

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 9 juillet 2019

Par Mlle Justine CONARD

---

**L'addiction à l'héroïne et sa prise en charge**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Docteur Karim BELARBI

Maître de Conférences en Pharmacologie – Faculté de Pharmacie – Université de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** Professeur Bernard GRESSIER

Professeur de Pharmacologie (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille

Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

**Assesseur(s) :** Docteur Emilie DELEDEUILLE

Docteur en Pharmacie – Pharmacien assistant – Pharmacie Vanwelden de Mouchin





## Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL

M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique

Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques

M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## Remerciements

A mon président de thèse,  
Monsieur **Karim Belarbi**,

*Pour avoir accepté de présider ce jury et pour la qualité de votre enseignement tout au long de mon cursus universitaire.  
Soyez assuré, Monsieur, de ma profonde estime et de ma gratitude.*

A mon directeur de thèse,  
Monsieur le **Professeur Bernard Gressier**,

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon travail. Je tiens à vous exprimer mes remerciements pour l'excellence de votre enseignement durant mes années d'étude. Veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.*

A **Emilie**,

*Merci d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse. C'est un plaisir de clôturer avec toi ce que l'on a commencé ensemble.*

A l'équipe de la **Pharmacie de Paris** à Dunkerque,  
Tout d'abord à **Mme Campagne**,

*Pour votre compréhension et votre humanité. Merci de m'avoir fait confiance. Soyez assurée de mon profond respect.*

A **Mélanie, Diane et Lucie**,

*Pour leur accueil exemplaire et leur bonne humeur. Je n'aurais pas pu espérer de meilleures collègues. Travailler avec vous a été un plaisir !*

A mes parents,

*Ceux à qui je dois tout ce que je suis devenue aujourd'hui. Sans vous, rien n'aurait été possible. Merci pour votre amour. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir toujours soutenue.  
Vous êtes ma chance, je vous aime à l'infini.*

**A Edu,**

*Pour l'enthousiasme que tu as manifesté à chacune de tes visites sur Dunkerque.*

A mes fidèles copines de lycée,  
**Héloïse, Marie et Stéphanie,**

*Pour tous ces moments passés avec vous que le temps ne saurait effacer. Merci d'être  
là pour moi, je serai toujours là pour vous.*

**A Victor,**

*Pour avoir supporté l'insupportable. Pour ta patience à toute épreuve. Je te dois tant...*

**Aux Dunkerquois,**

*Pour leur accueil et leur chaleur.  
Pour m'avoir si souvent égayée et parfois bouleversée.  
Vous m'avez profondément touchée.*

## Table des matières

<b>Introduction .....</b>	<b>17</b>
<b>Première partie : l'addiction à l'héroïne .....</b>	<b>19</b>
<b>A. Histoire de l'opium et de l'héroïne .....</b>	<b>20</b>
<b>B. Du pavot à l'héroïne.....</b>	<b>21</b>
1. Caractéristiques du <i>Papaver Somniferum</i> .....	21
2. Composition de l'opium.....	22
3. Synthèse de l'héroïne .....	23
4. Les différentes formes d'héroïne .....	24
a. Héroïne n°3.....	24
b. Héroïne n°4.....	24
c. Héroïnes n°1 et n°2 .....	24
d. Black tar (« goudron noir »).....	24
5. Les produits de coupe .....	25
6. La teneur moyenne en héroïne.....	25
<b>C. Commerce illicite de l'héroïne .....</b>	<b>25</b>
1. Trafic mondial.....	25
a. Le Triangle d'or .....	26
b. Le Croissant d'or .....	26
c. Le Mexique .....	26
2. Statut légal de l'héroïne en France .....	27
3. Statistiques sur les usagers d'héroïne en France.....	27
4. Prix de l'héroïne.....	28
<b>D. Les différents modes de consommation .....</b>	<b>29</b>
1. L'injection .....	29
a. Technique de l'injection .....	30
b. Concernant les points d'injection .....	31
c. Risques liés à l'injection.....	31
2. Par inhalation .....	32
3. Le sniff .....	33
4. Autre : le plug .....	34
<b>E. Les effets de l'héroïne .....</b>	<b>35</b>
1. Les effets recherchés .....	35
2. Synthèse des principaux effets des morphiniques.....	36
3. Toxicocinétique.....	37
4. Mécanismes d'action .....	38

a.	Système opioïde endogène .....	38
b.	Système opioïde endogène et addiction aux opiacés .....	41
c.	Tolérance.....	43
d.	Syndrome de sevrage.....	45
<b>F.</b>	<b>Complications liées à la consommation d'héroïne .....</b>	<b>50</b>
1.	L'overdose .....	50
2.	Comorbidités somatiques .....	52
a.	VIH.....	52
b.	VHC .....	52
c.	VHB .....	53
d.	Problèmes bucco-dentaires.....	53
e.	Infections de la peau/tissus mous.....	54
f.	Risques spécifiques chez les femmes.....	54
g.	Autres complications.....	54
3.	Comorbidités psychiatriques .....	55
4.	Conséquences sociales.....	55
<b>G.</b>	<b>Politique de réduction des risques.....</b>	<b>55</b>
1.	Stéribox .....	56
2.	Salle de consommation à moindre risque ou « salle de shoot » .....	58
3.	Programme d'échange de seringue en pharmacie .....	59
4.	Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de Risques pour Usagers de Drogues .	60
	<b>Deuxième Partie : La prise en charge de l'héroïnomanie .....</b>	<b>61</b>
<b>A.</b>	<b>Le sevrage direct .....</b>	<b>62</b>
<b>B.</b>	<b>Les Traitements de Substitution aux Opiacés.....</b>	<b>63</b>
1.	Historique et état des lieux.....	63
a.	Historique .....	63
b.	État des lieux .....	63
2.	Objectifs des TSO .....	64
a.	Objectifs généraux .....	64
b.	Objectifs spécifiques liés à la dispensation en officine.....	65
3.	Prise en charge globale et suivi en réseau .....	65
a.	Les CSAPA : généralités & prise en charge globale .....	65
b.	Hébergements proposés par les CSAPA & stratégie d'éloignement .....	66
<b>C.</b>	<b>Les différents TSO.....</b>	<b>67</b>
1.	Méthadone .....	68
a.	Présentation .....	68
b.	Cadre légal .....	69
c.	Pharmacodynamie .....	69
d.	Pharmacocinétique .....	69
e.	Mise en place du traitement et choix du dosage.....	70
f.	Effets indésirables.....	71
g.	Contre-indications.....	71

h.	Précautions d'emploi .....	71
i.	Interactions médicamenteuses.....	72
<b>2.</b>	<b>Buprénorphine à Haut Dosage ou Subutex .....</b>	<b>74</b>
a.	Présentation .....	74
b.	Cadre légal .....	75
c.	Pharmacodynamie .....	75
d.	Pharmacocinétique .....	75
e.	Mise en place du traitement et choix du dosage.....	76
f.	Effets indésirables.....	76
g.	Contre-indications.....	77
h.	Précautions d'emploi .....	77
i.	Interactions médicamenteuses.....	77
<b>3.</b>	<b>Suboxone.....</b>	<b>78</b>
a.	Présentation .....	78
b.	Cadre légal .....	79
c.	Pharmacodynamie .....	79
d.	Pharmacocinétique .....	79
e.	Mise en place du traitement et choix du dosage.....	79
f.	Effets indésirables.....	79
g.	Contre-indications.....	79
h.	Précautions d'emploi .....	80
i.	Interactions médicamenteuses.....	80
<b>4.</b>	<b>Cas particulier du sulfate de morphine .....</b>	<b>80</b>
<b>D.</b>	<b>Stratégie thérapeutique .....</b>	<b>81</b>
<b>E.</b>	<b>Conseil officinal.....</b>	<b>81</b>
1.	Les compétences et les atouts du pharmacien d'officine.....	81
2.	Mesures hygiéno-diététiques & conseils .....	82
3.	Observations des signes cliniques liés au sur/sous-dosage.....	83
a.	Sur-dosage.....	84
b.	Sous-dosage.....	84
<b>F.</b>	<b>Situations spécifiques.....</b>	<b>84</b>
1.	Arrêt du TSO .....	84
2.	Passage d'une molécule à une autre.....	86
3.	TSO et grossesse .....	87
4.	TSO et douleurs .....	88
5.	TSO et voyage .....	90
6.	TSO en milieu carcéral .....	90
<b>G.</b>	<b>Limites &amp; perspectives.....</b>	<b>91</b>
1.	Limites des TSO .....	91
a.	La non délivrance en officine.....	91
b.	Décès par surdosage de TSO.....	92
c.	Le mésusage des TSO .....	93

<b>2. Perspectives.....</b>	<b>98</b>
a. Le propranolol.....	98
b. La primoprescription de méthadone en ville.....	98
c. Orobupré* 2 et 8mg, lyophilisat oral .....	99
d. Zubsolv* comprimé sublingual .....	99
e. Forme injectable de BHD à libération prolongée.....	99
f. Probuphine* : l'implant de BHD .....	99
g. Forme injectable de BHD à action rapide.....	100
<b>Partie 3 : Enquête officinale.....</b>	<b>101</b>
<b>A. Mise en place du questionnaire .....</b>	<b>102</b>
<b>B. Les questions posées .....</b>	<b>102</b>
<b>C. Les réponses obtenues et interprétations des résultats .....</b>	<b>109</b>
<b>D. Conclusion de l'enquête .....</b>	<b>136</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>139</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>141</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>153</b>

## **Liste des abréviations**

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ALD : Affection Longue Durée

AM : Assurance Maladie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARS : Agence Régionale de Santé

ATP : Adénosine TriPhosphate

ATV : Aire Tegmentale Ventrale

BHD : Buprénorphine à Haut Dosage

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

B/R : Rapport Bénéfice-Risque

CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour Usagers de Drogues

CI : Contre-Indiqué

CMC : CarboxyMéthyl Cellulose

CMU-C : Couverture Maladie Universelle Complémentaire

CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CSP : Code de la Santé Publique

CTR : Centre Thérapeutique Résidentiel

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux

ECG : Electrocardiogramme

FDA : Food and Drug Administration  
GABA : Gamma amino butyrique acid  
IV : Intraveineux(se)  
LC : Locus Cereleus  
LP : Libération Prolongée  
MSO : Médicaments de Substitution aux Opiacés  
MST : Maladie Sexuellement Transmissible  
NA : Noradrénaline  
NAc : Noyau accumbens  
PESP : Programme d'Echange de Seringue en Pharmacie  
PLS : Position Latérale de Sécurité  
PRR : Politique de Réduction des Risques  
RDR : Réduction Des Risques  
SC : Sous-Cutané  
SCMR : Salle de Consommation à Moindre Risque  
SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise  
SNC : Système Nerveux Central  
SSNN : Syndrome de Sevrage Néonatal  
T1/2 : Temps de demi-vie  
TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés  
VHB : Virus de l'hépatite B  
VHC : Virus de l'hépatite C  
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine  
VO : Voie orale



# INTRODUCTION

L'opium, extrait de la sève du pavot est une des plus anciennes drogues du monde. C'est aussi à partir de l'opium que l'on produit l'héroïne, encore plus puissante. (36) Celle-ci était en vente libre en pharmacie et utilisée comme médicament contre diverses affections respiratoires avant que l'on découvre son potentiel toxicomanogène et qu'on la retire du marché dans les années 1910. (96)

L'héroïne est aujourd'hui classée comme stupéfiant et est devenue la drogue qui suscite certainement le plus de stéréotypes et de préjugés.

Si sa consommation en population générale apparaît très faible avec un nombre de 160 000 héroïnomanes en France, elle est néanmoins encore largement retrouvée dans des quartiers sensibles ou encore parmi les populations en état de précarité. (11) (17)

Une des hypothèses pour expliquer cette prise d'héroïne est sans doute l'automédication : des usagers qui ont vécu des traumatismes importants au cours de leur vie et qui vont trouver dans l'héroïne à la fois une source de plaisir et un formidable remède à leur souffrance physiologique et psychique. Cependant, elle provoque dans un second temps une addiction accrue, avec une dépendance physique et psychologiques telles qu'elle devient le centre de l'existence de l'héroïnomane. (36)

L'héroïne va également devenir un facteur de comorbidités somatiques (transmissions de maladies virales, dénutrition...), sociales (précarité, exclusion et marginalisation...) et psychiatriques.

