si l'étude DBG fait appel à un questionnaire à remplir par le patient, le CPP retient la classification en étude épidémiologique observationnelle.

Conclusion :

Cette étude épidémiologique multicentrique concerne 210 pharmacies pour 400 à 1000 patients, de 10 régions françaises, venant chercher un traitement de buprénorphine en pharmacie d'officine afin d'évaluer l'indice de mésusage.

Cette étude s'appuie sur le soutien logistique du réseau RAP. Les moyens sont adaptés, l'information nécessite un support écrit qui doit être présenté. Le rapport bénéfice/ risque est favorable.

Le vice président a reçu mandat des membres pour valider ces différentes informations et modifications dès réception.

Soyez assuré, Monsieur, de mes sentiments les meilleurs.

Le Vice-président
Dr L. LACOSTE



Annexe 6: Questionnaire patient

Faculté de
médecine &
pharmacie

Département de
médecine générale



N°pharmacie

59

N° patient

Enquête DBG 2014

Nous vous remercions de participer à une étude scientifique sur les usages des médicaments de substitution organisée par la faculté de médecine et de pharmacie de Lille et de Poitiers .

Ce questionnaire est strictement anonyme.

Merci de le remplir puis de le remettre au pharmacien dans l'enveloppe scellée pour en garder l'anonymat.

***ATTENTION** : merci de cocher un seul choix par ligne*

Ne pas confondre « SUBUTEX^o » et « BUPRENORPHINE générique »

Le Subutex^o est un nom de marque d'un produit appelé Buprénorphine. Ce produit est distribué actuellement sous 3 noms différents

SUBUTEX – BUPRENORPHINE – SUBOXONE

Les boîtes avec le nom « BUPRENORPHINE » sont des génériques

Mettre une croix ou un chiffre dans la case exacte

- 1- Je suis : homme []₁, femme []₂
- 2- Mon âge est : [] ans (*en chiffres*)
- 3- J'ai la CMU : oui []₁ non []₂ je ne sais pas []₃
- 4- Mes ressources viennent de : secours/amis/famille []₁ revenu non déclaré []₂ R.M.I/pension/allocation []₃ un emploi []₄
- 5- Mon médicament de substitution actuel s'appelle: Buprénorphine []₁ Subutex° []₂ Suboxone° []₃
- 6- J'en prends depuis : moins d'un mois []₁ entre 1 et 3 mois []₂ entre 3 et 12 mois []₃ plus d'un an []₄
- 7- en une seule prise par jour []₁ en plusieurs prises par jour []₂
- 8- Actuellement sa dose est de [] mg par jour (*en chiffres*)

Autres usages :

- 9- depuis 1 mois il m'est arrivé de participer à du trafic illicite:..... non []₁ 1 ou 2 fois []₂ plus de 3 fois []₃
- 10- depuis 1 mois j'ai pris de l'héroïne ou de la cocaïne ou des amphétamines :..... non []₁ 1 ou 2 fois []₂ plus de 3 fois []₃
- 11- depuis 1 mois j'ai fumé du cannabis :..... non []₁ 1 ou 2 fois []₂ plus de 3 fois []₃
- 12- depuis 1 mois j'ai bu de l'alcool :..... jamais []₁ moins de 5 verres par jour []₂ 5 verres ou plus/ jour []₃
- 13- depuis 1 mois j'ai pris des médicaments pour les nerfs, l'anxiété ou la dépression : non []₁ parfois []₂ tous les jours []₃

Pour moi, actuellement, un ou plusieurs de ces produits : substitution, médicament, drogue, ou même alcool...

... ou un ou plusieurs de ces comportements: fumer, sniffer, injecter, dealer...

- 14- ...sont plus fréquents, plus prolongés, ou en quantité plus importantes que prévu : oui []₁ non []₂
- 15- ...m'empêchent de remplir mes obligations majeures au travail ou à la maison : oui []₁ non []₂
- 16- ...m'occasionnent des problèmes sociaux ou relationnels : oui []₁ non []₂
- 17- ...m'ont fait réduire ou abandonner des activités sociales, occupationnelles ou de loisirs : oui []₁ non []₂
- 18- ...m'ont provoqué ou aggravé des troubles physiques ou psychologiques ou une maladie : oui []₁ non []₂
- 19- Les continuer peut être physiquement dangereux :..... oui []₁ non []₂
- 20- J'ai essayé de les diminuer ou de les arrêter sans y parvenir :..... oui []₁ non []₂
- 21- Je passe beaucoup trop de temps à essayer de m'en procurer ou à récupérer des effets après :oui []₁ non []₂
- 22- J'ai des envies très fortes ou obsédantes d'en prendre ou d'avoir ce comportement..... oui []₁ non []₂
- 23- J'ai des troubles à l'arrêt et qui cessent quand j'en reprends:..... oui []₁ non []₂
- 24- Il faut que j'augmente les doses pour avoir les mêmes effets..... oui []₁ non []₂

Attention Ces questions concernent aussi l'usage de l'alcool, du Subutex° ou de la buprénorphine ..