Dans une 1<sup>ère</sup> partie, sera développée l'addiction à l'héroïne. D'abord, comment elle est fabriquée à partir du pavot et comment se déroule son commerce illicite.

Puis, les mécanismes de l'addiction (dépendance et tolérance) seront détaillés d'un point de vue plus scientifique.

Aussi, nous verrons quelles sont les complications à craindre chez le consommateur dépendant.

Pour clôturer cette première partie, seront cités les moyens mis en place pour réduire la transmission de maladies dans une politique de réduction des risques.

La 2<sup>nde</sup> partie sera consacrée à la prise en charge de l'héroïnomanie. Les différents médicaments de substitution seront passés en détail, ainsi que le choix de la stratégie thérapeutique et le rôle du pharmacien d'officine.

Enfin quelques situations spécifiques seront abordées (la grossesse, les situations de douleur...).

Pour terminer, la 3<sup>ème</sup> partie est une enquête réalisée auprès des officinaux à l'échelle nationale, le but étant d'analyser leur délivrance de Traitement de Substitution aux Opiacés et d'étudier leur relation avec le patient toxicomane au quotidien.

# PREMIERE PARTIE : L'ADDICTION A L'HEROÏNE

## A. Histoire de l'opium et de l'héroïne

(1) (2) (3) (4) (96)

Le pavot d'où provient l'opium était déjà cultivé en Basse Mésopotamie 3000 ans avant JC. Cette plante était surnommée « plante de la joie » pour ses effets euphoriques, et la récolte du pavot fut enseignée aux Egyptiens, puis le long de la Méditerranée, aux grecs et aux romains.

Au 16ème siècle, c'est le médecin suisse Paracelse qui recommande l'usage de l'opium sous le nom de laudanum (=teinture d'opium) comme analgésique.

Il était préparé sous de multiples formes avant que l'apothicaire anglais Sydenham n'en propose une formule simple et efficace qui sera vendue en pharmacie.

Au 18ème siècle, les hollandais exportent l'opium indien vers la Chine et y introduisent la pratique de fumer l'opium dans une pipe à tabac. **L'opium hébète, assoupit ou relaxe, et plonge le consommateur dans la dépendance.** Face à une pratique de consommation devenue abusive, l'empereur chinois en interdit l'importation, sans résultat. Malgré l'hostilité des autorités chinoises, les anglais entament un fructueux négoce d'opium exporté d'Inde avec la Chine.



**Figure 1 : Un chinois fumant la pipe à opium (97)**

Début 19ème, l'allemand Sertürner décrit le principe actif de l'opium sous le nom de morphine (du grec Morphée = dieu grec du sommeil et des rêves). Merck en commence la fabrication commerciale. Elle devient l'anti douleur de référence avant que l'on se rende compte que son usage prolongé est responsable d'accoutumance et de syndrome de sevrage.

En Chine, la contrebande à grande échelle oblige les chinois à réagir. Ils détruisent la moitié du stock d'opium entreposé à Hong Kong. Les anglais leur déclarent la guerre. Les chinois sont vaincus en 1842 et acceptent les conditions des anglais : un commerce de l'opium plus libre et la cession de Hong Kong.

16 ans plus tard éclate la 2ème guerre de l'opium opposant la Chine aux britanniques alliés avec les français. Après leur nouvelle défaite, l'opium et son importation deviennent légaux en Chine. Fin 19ème, on notera que la consommation de l'opium en Chine est

multipliée par 4, avec 120 millions de toxicomanes sur les 500 millions d'habitants.

C'est en faisant bouillir de la morphine sur un poêle que le chercheur anglais Wright synthétise pour la première fois l'héroïne, aussi appelée diacétylmorphine.

Dresler la synthétise de nouveau en 1898 en acétylant la morphine et l'exploitera comme médicament pour différentes affections respiratoires dont la tuberculose. Le laboratoire BAYER la commercialisera sous le nom HEROIN (de l'allemand « héroïque ») car on pensait qu'elle soignerait l'addiction à la morphine sans provoquer de dépendance. Des échantillons gratuits sont même envoyés aux morphinomanes qui essaient de mettre fin à leur addiction. L'héroïnomanie se propage à vitesse alarmante.



**Figure 2 : Héroïne Bayer (98)**

20<sup>ème</sup> siècle : La Chine réussit à endiguer sa consommation d'opium et à refermer la parenthèse du pavot. La convention nationale de l'opium officialise le mouvement dans les pays concernés et l'opium devint une substance prohibée.

Bayer arrêta la commercialisation de l'héroïne en 1913 quand on comprit qu'elle était en réalité aussi addictive que la morphine.

## B. Du pavot à l'héroïne

### 1. Caractéristiques du Papaver Somniferum (5) (6) (7)



**Figure 3 : Papaver Somniferum (99)**

Plante originaire d'Asie mineure et de la région méditerranéenne, elle peut atteindre 1,5m

de hauteur ; sa tige est unique et dressée, le plus souvent glabre, vert glauque (recouverte de cire).

La fleur est solitaire, avec 2 sépales qui tombent quand la fleur s'ouvre. Elle est aussi constituée de 4 pétales blancs, roses ou violacés selon la variété.

L'androcée est formé par un grand nombre d'étamines et le gynécée par 8 à 12 carpelles unis sur les bords en un ovaire uniloculaire.

Le fruit est constitué d'une capsule globuleuse surmontée d'un plateau stigmatique, à divisions indéhiscentes ou s'ouvrant par des pores et renfermant une grande quantité de graines.

La tige et la capsule renferment de nombreux vaisseaux lactificères à latex blanc. **C'est ce latex (aussi appelé opium) renfermé par la capsule sera à l'origine de la synthèse de l'héroïne.**

## 2. Composition de l'opium (5)

L'opium (=latex) du grec « jus » est constitué d'eau, de sucres, d'acides organiques et d'alcaloïdes.

Parmi ces alcaloïdes, on trouve :

**-la morphine** : concentration de 10 à 12% dans l'opium

Elle possède une action analgésique, antitussive, psychodysléptique (hallucination, sédation),

Elle provoque une dépression sur le centre respiratoire ; un myosis ; une rétention urinaire et une constipation en agissant sur les fibres lisses.

Elle est susceptible d'entraîner une accoutumance et une dépendance.

**-la codéine** : concentration de 2 à 5%, majoritairement antitussive et antalgique

**-la thébaïne** : 0,5% premier élément de synthèse de codéine et morphine

**-la noscapine** : majoritairement antitussive

**-la codéthylène et la pholcodine** : alcaloïdes hémisynthétiques à action antitussive

**-la papavérine** : 1%, antispasmodique musculotrope agissant sur les fibres musculaires lisses, produite uniquement par synthèse.

### 3. Synthèse de l'héroïne (4) (5) (8) (9) (10)

#### **1<sup>ère</sup> étape : extraction de l'opium**

On incise la capsule encore verte puis on racle le lait qui s'écoule. Le séchage provoque une dégradation partielle des alcaloïdes, se traduisant par un brunissement. Ensuite le produit récolté est malaxé afin d'obtenir un pain ou une pâte (saveur piquante et amère).

#### **2<sup>ème</sup> étape : extraction de la morphine du latex**

- le latex est mélangé à de l'eau et porté à ébullition
- ajout d'hydroxyde de calcium (chaux aérienne) : le but est de rendre la morphine du latex soluble dans l'eau
- ajout de chlorure d'ammonium : la morphine qui était soluble précipite
- filtration : on obtient la morphine base

#### **3<sup>ème</sup> étape : Acétylation de la morphine (obtention de la diacétylmorphine = héroïne)**

-la morphine base est mélangée à de l'anhydride acétique. On ajoute de l'acide sulfurique comme catalyseur. Le tout est chauffé 4 à 5h à 85°C jusqu'à ce que la morphine soit dissoute.

A ce stade, on trouve dans la solution un reste d'eau, de l'acide acétique et de la diacétylmorphine (héroïne)

- la solution est dissoute dans de l'eau (3 fois son volume)
- Ajout de carbonate de sodium ayant pour but de précipiter l'héroïne
- filtration : on obtient l'héroïne base encore appelée l'héroïne brune ou héroïne n°3. Celle-ci n'est pas soluble dans l'eau et est principalement destinée à être fumée.

#### **4<sup>ème</sup> étape : facultative, uniquement pour l'obtention de l'héroïne n°4**

A l'héroïne n°3 est ajouté un mélange d'alcool, d'éther et d'acide chlorhydrique. Le but étant de rendre cette nouvelle forme d'héroïne soluble dans l'eau (permettant l'injection). Du charbon actif est aussi ajouté afin d'éliminer les impuretés.

*Rq : Il s'agit généralement d'un rendement de 10%, 10kg d'opium donnent presque 1kg de morphine-base, qui permet de produire environ 1kg d'héroïne-base. Cette proportion dépend néanmoins du savoir-faire du « chimiste » et de sa capacité à faire sortir un produit le plus pur.*

*Rq 2 : Il existe une production légale de pavot pour alimenter le marché médical en composés pharmaceutiques (morphine, codéine et dérivés). La synthèse est alors différent ; on n'utilise plus l'opium mais la paille du pavot (c'est-à-dire la partie aérienne, tige et capsule) qu'on met en contact avec des solvants spécifiques afin d'extraire les alcaloïdes.*

*Actuellement la France produit 6% du pavot à morphine, par une filiale de Sanofi nommée Francopia, qui en a le monopole exclusif pour la France.*

## 4. Les différentes formes d'héroïne (8) (10)

### a. Héroïne n°3

Elle est aussi appelée héroïne brune.

Il s'agit de l'héroïne-base. Elle est destinée essentiellement à être inhalée car elle est non soluble (de la caféine est donc souvent ajoutée dans les produits de coupe ce qui permet de diminuer le point de fusion du produit). Néanmoins certains consommateurs utilisent du vinaigre ou du citron afin de la rendre soluble dans l'eau pour l'injecter.

Elle n'est pas pure car il manque une étape de raffinement.

### b. Héroïne n°4

De couleur blanche, c'est en fait une héroïne n°3 purifiée par un nouveau traitement et la multiplication des opérations de filtrage et de rinçage nécessitant d'importantes quantités d'eau, proportionnelles au degré de pureté de l'héroïne fabriquée.

On obtient un produit pur en ajoutant de l'alcool éthylique, de l'éther et de l'acide chlorhydrique, pendant un temps et à une température de chauffe très précis.

Elle est soluble dans l'eau car sous forme de sel, principalement sous forme de chlorhydrate d'héroïne. Elle est donc principalement destinée à être injectée.

On ne la trouve pas en France, excepté dans certains quartiers de Paris et de Marseille.

### c. Héroïnes n°1 et n°2

Non utilisées car elles correspondent aux intermédiaires de fabrication. L'héroïne n°2 est en fait la morphine-base.

### d. Black tar (« goudron noir »)

C'est une héroïne impure sous forme de pâte de couleur brune à noire.

Elle est synthétisée principalement au Mexique pour être exportée aux Etats-Unis. C'est une forme impure de la drogue car les paysans mexicains qui la produisent n'ont qu'une faible connaissance de la culture du pavot et de la synthèse d'héroïne : ils omettent des étapes de fabrication en synthétisant directement l'héroïne à partir de la morphine du pavot.

Le taux d'impureté peut atteindre 80%. Cette héroïne est destinée à être dissoute et diluée avant d'être injectée.

On ne la trouve pas pour le moment en France.



**Figure 4 : Black tar (100)**



## 5. Les produits de coupe (10) (12) (17)

Le produit va être « coupé » (dilué) afin de réduire la pureté et ainsi d'augmenter la rentabilité. En effet, 1 kilogramme d'héroïne pure peut être coupée jusqu'à 90%.

La coupe se fait le plus souvent avec du **paracétamol** et de la **caféine**. Ce mélange serait utilisé en raison de son amertume, qui rappelle celle de l'héroïne et permet de leurrer l'utilisateur. La caféine sert également à diminuer le point de fusion de l'héroïne base et à faciliter sa vaporisation pour être inhalée. Le paracétamol serait rajouté pour ses propriétés antalgiques.

On trouve également des substances pharmacologiquement non actives, qui sont retrouvées habituellement dans les drogues illicites et licites comme excipients : **lactose**, **saccharose**, **mannitol** et des minéraux inertes comme le **talc**.

Des produits pharmacologiquement actifs peuvent être retrouvés : **cocaïne**, **amphétamines**, **lidocaïne**, **phénacétine**, **dextrométorphan** et, dans de rares cas, de la **strychnine** (alcaloïde extrêmement toxique utilisé dans la mort-aux-rats).

## 6. La teneur moyenne en héroïne (11)

D'après l'Institut National de Police Scientifique, la teneur moyenne du gramme d'héroïne vendu dans la rue s'élève à **14% en 2017**.

En outre, la teneur en héroïne diminue au fur et à mesure qu'on s'éloigne des zones frontalières de la Belgique et des Pays-Bas. Ce sont les deux grands pays de stockage et de redistribution secondaire de l'héroïne destinée à alimenter l'Europe occidentale.

# C.Commerce illicite de l'héroïne

## 1. Trafic mondial (13) (14) (15) (18)

On trouve au cœur du continent asiatique les deux espaces majeurs de production illicite d'opiacés au monde. Les espaces dits du « Triangle d'or » et du « Croissant d'or » sont la source de la plus grande partie de l'opium produit illégalement dans le monde et de l'héroïne qui alimente les principaux centres de consommation de la planète, depuis l'Amérique du Nord jusqu'au Japon et à l'Australie, en passant par l'Europe et l'Asie elle-même. (13) (14)

a. Le Triangle d'or (15)

Il est à cheval sur la **Birmanie, le Laos et la Thaïlande**. Il représente la zone de plantation de pavots la plus vaste au monde. Il est constitué de zones montagneuses, hautes en altitude et peuplées de forêts denses, qui rendent la région hors de portée des gouvernements de ces pays. Ces conditions climatiques et géographiques rendent la culture du pavot optimale pour les trafiquants.

La majeure partie de l'opium produit dans le Triangle d'or est transformée sur place en héroïne en raison de sa très bonne qualité.

b. Le Croissant d'or (13) (14)

Quant au **Croissant d'or**, il est de façon similaire à cheval sur les régions frontalières de trois pays limitrophes, **l'Afghanistan, l'Iran** et le **Pakistan**. L'Iran a éradiqué toute production commercialement significative et le Pakistan a récemment diminué la sienne de manière très sévère.

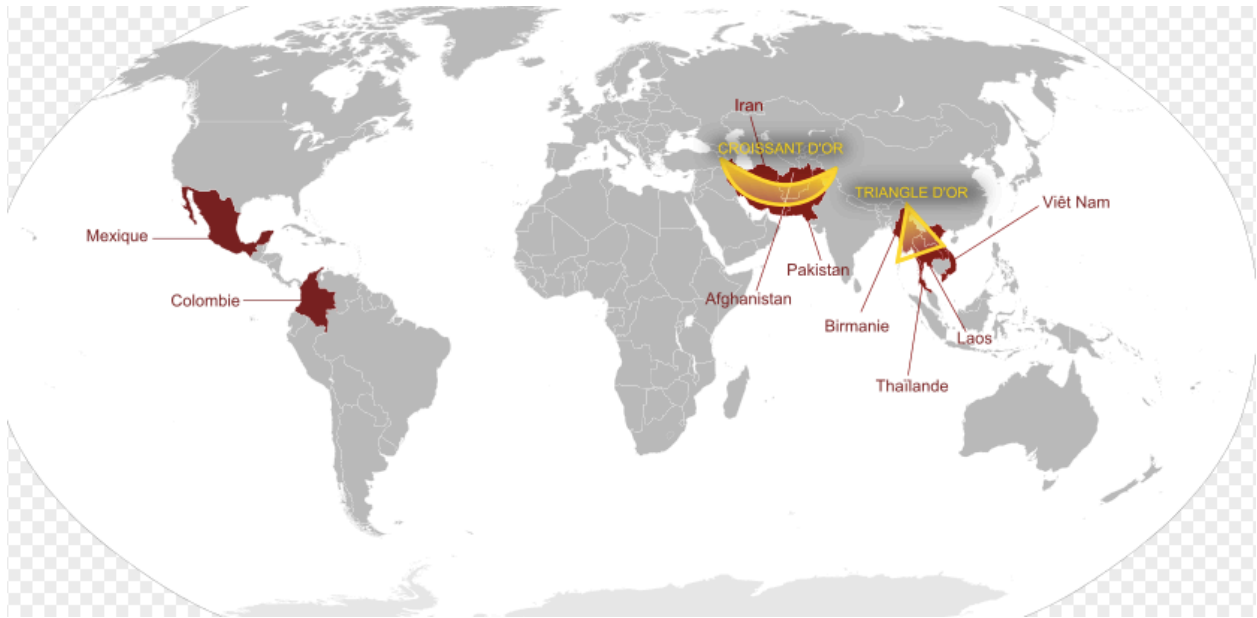
**L'Afghanistan est aujourd'hui devenu le premier pays producteur d'opium devant la Birmanie.**

c. Le Mexique (18)

Plus de 90% de l'héroïne consommée aux Etats-Unis provient du Mexique. D'abord pays de transit de la cocaïne sud-américaine, c'est désormais l'un des principaux producteurs de pavot au monde, derrière l'Afghanistan et la Birmanie.

Aujourd'hui ce trafic alimente un conflit sans précédent où se mêlent l'état, les narcotrafiquants et la population civile : la guerre de l'opium fait rage entre les cartels qui rachètent l'opium des plantations en semant la terreur. Les paysans et les habitants innocents sont souvent contraints de quitter leurs villages, alors contrôlés par les cartels, sont menacés d'enlèvement, rançonnés et deviennent la cible de balles perdues.

On estime à 36 000 le nombre de meurtres commis en 2016 (3 fois plus qu'en Afghanistan), tout cela pour contrôler l'ensemble du trafic de la drogue, avoir la main-mise sur tout le territoire, et gagner le plus d'argent possible.



**Figure 5 : Le Triangle & Croissant d'Or représentés géographiquement (15)**

## 2. Statut légal de l'héroïne en France (28)

L'héroïne est une drogue **classée parmi les stupéfiants**.

L'article L3421 du Code de la Santé publique prévoit :

- pour son **usage** : jusqu'à 3750€ d'amende et jusqu'à 1 an de prison
- pour **incitation à son usage, au trafic et la présentation du produit sous un jour favorable** : jusque 75 000€ d'amende et jusqu'à 5 ans de prison

Les articles 222-34 à 222-43 du Code Pénal prévoient :

- pour **actes de trafic** : jusque 7 500 000€ d'amende et jusqu'à 30 ans de réclusion criminelle

## 3. Statistiques sur les usagers d'héroïne en France (11) (16) (17)

- **Nombre d'usagers estimé** : le niveau d'expérimentation (usage au moins une fois dans la vie) de l'héroïne en population générale en France est faible (1,5% de l'ensemble des 18-64 ans) ; sa consommation est très limitée (0,4% soit 160 000 héroïnomanes). (11)

→ *La stigmatisation de l'héroïne comme « la drogue du sida », et la médicalisation d'une part importante de ses consommateurs par des traitements de substitution (méthadone, buprénorphine à haut dosage) a généré une altération de son image et probablement une restriction de sa diffusion et une diminution de la fréquence de son usage. (16)*

(17)

- **Âge** : l'âge médian est de 30 ans. La moyenne d'âge lors de l'initiation à l'héroïne est de 19 ans.

- **Sexe** : La plupart des usagers sont des hommes (75%).

- **Ressources** : 63% des usagers sont en situation de précarité, dont 14% en grande précarité. La grande précarité se rencontre majoritairement dans les villes de la moitié nord, Lille et Paris. Il n'y a pas de différences significatives dans la répartition des niveaux de précarité suivant le sexe.

- **Mode d'administration** : Le mode d'administration le plus utilisé est la voie nasale pour 53% des usagers (surtout dans les milieux festifs), puis la voie injectable pour 28% et enfin la voie fumée pour 19%.

- **Effets recherchés** : La majorité des usagers (60%) recherchent avant tout « les effets positifs de l'héroïne », puis en 2<sup>ème</sup> position « la gestion du manque » (27%) et enfin « la descente de stimulants » (5%).

La voie nasale est la plus utilisée, quel que soit l'effet recherché ; cependant, elle l'est dans une plus faible mesure chez les personnes cherchant à gérer un manque, au profit de la voie injectable.

- **Consommation au cours du dernier mois** : Au cours du dernier mois, 44% des usagers disent avoir consommé de l'héroïne tous les jours. La quantité quotidienne moyenne consommée par ces usagers est de 1 gramme. Les 56% des usagers restants ont consommé entre 1 et 27 jours au cours du dernier mois (moyenne à 7,5 jours) à raison de 0,5 gramme/jour.

#### 4. Prix de l'héroïne (11) (17)

Selon la dernière étude réalisée par l'INPES, **le prix moyen du gramme d'héroïne est de 40€** (min 20 ; max 160) (11)

Le prix de l'héroïne peut varier selon plusieurs facteurs (17) :

- **La quantité achetée** : le prix de l'héroïne diminue linéairement lorsque la quantité achetée augmente, selon l'effet de ristourne. Le prix est quasiment divisé par 2 à partir de 10 grammes achetés.

La baisse obtenue sur le prix démarre lorsque l'on achète plus d'1 gramme mais cette décroissance s'accélère avec l'augmentation des quantités achetées.

- **Le lieu géographique de l'achat** : le prix moyen d'1 gramme d'héroïne « de rue » est de 30€ à Lille, 40€ à Paris, 50€ à Bordeaux et Toulouse, 80€ à Marseille.

Si on prend comme critère la teneur de l'héroïne au gramme, Lille et Paris restent les villes où l'héroïne apparaît « meilleur marché » à l'opposé de Bordeaux et Toulouse.

→ La répartition géographique des prix au gramme d'héroïne pure montre clairement la dégradation du rapport qualité-prix de l'héroïne au fur et à mesure que l'on s'éloigne des Pays-Bas, zone principale d'entrée de l'héroïne en Europe. En effet, le transport (logistique et risques) est double.

Il existe aussi un faible rapport qualité-prix de l'héroïne dans le sud-ouest de la France alors que le produit est réputé facilement accessible en Espagne.

- **Le sexe de l'usager** : les femmes payent en moyenne 30% plus cher que les hommes.

- **La teneur en héroïne** : elle est en fait loin de déterminer totalement le prix, et réciproquement, le prix n'est pas prédictif de la teneur en héroïne d'un échantillon. Les héroïnes de teneur >30% ont un prix médian de 50€ comme pour certaines à teneur 0,1%. Les « arnaques » sont le lot quotidien de tous les usagers de produits illicites et d'héroïne en particulier.

Une forte corrélation entre le prix du gramme d'héroïne et sa pureté n'est observée qu'à Marseille, ce phénomène étant sûrement lié à la présence d'héroïne blanche.

## D. Les différents modes de consommation

### 1. L'injection (21) (24) (25) (26)

Cette technique est de moins en moins utilisée, en fait elle est majoritairement prise par les plus vieux héroïnomanes qui ne ressentent plus vraiment les effets de l'héroïne par d'autres voies d'administration telles que l'inhalation ou le sniff.

Lors de l'injection, la drogue est maintenue sous forme liquide et est administrée par piqure dans une veine. (21)



**Figure 6 : Injection d'héroïne (101)**

#### a. Technique de l'injection (24) (25) (26)

1. se laver les mains et désinfecter l'endroit où l'on veut se piquer avec un tampon d'alcool, un désinfectant ou une lingette à la chlorhexidine

2. le produit va être préparé dans une cuillère, ou mieux dans un Stéricup (disponible dans les Stéribox et les Kit+). La cuillère DOIT être préalablement désinfectée avec soin (à l'aide d'alcool, javel), rincée à l'eau et séchée à l'air ambiant.