Substitution :

- 25- J'ai déjà pris du Subutex° : non []₁ oui, moins d'un mois []₂ entre 1 et 3 mois []₃ plus de 3 mois []₄
- 26- J'ai déjà pris la Buprénorphine (générique) : non []₁ oui, moins d'un mois []₂ entre 1 et 3 mois []₃ plus de 3 mois []₄
- 27- si j'ai pris la Buprénorphine (générique) : je l'ai continuée []₁ je l'ai arrêtée pour revenir au Subutex° []₂ autre situation []₃
- 28- depuis 1 mois il m'est arrivé de sniffer le Subutex° ou la Buprénorphine..... non []₁ 1 ou 2 fois []₂ plus de 3 fois []₃
- 29- depuis 1 mois il m'est arrivé d'injecter le Subutex° ou la Buprénorphine..... non []₁ 1 ou 2 fois []₂ plus de 3 fois []₃
- 30- le générique est moins efficace que le Subutex° pour la substitution : vrai []₁ faux []₂ je ne sais pas []₃
- 31- le générique provoque des troubles (sueurs, anxiété, insomnie, crampes, nausées etc...): vrai []₁ faux []₂ je ne sais pas []₃
- 32- le générique est moins pratique (moins facile à couper, fond moins bien sous la langue...): vrai []₁ faux []₂ je ne sais pas []₃
- 33- le générique est moins facile à sniffer ou à injecter :..... vrai []₁ faux []₂ je ne sais pas []₃

Je pense que mon traitement de substitution actuel est devenu pour moi ... :

- 34- Un piège qui me fait du tort: pas du tout []₁ pas vraiment []₂ oui un peu []₃ oui vraiment []₄
- 35- Un traitement ordinaire avec lequel je me sens normal: pas du tout []₁ pas vraiment []₂ oui un peu []₃ oui vraiment []₄
- 36- Comme une drogue qui me fait aussi du bien: pas du tout []₁ pas vraiment []₂ oui un peu []₃ oui vraiment []₄

Je vous remercie d'avoir participé à cette étude scientifique

Auteur: FERRAH Nourredine

Date de soutenance: 18 Septembre 2014

Titre de la thèse: Défiance vis-à-vis de la Buprénorphine générique. Étude quantitative dans la métropole lilloise.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement: Addictologie

DES + spécialité: Médecine générale

Mots-clés: Subutex®, Buprénorphine, générique, défiance, addictologie.

Résumé

Titre de la thèse: Défiance vis-à-vis de la Buprénorphine générique. Étude quantitative dans la métropole lilloise.

Contexte: Dans un contexte nécessaire de rationalisation des dépenses de santé, la diffusion des médicaments génériques constitue en France une option indispensable. Cependant, certaines molécules peinent à pénétrer le marché. C'est le cas de la Buprénorphine Haut Dosage (BHD) qui, avec ses 20% de taux de pénétration, représente la molécule la moins génériquée de toute la pharmacopée. **L'objectif de ce travail est de comprendre les raisons de cette défiance dans la métropole lilloise.**

Méthode: Étude quantitative transversale réalisée auprès d'usagers au sein de 35 officines de la métropole lilloise.

Résultats: Sur 276 questionnaires déposés, 171 ont été remplis. 71% des usagers prenaient du SUBUTEX® ; 25% le générique et seulement 4% sous SUBOXONE®. La posologie moyenne était de 8,506 mg; plus basse pour les patients sous générique (5,622 mg) que sous princeps (9,769 mg). Le mésusage était plus fréquent sous princeps. Une régression logistique mixte mettait en évidence, de manière significative, des déterminants en faveur de la poursuite du générique à savoir, une posologie faible ($p=0,009$); l'absence de Couverture Médicale Universelle (CMU) ($p=0,01$) et une faible ancienneté de substitution ($p=0,03$). Les raisons évoquées par les patients défiant sont l'efficacité moindre du générique (82%), une galénique moins pratique (82%) et une moins bonne tolérance (54%).

Conclusion: Hormis les critères objectifs de défiance (efficacité, tolérance et galénique), cette étude soulève également un rapport différent à la substitution des usagers, avec un profil plus "adapté" chez les défiant et plus "conformiste" chez ceux sous générique d'après la classification de MERTON.

Composition du jury

Président: Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Assesseurs: Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER

Monsieur le Docteur Nassir MESSAADI (directeur de thèse)

Monsieur le Docteur Pierre AUGUET-MANCINI