3. la poudre d'héroïne est mélangée à de l'eau : l'idéal est d'utiliser de l'eau pour préparation injectable en ampoule auto-cassable (stérile). On peut aussi utiliser du sérum physiologique ou de l'eau minérale encapsulée s'ils viennent d'être ouverts, ou encore de l'eau de robinet préalablement bouillie.

L'héroïne blanche est soluble mais pas la brune (n°3) qui est majoritairement trouvée dans la rue. On ajoute donc un agent acidifiant qui va permettre sa dissolution dans l'eau. Le mieux est d'utiliser l'acide citrique vendu en poudre.

Par défaut on utilisera en priorité :

- du jus de citron (à condition de le filtrer soigneusement et qu'il provienne d'un fruit frais pour éviter les septicémies).

- de l'acide ascorbique (vitamine C)

- du vinaigre, blanc ou rouge, à n'utiliser qu'en dernier recours, à cause des adjuvants chimiques et des dépôts qu'il forme, provoquant des veinites, abcès et infections diverses.

4. le mélange est chauffé jusqu'à ébullition à l'aide d'un briquet ou d'une bougie. Le chauffage permet la dilution du produit et d'éliminer un certain nombre de micro-organismes.

Le mélange doit également être remué pour faciliter sa dissolution. Il faut dans la mesure du possible se servir d'un ustensile stérile, comme l'extrémité du piston de la seringue tant qu'il n'a pas été touché.

5. mettre un filtre à la seringue et prélever le mélange. Filtrer la solution est une étape importante de la préparation car elle permet d'éliminer les particules insolubles, « les poussières ». On retrouve des filtres dans les Stéribox et les Kit+. A défaut, on utilise une boule de coton qui paraît plus efficace qu'un filtre de cigarette.

6. un garrot est installé en amont du point d'injection pour comprimer les veines. Une fois la veine trouvée on rentre l'aiguille dans le sens de la circulation du sang, la partie biseautée vers le haut.

Pour vérifier que l'on est bien dans la veine on peut faire une « tirette » : tirer légèrement sur le piston de la seringue pour voir si du sang remonte, puis on desserre le garrot et l'on injecte doucement.

7. après l'injection, appliquer sur le point d'injection un tampon sec. Un morceau de coton, de gaze ou un mouchoir jetable conviennent également. Ils favorisent la cicatrisation en évitant les hématomes sous-cutanés.

#### b. Concernant les points d'injection

##### **-Règle n°1 : ne jamais injecter dans les artères (25)**

La pression sanguine dans les artères est plus forte, et les risques de casser l'aiguille et de provoquer une hémorragie sont importants. Lors de la tirette, si le sang est de couleur rouge vif avec un débit saccadé, c'est que l'aiguille se trouve dans une artère, alors que dans une veine le sang est rouge sombre et arrive de façon régulière.

##### **-Règle n°2 : pour bien choisir ses points d'injection (25)**

- les zones du creux du coude et de l'avant-bras sont les plus adaptées
  - éviter les veines de la main car elles sont très fragiles et se réparent difficilement.
  - les veines des pieds et des chevilles sont tout aussi fragiles. Les injections à ces endroits sont souvent ratées et douloureuses. Les pieds sont tièdes et humides, ce qui favorise la prolifération de bactéries.
- De plus, si les vaisseaux en haut du pied se bouchent, le sang n'a pas d'autre endroit pour circuler, ce qui peut provoquer nécrose et gangrène.
- dans les jambes, le flux sanguin est plus lent, et si la solution est injectée trop rapidement, il y a un risque de diffusion dans les tissus voisins et d'infection.
  - l'injection dans le cou est très dangereuse, car on trouve également des artères se dirigeant vers le cerveau, ainsi que les conduits aéro digestifs. Une infection à cet endroit peut donc rapidement se compliquer et devenir grave.
  - éviter les veines des seins chez la femme en raison de leur fragilité et du risque de mastite.
  - chez l'homme, ne pas injecter dans le sexe, au risque de devenir impuissant.

#### c. Risques liés à l'injection

→ La consommation d'héroïne par injection intraveineuse constitue un fort risque d'**overdose**. C'est pourquoi tout changement de dealer ou de produit réclame de la part du consommateur, d'extrêmes précautions car il est possible que la dose estimée ne corresponde pas à celle habituellement prise (par exemple si la teneur en héroïne est supérieure avec moins de produits de coupe que d'habitude). Il est donc préférable dans ces cas-là de n'utiliser que la moitié de la dose ordinaire. (24)

En cas d'injection intermittente ou de prise concomitante de médicament et d'alcool, il faut redoubler de vigilance pour éviter les risques d'overdose, et n'injecter qu'une faible quantité, voire s'abstenir si possible. La prise de certains produits, même s'ils ne sont pas injectés, peut en effet diminuer l'état de conscience et le niveau de vigilance par rapport aux gestes de prévention. Des erreurs peuvent alors être commises. (24)

→ Les dangers de ce mode d'usage sont liés (28) (21):

- aux effets directs de la drogue sur la zone piquée pouvant entraîner des oedèmes, des irritations, un durcissement des vaisseaux sanguins;

- à des réactions allergiques liées à des substances étrangères introduites dans l'organisme, qui entraîne une fièvre >40°C, des tremblements convulsifs, une tétanie et des angoisses aiguës;

- une septicémie pouvant conduire à l'endocardite;

- à la transmission de maladies infectieuses graves telles que le VIH, les hépatites B/C.

## 2. Par inhalation (19) (20)

Cette technique est aussi appelée « **chasser le dragon** », elle devrait son nom aux nuages de fumée qui la caractérisent et à la ressemblance avec cet animal emblématique asiatique.

Ce mode de consommation est l'héritier moderne de la traditionnelle pipe à opium.



**Figure 7 : La chasse au dragon (20)**

**La technique de la chasse au dragon** : on plie une feuille d'aluminium rectangulaire qu'on ré-ouvre. On place le produit sur la jonction au milieu de la feuille. On tient la feuille entre le pouce et l'index à l'une des extrémités, puis on chauffe à l'aide d'un briquet que l'on tient en-dessous de la feuille.

Le produit se liquéfie et libère de la fumée qu'il faut aspirer par la bouche à l'aide d'un tube. La goutte huileuse doit se promener sur la feuille de sorte que la libération de la fumée se fasse progressivement.

Il faut choisir soigneusement la feuille d'aluminium : les feuilles d'aluminium du commerce ont un côté brillant sur lequel l'héroïne peut coller et qui peut dégager des vapeurs d'huile. Il faut donc placer la poudre sur le côté mat.



De plus il faut choisir une feuille en aluminium la plus épaisse possible pour répandre au mieux la chaleur. Souvent les feuilles d'aluminium du commerce sont trop fines, et certains CAARUD distribuent des feuilles prévues à cette utilisation.

Quant aux risques, le risque de transmission de maladies est nul si chaque fumeur utilise son propre tube pour l'inhalation.

Le risque d'overdose n'est théoriquement pas impossible mais il est cependant nettement réduit par rapport à l'injection et au sniff. En effet, une fois que tout a été injecté ou sniffé on ne peut plus revenir en arrière. Par contre, en fumant, on peut mieux gérer les quantités absorbées.

Les effets de « la chasse au dragon » peuvent cependant être très violents et intenses chez un débutant, et il vaut mieux au début pratiquer assis pour éviter un étourdissement ou malaise chez quelqu'un qui n'y est pas habitué.

Cette pratique ne préserve évidemment pas de la dépendance à l'héroïne.

### 3. Le sniff (21) (22)

La cavité nasale est recouverte d'une muqueuse mince qui est bien vascularisée. Par conséquent, l'héroïne sniffée va être rapidement transférée à travers la couche cellulaire épithéliale unique directement dans la circulation sanguine systémique. Les effets sont ressentis 5 minutes après la prise.

L'héroïne sous forme de poudre est aspirée par le nez à l'aide d'une paille. Ce mode de consommation entraîne fréquemment des irritations des muqueuses nasales, parfois des nécroses des parois nasales ainsi que des problèmes pulmonaires.

D'autre part, le partage de paille peut favoriser la transmission de maladies telles que le SIDA ou l'hépatite C.

Une overdose est possible en sniffant de l'héroïne, et les sniffeurs doivent prendre les mêmes précautions que les injecteurs : goûter une petite quantité de produit à chaque nouvel achat, même si ça vient du même endroit. Laisser le temps au produit de « monter » avant de reconsommer.

De même, les risques d'addiction et de dépendance existent pour le sniff comme pour les autres modes de consommation.



**Figure 8 : Le sniff (102)**

**La technique du sniff** : il faut d'abord utiliser un support propre, qui peut être un petit miroir rond (ce qui permet de vérifier son nez après chaque consommation), à nettoyer régulièrement avec une lingette de chlorhexidine ou un tampon alcool.

Tout le matériel nécessaire au sniff doit être rangé dans un endroit propre (pas au fond d'un sac).

La poudre doit être la plus fine possible, il faut donc l'écraser au maximum avec une carte rigide et faire des lignes les plus fines possibles, afin que les sinus soient tapissés de manière homogène.

On réalise un tube avec un bout de papier propre.

Avant de sniffer on se mouche le nez pour le déboucher, pas trop fort pour ne pas irriter les sinus et ralentir la cicatrisation.

Ensuite on met la paille dans le nez, surtout en dépassant le niveau de la narine pour que le produit monte dans les sinus et ne reste pas dans les narines. On peut alors sniffer soit une trace par narine, ou bien la moitié d'une trace dans une narine et l'autre moitié dans l'autre narine.

Après le sniff et pour entretenir son capital nasal, il est conseillé de bien nettoyer son nez avec du sérum physiologique une fois par jour pour les consommateurs quotidiens, et toutes les 3 à 4 traces pour les consommateurs occasionnels.

Il faut que le sérum physiologique arrive dans la gorge en respirant par le nez, puis l'avaler.

#### 4. Autre : le plug (23)

Le plug (ou injection anale) est un mode d'administration le plus souvent utilisé par les consommateurs injecteurs ayant les veines fragilisées et qui veulent ressentir les effets de l'héroïne aussi rapidement que par voie intraveineuse.

**Technique du plug :** Préparer la solution de la même façon que pour la voie intraveineuse. Insérer la seringue sans l'aiguille dans le rectum, et injecter doucement. Retirer la seringue délicatement en serrant les fesses, puis rester de préférence allongé pendant quelques minutes sur le côté de façon à ce que le liquide ne s'écoule pas et qu'il soit entièrement absorbé par la muqueuse. Cela permet aussi d'éviter d'être surpris par les effets qui peuvent parfois être violents et de tomber.

L'inconvénient de ce mode d'administration est que l'absorption peut être variable pour plusieurs raisons :

- la vascularisation du rectum est variable d'une personne à une autre;
- la présence de selles dans le rectum peut réduire l'absorption;
- il y a un risque de fuite du produit, notamment s'il déclenche une défécation.

La pratique du plug présente également des risques :

- aigus : lésions de la membrane rectale par des produits caustiques, diarrhées aiguës
- chroniques : infections anales ou rectales (dus aux irritations), hémorroïdes, ulcérations de la muqueuse rectale, fissures et fistules anales.

## E. Les effets de l'héroïne

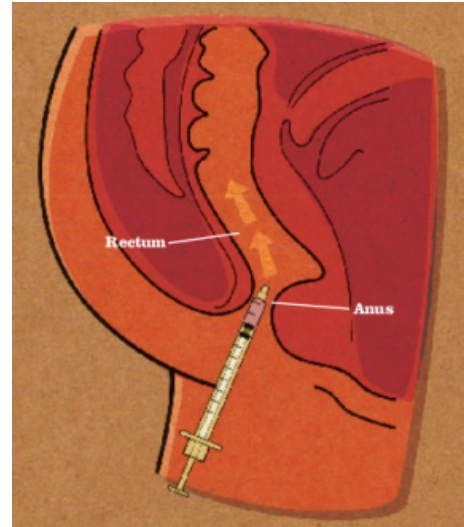
### 1. Les effets recherchés (27) (28)

L'héroïne peut apaiser la douleur morale, elle agit comme un **anxiolytique** et un **antidépresseur** puissant, et comme **antalgique** en cas de douleur physique.

Elle procure une sensation de **bien-être physique et psychique**, une sensation de **détente** et d'**apaisement** combinée à une impression de **chaleur**.

En général, ces effets durent entre 4 à 8h.

Les effets de l'héroïne dépendent de plusieurs facteurs : la dose, de la fréquence d'usage le mode de consommation, les caractéristiques de chaque individu, de son état psychique, et de son accoutumance.



**Figure 9 :**  
**Le plug (23)**

### Les étapes (27) (28) (94) :

-**Le flash** : on l'appelle aussi le « rush ». C'est une **montée d'euphorie** qui survient quelques secondes après l'injection. Une sensation de **chaleur rapide et intense** irradie le corps.

Quand l'héroïne est inhalée/fumée, l'effet peut être décalé. La montée n'est en tout cas pas aussi intense quand l'héroïne est fumée ou sniffée.

-**Le plateau** : le flash est suivi d'une période de tranquillité, une sensation de calme accompagnée d'un **détachement de toute douleur affective et physique** et d'un sentiment de **bien-être profond**.

L'usager perçoit différemment ses problèmes, l'angoisse est calmée et il ressent un sentiment de paix.

-**La descente** : les effets de l'héroïne s'estompent progressivement, l'usager subit souvent une **somnolence**. Le retour à l'état « sans produit » peut être pénible à cause de la **fatigue** et la **déprime**, avec un ressenti de « gueule de bois ».

En cas de dépendance physique, les premiers signes de manque apparaissent.

### Témoignages d'usagers :

*« Je me disais qu'en une seule prise la dépendance ne pouvait pas se mettre en place... Je l'ai prise par voie intraveineuse. Les effets de la 1<sup>ère</sup> fois étaient formidables ! Je me sentais indécentement bien, confiante, heureuse. Puis, viennent les effets de la chute... Je me sentais mal, nauséuse, des vertiges, je n'avais plus confiance en moi, et je broyais du noir. L'effet du manque est apparu juste après les effets dissipés, c'était insupportable...Mal de dos, aux articulations, des sueurs froides, j'alternais entre chaud/froid...Je me suis dit que j'en reprendrai plus jamais...Le lendemain je ne pensais qu'à ça...Retrouver les sensations de la 1<sup>ère</sup> prise... » (29)*

*« Personnellement, ma première injection d'héroïne m'a fait un tel effet, que finalement, je ne l'oublierai jamais, et c'est cela même qui me condamne à vivre avec le souvenir envoûtant de sa présence. Comment retourner sur Terre (ou en enfer) après avoir connu l'Eden ? » (30)*

## 2. Synthèse des principaux effets des morphiniques (63)

-**système nerveux central** : ivresse morphinique (euphorie, bien-être, somnolence, analgésie), convulsions, panique, tremblements, délires

-**appareil cardiovasculaire** : hypotension, bradycardie, syncope,

-**appareil digestif** : vomissements, constipation

-autres : dépression respiratoire, myosis, assèchement des muqueuses, inhibition de la toux

**Aussi, lors d'une consommation répétée d'opiacés, une forte dépendance se met en place :**

-physique : puisqu'il existe un syndrome de sevrage à l'arrêt de la consommation, avec un état de manque,

-psychologique : avec un désir compulsif du produit, une difficulté pour contrôler sa consommation et la place centrale prise par la substance dans la vie de l'usager.

### 3. Toxicocinétique (32)

L'héroïne atteint très rapidement la circulation sanguine quelle que soit la voie d'administration (pas per os car il y a destruction par les sucs gastriques).

Elle passe rapidement la BHE et les concentrations dans le système nerveux vont rapidement être supérieures à celles dans le plasma.

Le pic plasmatique est atteint en 5 min.

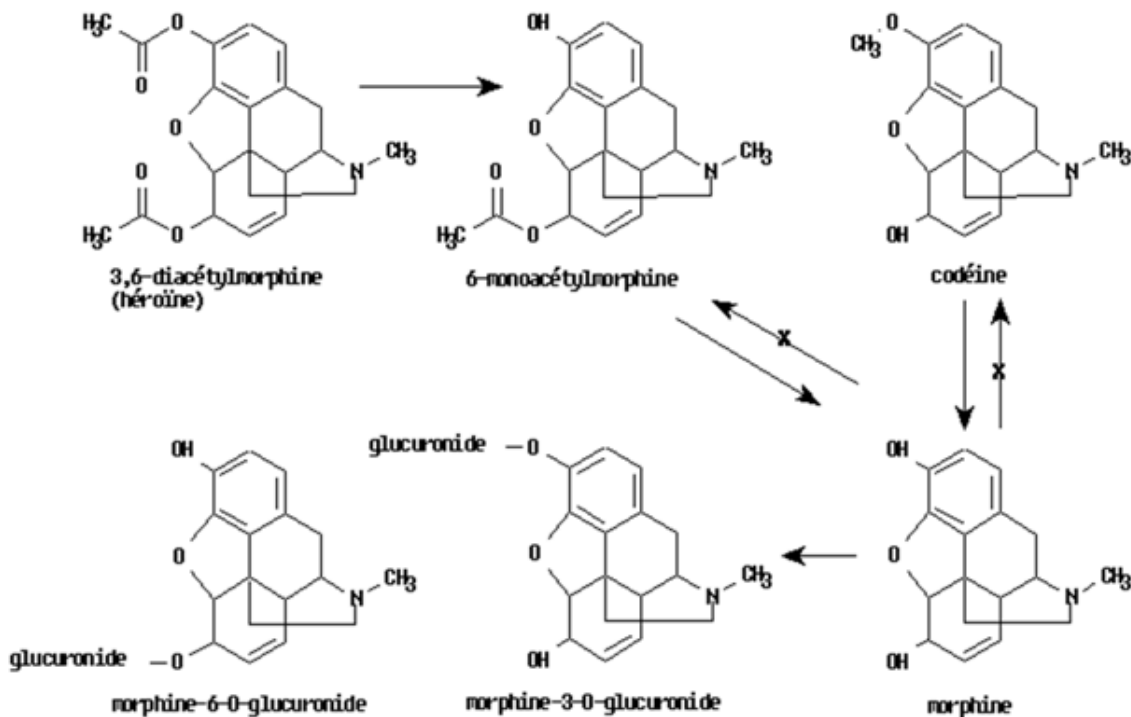


Figure 10 : Métabolisme de l'héroïne (103)

Le métabolisme est très rapide et se fait sous l'action d'une pseudo cholinestérase sérique (une 1<sup>ère</sup> fonction ester va être hydrolysée) pour donner la **6-MAM** (6 mono acétyl morphine). C'est un métabolite actif ayant des propriétés sur le récepteur des opioïdes. La 6-MAM a une T1/2 très courte (40 min) avant d'être transformée en morphine.

Puis les cholinestérases hépatiques vont transformer la 6-MAM en **morphine**, elle-même transformée en 3 métabolites :

- la **normorphine**, métabolite très peu actif, issu d'un métabolisme par les CYP450
- la **morphine 3 glucuronide** (métabolite inactif),
- la **morphine 6 glucuronide** (métabolite actif).

## 4. Mécanismes d'action

### a. Système opioïde endogène (31) (33)

Les opiacés exercent leurs effets en se liant aux récepteurs opioïdes, qui sont des récepteurs spécifiques aux opioïdes endogènes.

Ce système opioïde endogène module plusieurs fonctions dont la réponse à la douleur, le stress et le contrôle des émotions.

Il pour rôle principal de nous apprendre ce qui est bénéfique pour la survie de l'espèce et nous permet de réagir au stress et de gérer les situations menaçantes. (36)

Il existe 3 types de ces médiateurs endogènes :

- les **endorphines** (affinité préférentielle pour les **récepteurs  $\mu$** )
- les **enképhalines** (meilleure affinité pour les **récepteurs  $\delta$** )
- les **dynorphines** (meilleure affinité pour les **récepteurs  $\kappa$** )

Ces peptides opioïdes endogènes vont se fixer sur les récepteurs opioïdes :

- **Les récepteurs opioïdes  $\mu$**  sont largement distribués dans le striatum, le noyau caudé, le putamen, la moelle épinière ainsi que dans le système nerveux entérique.

→ l'activation de ces récepteurs provoque une analgésie, une dépendance physique, une dépression respiratoire, un myosis, un ralentissement de la motilité du tractus gastro intestinal, une euphorie.

- **Les récepteurs opioïdes  $\delta$**  se rencontrent dans le bulbe olfactif, le néocortex, le striatum, le noyau accumbens.

→ ces récepteurs vont provoquer notamment une analgésie, un effet antidépresseur et une dépendance physique.

- **Les récepteurs opioïdes  $\kappa$**  sont présents dans la moelle épinière, le noyau accumbens, le claustrum.

→ ces récepteurs sont responsables d'une analgésie spinale, de myosis, de sédation et d'une dysphorie.

Les récepteurs opioïdes appartiennent à la grande famille des récepteurs à 7 hélices transmembranaires, couplés à des protéines Gi/Go à 3 sous-unités ( $\alpha\beta\gamma$ ), dont l'activation induit dans les cellules des **effets inhibiteurs, s'opposant ainsi à la genèse de potentiels d'action.**

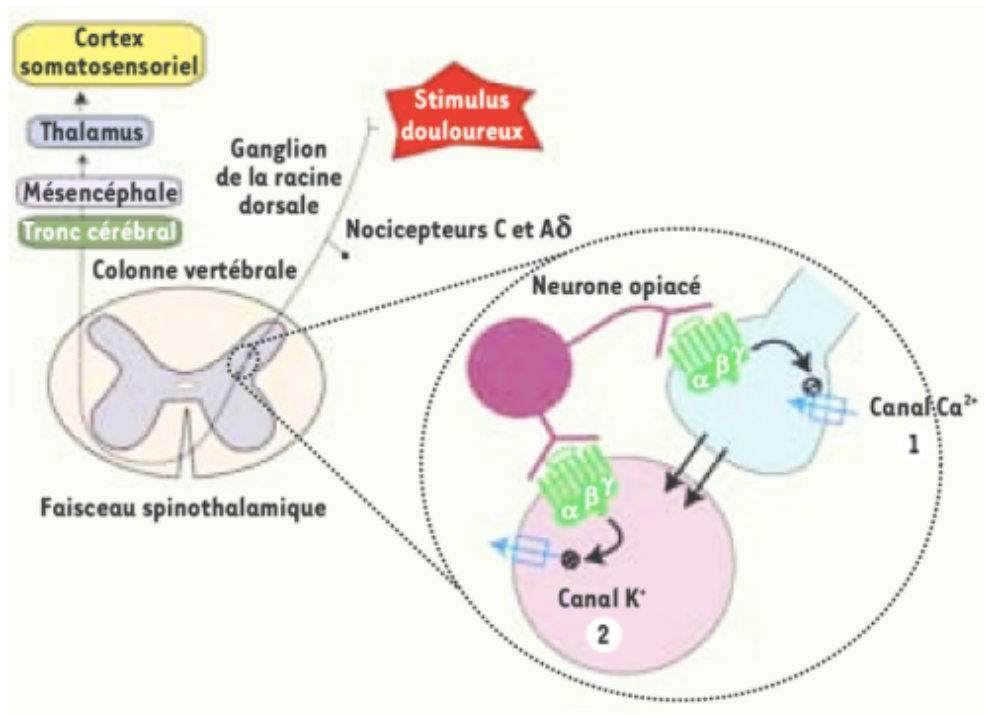
Au niveau post-synaptique :

Activation R opioïdes → Gi → inhibition Adénylate cyclase → ↓AMPc → PKa inactive → ↑conductance potassique (sortie K<sup>+</sup>) → hyperpolarisation → ↓Potentiel d'action

Au niveau présynaptique :

Activation R opioïdes → Gi<sub>α</sub> → inhibition Adénylate cyclase → ↓AMPc → PKa inactive → canaux Ca<sup>2+</sup> peu phosphorylés → ↓influx Ca<sup>2+</sup> → ↓exocytose neurotransmetteurs

Activation R opioïdes → Gi<sub>βγ</sub> → βγ-canaux Ca<sup>2+</sup> → ↓influx Ca<sup>2+</sup> → ↓ exocytose neurotransmetteurs



**Figure 11 : Rôle des signaux induits par les récepteurs opiacés dans la régulation de l'activité du circuit de perception de la douleur (34)**

*L'activation des récepteurs opioïdes entraîne la fermeture des canaux calciques réduisant la libération de neurotransmetteurs (par ex la Substance P), et active les canaux potassiques causant une diminution de l'excitabilité des neurones postsynaptiques. (34) Dans le cerveau, les peptides opioïdes stimulent les récepteurs dans les zones qui contrôlent les sensations douloureuses. D'abord la moelle épinière, qui achemine vers le cerveau toutes les sensations éprouvées par le corps, puis le tronc cérébral, qui gère les réflexes, les automatismes vitaux comme la respiration ou le rythme cardiaque. Enfin dans le cerveau limbique, où le striatum, le noyau accumbens, le thalamus et l'amygdale régulent la peur ou l'anxiété, la sensation de récompense et de plaisir. (36)*

### **Pourquoi le système opioïde endogène ne provoque-t-il pas de tolérance/dépendance ?**

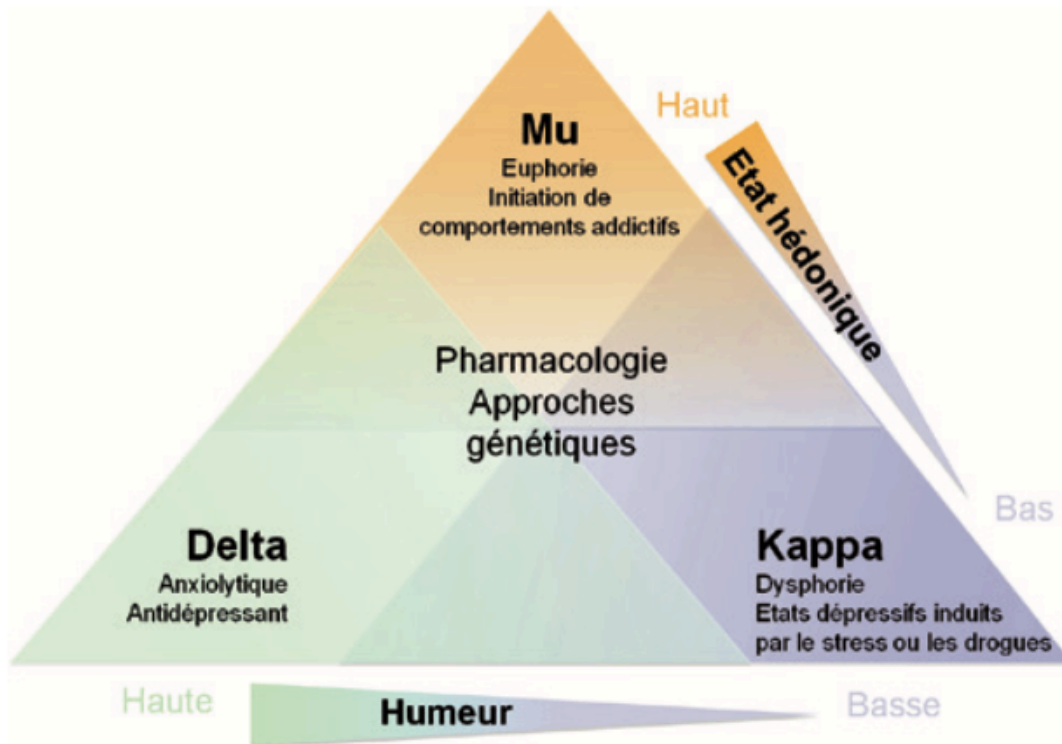
Dans des conditions physiologiques, une situation douloureuse ou stressante va activer spécifiquement certains circuits et provoquer la libération de certains peptides opioïdes, dans certaines synapses, à certains endroits du cerveau. **L'effet sera donc limité.** Alors que lorsque l'on administre de la morphine à quelqu'un, elle va inonder tout le système nerveux et activer tous les récepteurs partout en même temps, ce n'est plus du tout un processus physiologique. (36)

De plus, **les peptides opioïdes endogènes sont très vite inactivés** dans l'organisme par une dégradation enzymatique (via l'endopeptidase et l'aminopeptidase).

Les 3 récepteurs mu, delta et kappa ont des rôles complexes et très distincts. En effet, le récepteur mu favorise l'euphorie, alors que le récepteur kappa produit un état opposé, la dysphorie (= trouble émotionnel et mental perçu chez un individu insatisfait). **On peut donc considérer ces 2 récepteurs comme le Ying et le Yang de l'équilibre hédonique** (= qui fait du plaisir le but de sa vie). (37)

*On sait aussi que l'activité du récepteur kappa augmente de façon endogène en présence de stress ou d'exposition prolongée de drogues chez le patient toxicomane. C'est donc un récepteur médiateur de dépression sur le long cours. A l'inverse, l'activité du récepteur delta provoque un effet anxiolytique et antidépressif. (37) (39)*





**Figure 12 : Rôle des récepteurs mu, delta et kappa dans l'homéostasie hédonique et le contrôle des émotions (37)**

b. Système opioïde endogène et addiction aux opiacés

Le système opioïde endogène joue un rôle très important dans le **contrôle physiologique des circuits cérébraux de récompense**, et les récepteurs peptides opioïdes endogènes sont très largement distribués dans les structures cérébrales associées au circuit de récompense et motivation tels que **l'aire tegmentale ventrale**, le **noyau accumbens**, l'amygdale et le cortex pré-frontal. (35)

Les effets renforçants des drogues opiacées sont induits par l'activation du système opioïde endogène au niveau du noyau accumbens et de l'aire tegmentale ventrale.

En effet, lorsqu'elles assaillent le cerveau, la morphine et l'héroïne ne font pas que supprimer la douleur.

Normalement, dans l'aire tegmentale ventrale, des interneurons inhibiteurs libèrent du GABA chargé de limiter la libération de dopamine d'un second neurone.

La morphine et l'héroïne vont se fixer sur les récepteurs  $\mu$  présynaptiques, le GABA ne sera plus libéré et ne pourra plus exercer sa fonction inhibitrice. (35) (36)

→ Il y a donc une importante libération de dopamine à l'intérieur du noyau accumbens. Cette libération de dopamine serait à l'origine de la sensation de plaisir intense éprouvée lors d'une prise d'héroïne, et qui engendre un 1<sup>er</sup> pas vers la dépendance en poussant le consommateur à réitérer sa consommation. (36)

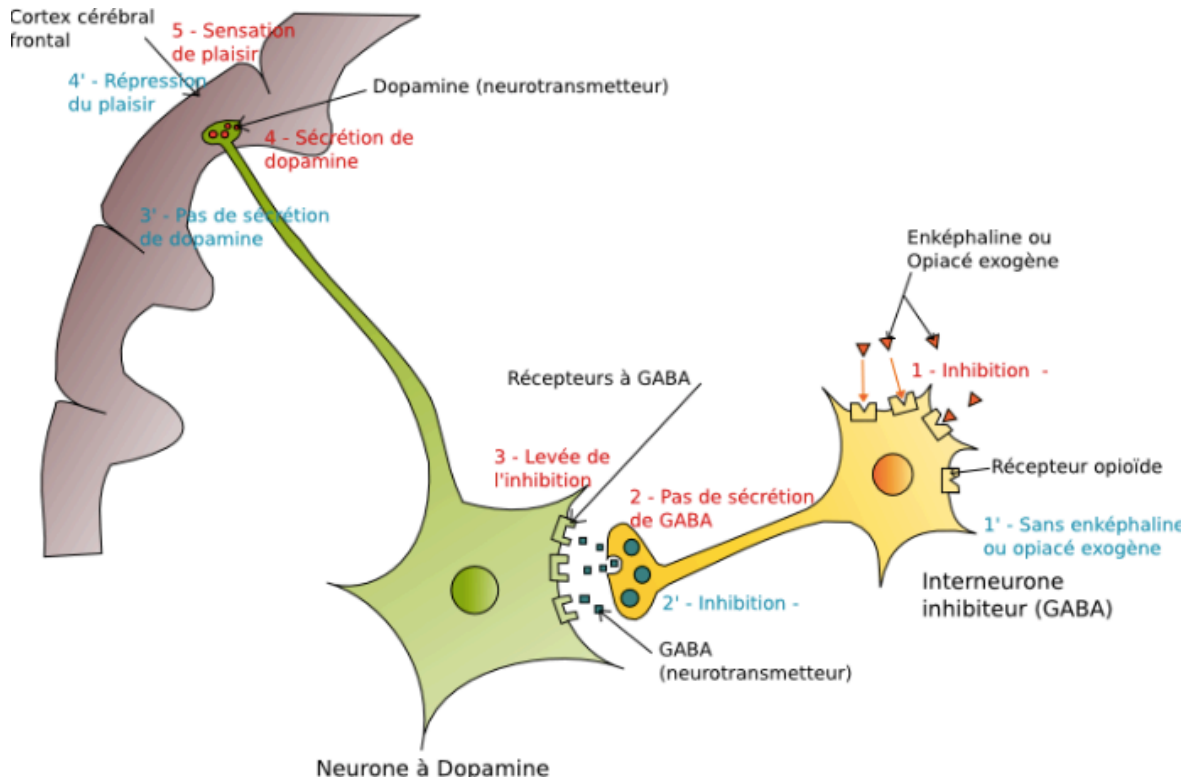


Figure 13 : Le système de récompense (104)

Les opiacés augmentent donc l'activité des neurones dopaminergiques mésolimbiques dans le noyau accumbens, ce qui est relié à leurs effets renforçants.

L'administration répétée des drogues opiacées produit des altérations importantes dans les circuits de récompense. En effet une plasticité neuronale va se mettre en place et entraîner un dysfonctionnement de la transmission dopaminergique. Au final, des modifications progressives du comportement vont conduire au développement de l'addiction. (35)

Particularités du récepteur  $\mu$  :

En supprimant le récepteur  $\mu$  chez la souris, on a constaté que la morphine n'avait plus aucun effet analgésique, récompensant et ne provoquait plus de tolérance, de constipation et de dépression respiratoire. Elle garde par ailleurs tous ses effets chez des souris dépourvues de récepteurs  $\delta$  et  $\kappa$ .

→ **Le récepteur  $\mu$  est donc à lui seul responsable des effets thérapeutiques (analgésie) et indésirables (euphorie, dépendance, dépression respiratoire) de la morphine et des autres opiacés utilisés en clinique ou abusés dans la rue.** (38) (37)

Aussi, on a constaté qu'en supprimant le récepteur  $\mu$  chez la souris, la morphine et d'autres drogues (alcool, cannabis, nicotine) ainsi que des activités naturelles nécessaires pour la survie de l'espèce (se nourrir, avoir des relations sexuelles et sociales) perdaient leurs effets récompensants.

→ **Le récepteur  $\mu$  est donc le récepteur de la récompense en général et son activation est déterminante dans l'initiation des conduites addictives.** (37)

#### Particularités du récepteur kappa :

Les récepteurs kappa jouent un rôle opposé à celui des récepteurs  $\mu$  et delta. En effet **le système dynorphine/récepteur  $\kappa$  inhibe de façon tonique la transmission dopaminergique dans le système mésolimbique et diminue de cette façon les effets renforçants induits par les opiacés. Il participe alors au rétrocontrôle.** (35) (39) (40)

#### c. Tolérance (43)

**La tolérance (ou accoutumance) se définit par l'adaptation de l'organisme à une substance. Elle implique une augmentation des doses pour obtenir un effet similaire.**

La tolérance est l'un des principaux facteurs de dépendance physique.

Au niveau cellulaire, une stimulation prolongée des récepteurs opioïdes conduit à une **désensibilisation** de ces mêmes récepteurs.

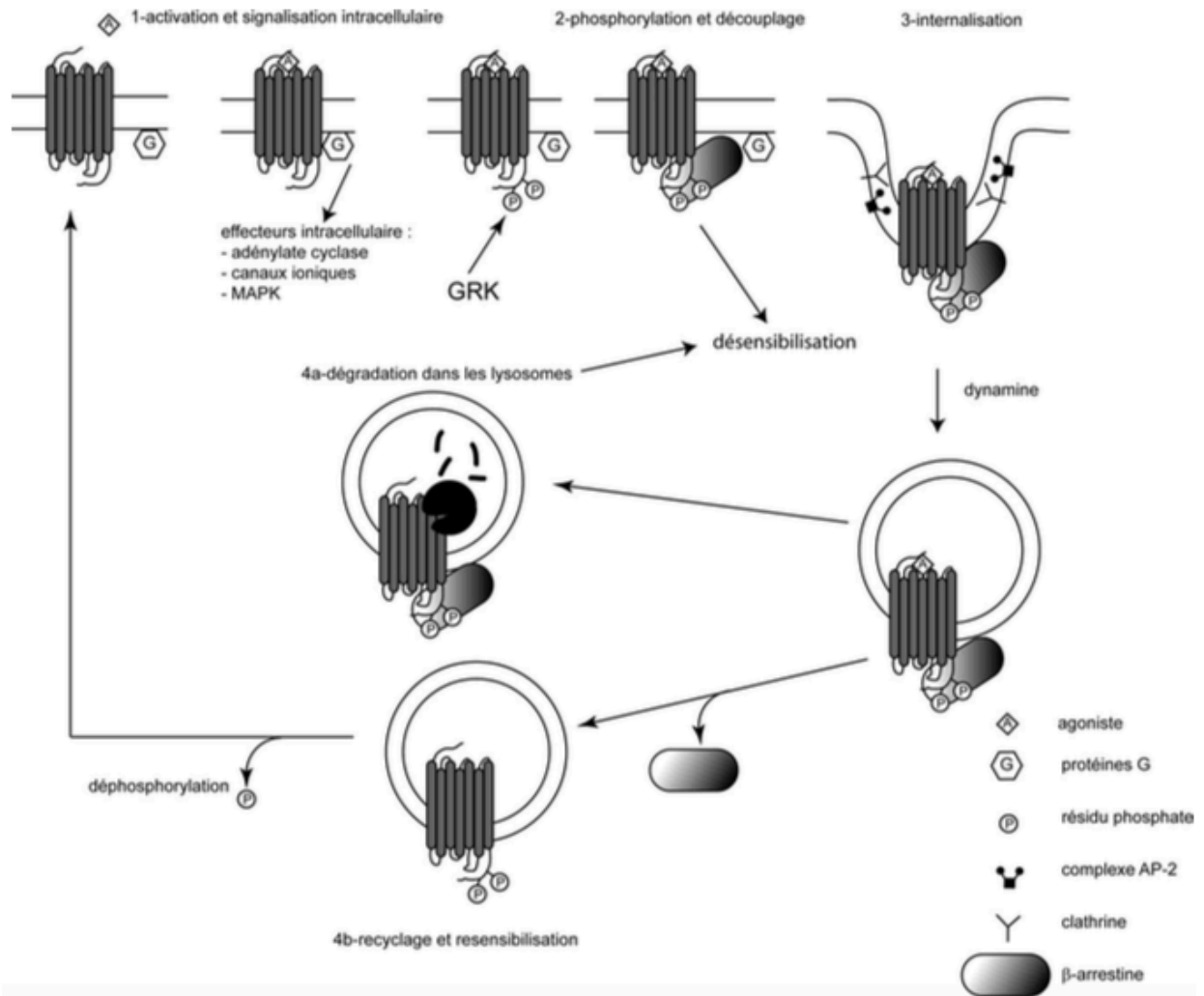
La fixation des opiacés sur les récepteurs va provoquer l'activation de la protéine G qui va moduler différents effecteurs cellulaires (adénylate cyclase, canaux ioniques, etc...). Le récepteur va ensuite être phosphorylé par une kinase spécifique des récepteurs couplés aux protéines G : la GRK.

Ce récepteur phosphorylé va alors devenir le substrat d'une protéine, la  **$\beta$ -arrestine**, qui va provoquer un **découplage entre le récepteur et la protéine G** et être responsable de la désensibilisation.

D'autre part, la  $\beta$ -arrestine va recruter des protéines comme la clathrine et la dynamine et permettre l'internalisation du récepteur.

Ce dernier va alors :

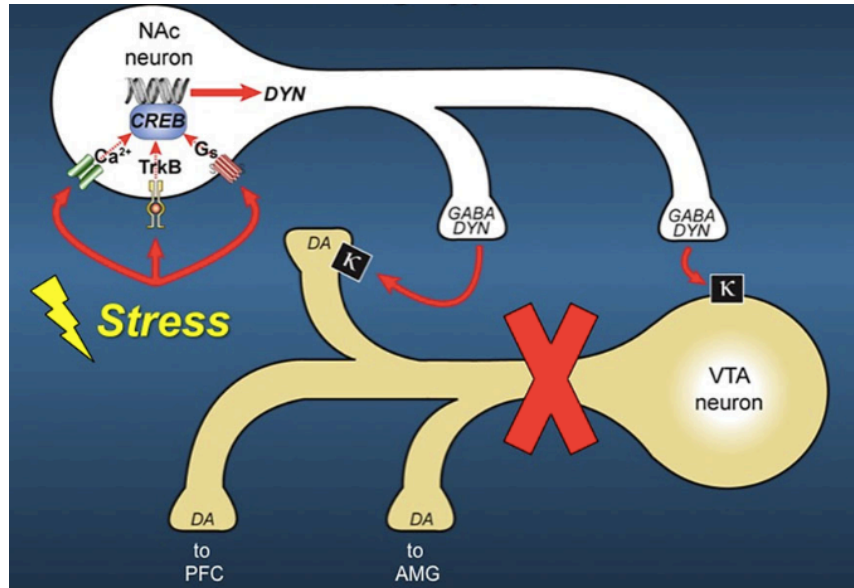
- soit être déphosphorylé puis réintégré sur la membrane plasmique.
- soit être dirigé vers les lysosomes et être détruit, **il y a donc une diminution du nombre de récepteurs (c'est la « down regulation »).** Le nombre de récepteurs ainsi diminué, il va falloir une + grande quantité d'héroïne pour ressentir les mêmes effets.



**Figure 14 : Mécanisme moléculaire de la tolérance aux opiacés par diminution du nombre de récepteurs (43)**

*D'autres altérations vont changer l'état fonctionnel du circuit de la récompense :*

L'augmentation de dopamine dans le NAc va augmenter la production de la protéine **CREB**. Il s'agit en fait d'un facteur de transcription chargé d'augmenter la production de **dynorphine**. Cette dernière a un rôle de **rétrocontrôle** en se fixant sur les **récepteurs kappa** et en **freinant la libération de dopamine dans le NAc et l'ATV**. La récompense liée à la consommation d'héroïne va donc être diminuée, ce qui participe à l'établissement de la tolérance et à l'augmentation des doses pour obtenir le même effet. (44)



**Figure 15 : Mécanisme de tolérance aux récepteurs aux opiacés par augmentation de l'activité dynorphine/KOR (105)**

Cependant, l'activité augmentée du récepteur kappa à cause du rétrocontrôle va aussi être responsable de troubles de l'humeur (déprime). Ils vont eux-mêmes favoriser la recherche de drogue et le risque de rechute lors de l'arrêt de la consommation (44). D'où l'intérêt de bloquer les récepteurs kappa pour atténuer les effets négatifs du sevrage et les rechutes. (39)

Rq : La tolérance diffère selon les effets observés. Alors que la tolérance aux effets respiratoires est faible comparée à la tolérance aux effets analgésiques, l'augmentation des doses peut conduire à une dépression respiratoire fatale.

Rq 2 : On comprend alors que des héroïnomanes peuvent s'administrer des doses qui, si elles étaient prises par des usagers « naïfs » aux opiacés (dont l'organisme n'a pas mis en marche les processus de tolérance) conduiraient à une overdose mortelle.

Cela explique aussi pourquoi les overdoses mortelles chez les héroïnomanes se produisent très souvent après un temps d'abstinence : leur organisme avait mis fin aux réactions de tolérance et se trouvait donc sans défense lors d'un nouvel afflux brutal d'une quantité de molécules qu'ils avaient pourtant supporté sans difficulté avant l'arrêt. (41)

#### d. Syndrome de sevrage (42)

##### ◆ **Sevrage aigu :**

La dépendance aux opioïdes et certains des symptômes de sevrage les plus pénibles proviennent de changements dans un autre système cérébral important impliquant une zone à la base du cerveau : le locus cereleus (LC).

Les neurones du LC produisent de la noradrénaline (NA) et le distribuent dans d'autres parties du cerveau où ils stimulent l'éveil, la respiration, la tension artérielle et la vigilance générale, entre autres fonctions.

Dans des conditions physiologiques, dans les neurones du LC il y a une conversion d'ATP en AMPc par l'adényl cyclase, provoquant une libération de NA :

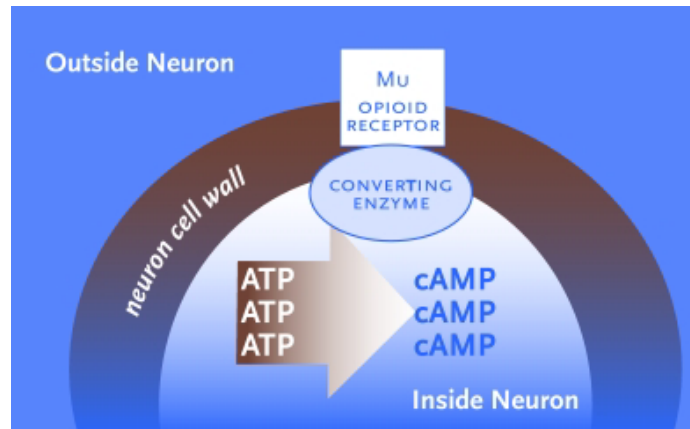


Figure 16 : Mécanisme moléculaire de sevrage aigu aux opiacés (42)

Lors d'une prise d'héroïne, celle-ci se fixe sur les récepteurs mu, provoquant une inhibition de l'adényl cyclase, une diminution d'AMPc et donc de NA.

Il y a donc une diminution de la vigilance, du tonus musculaire, et une dépression respiratoire et une sédation peuvent apparaître :

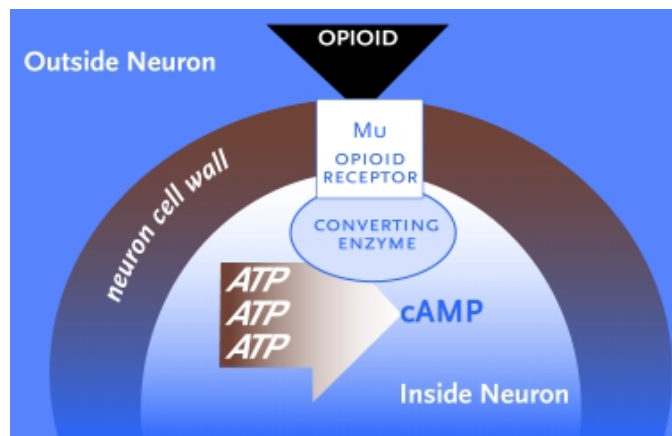


Figure 17 : Mécanisme moléculaire de sevrage aigu aux opiacés (42)

En cas d'exposition répétée d'héroïne, **l'organisme va s'adapter et augmenter sa production d'adényl cyclase et d'AMPc** (on parle de « **up regulation** »). Ceci pour compenser l'effet inhibiteur de l'héroïne et maintenir une quantité de NA approximativement normale.

À ce stade, l'usager ne ressent plus autant les effets de l'héroïne qu'il avait au début de sa consommation :

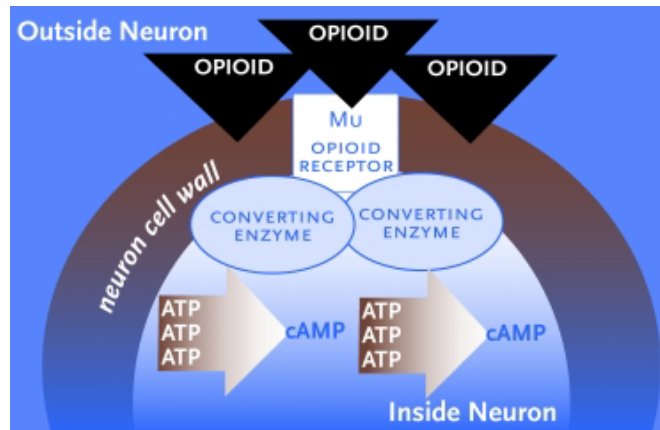


Figure 18 : Mécanisme moléculaire de sevrage aigu aux opiacés (42)

→Lorsque la consommation chronique d'héroïne est interrompue, ses effets inhibiteurs ont alors disparu. L'organisme qui n'a pas encore eu le temps de se réadapter libère une quantité de NA excessive, et est à l'origine des **symptômes de sevrage** :

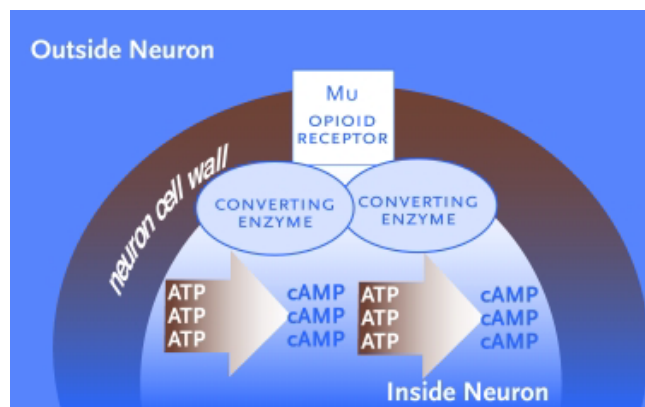


Figure 19 : Mécanisme moléculaire de sevrage aigu aux opiacés (42)

Les symptômes du sevrage aigu sont les suivants (94) :

- agitation, anxiété, agressivité
- douleurs musculaires
- mydriase
- bâillements incoercibles
- hypersudation
- larmoiement, rhinorrhée
- frissons
- accélération du pouls
- spasmes digestifs, nausées, diarrhées

Devenu dépendant, l'héroïnomanne oscille entre de brèves phases euthymiques (d'équilibre psychique), d'autres où il est sous l'emprise de la drogue (apathie, obnubilation) et d'autres encore où il est en manque. (94)

*Témoignage d'utilisateur : « En ce qui me concerne le manque s'est manifesté huit heures environ après ma dernière prise, et a été insupportable pendant 10 jours, mais je n'en suis pas morte. Progressivement tu commences à te sentir mal, puis ton énergie vitale te quitte doucement, au fur et à mesure que le malaise t'envahit. Chaque mouvement devient plus pénible, plus fatigant et plus douloureux. Puis vient cette sensation très particulière d'avoir froid à l'intérieur des os et cette impression nous appelons le chaud-froid !! Puis tu commences à avoir un espèce de grand mal être. [...] Mais pendant dix jours qui n'en finissaient plus, j'avais en plus cette terrible sensation que des "Dragons me lancent du feu", et ce sentiment d'impuissance, de révolte, de rage, qui n'en finissait pas, parce que j'avais choisi de NE RIEN PRENDRE qui pourrait mettre fin à ces souffrances, puis également, des maux de reins, des diarrhées et des douleurs dues au manque d'héroïne commencent dès le 2ème jour et durent 5/6 jours en moyenne!! Et le manque de sommeil à cause des douleurs !!! ». (46)*

◆ **Potentialisation à long terme :**

Après le sevrage aigu, des symptômes prolongés de sevrage peuvent persister pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois. Il s'agit de la période de sevrage post-aigu. Ces symptômes seront davantage psychologiques et émotionnels (anxiété, fatigue, sautes d'humeur...) et sont responsables de risques accrus de rechute. (36)

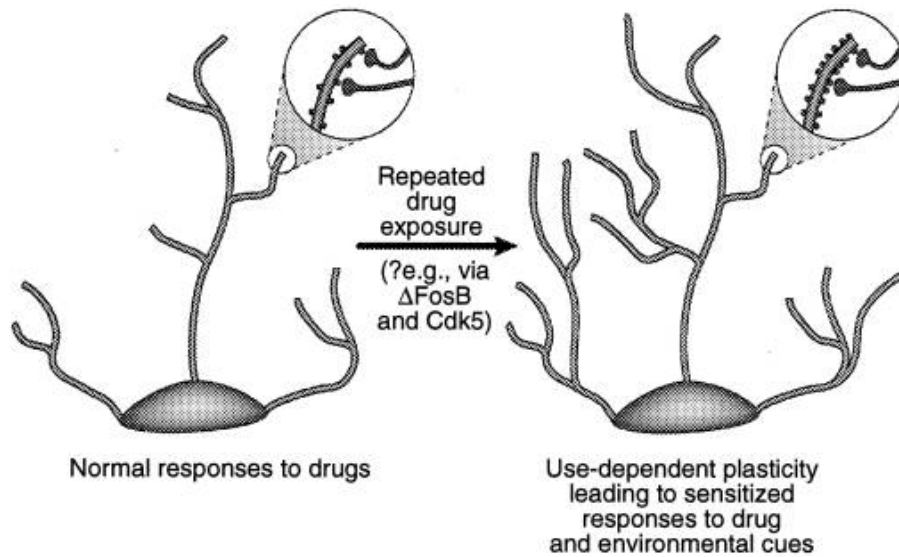
-la protéine  **$\Delta$ FosB** est un facteur de transcription qui va s'accumuler progressivement dans le NA lors d'une exposition répétée aux opiacés. Grâce à sa grande stabilité, elle va persister dans les neurones et maintenir un changement dans l'expression des gènes jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt de la consommation.

Elle va être à l'origine de **prolongements dendritiques dans le NAc et de l'amplification des souvenirs liés à la consommation de la drogue.**

Cette altération de la structure dendritique va notamment être responsable d'une potentialisation à long terme et de **l'augmentation de la sensibilité à l'héroïne et aux signaux environnementaux.**

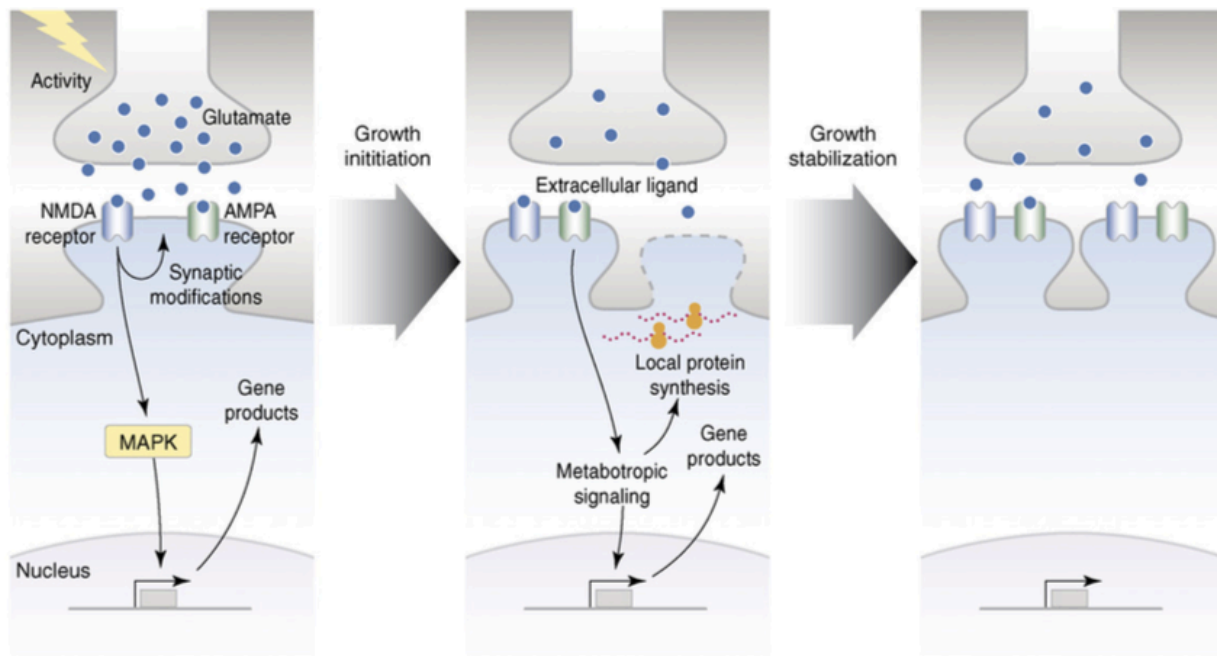
Elle va en outre favoriser le comportement de recherche de la drogue et être responsable du risque de rechute. (44)





**Figure 20 : Prolongements dendritiques induits par la protéine  $\Delta$ FosB (44)**

-le **glutamate** a également un rôle dans la potentialisation à long terme. En cas de consommation d'opiacés, ce neurotransmetteur est libéré dans l'hippocampe et le cortex frontal qui sont en interaction constante avec le circuit de la récompense. La libération de glutamate va notamment provoquer l'**exocytose des récepteurs AMPA** vers la membrane postsynaptique, ainsi qu'un **élargissement et une division du bouton synaptique**. La **force synaptique sera donc améliorée**, ce qui contribue à renforcer les circuits neuronaux associant le souvenir de la consommation de drogue à de fortes récompenses. (45)



**Figure 21 : Rôle du glutamate dans l'élargissement du bouton synaptique (106)**

L'héroïne provoque donc une dépendance à la fois physique et psychologique très importante, qui se met en place très rapidement et qui perdure même des mois après la dernière prise.

Chez un patient toxicomane, l'héroïne devient le centre de son existence. Elle empêche l'héroïnomane d'avoir une vie professionnelle et familiale « normales » à cause de la contrainte psychologique et la contrainte sociale liées à l'acquisition de l'héroïne qui est beaucoup trop forte. (36)

Une des hypothèses pour expliquer cette prise de substance est l'hypothèse de l'automédication. Il s'agit souvent de patients ayant vécu des traumatismes dramatiques durant leur enfance, avec des failles narcissiques énormes, et qui vont trouver dans l'héroïne à la fois une source de plaisir, et un formidable médicament pour soulager leur mal-être existentiel. Dans un 2<sup>nd</sup> temps, ce médicament et cette source de plaisir deviennent uniquement source de dépendance. Ce qui était au début une rencontre, un coup de foudre entre une personne, un contexte et un produit, devient purement entre le produit et le corps du sujet l'instauration d'un processus biologique de dépendance. (36)

*Rq : « addictus » en latin veut dire « esclave pour dette ». Ce serait une façon qu'auraient certains sujets de mettre leur corps en gage pour payer une dette contractée dans leur histoire et jusque-là impayée... (36)*

## F. Complications liées à la consommation d'héroïne

### 1. L'overdose (47) (48) (50) (94)

L'intoxication aiguë ou overdose constitue un risque majeur, associé avant tout à l'injection mais décrite aussi après l'inhalation d'héroïne, avec des signes de gravité variables.

Les signes surviennent souvent dans les minutes ou la ½ heure suivant l'injection : cyanose, hypothermie, bradypnée, myosis, bradycardie avec hypotension, coma aréflexique, parfois décès par arrêt cardiaque. (94)

*Les facteurs de risque de l'overdose sont (48) :*

- une reconsommation après un sevrage
- une quantité d'héroïne plus importante que d'habitude
- la consommation d'une héroïne de meilleure qualité
- la prise concomitante d'autres dépresseurs respiratoires (benzodiazépines, méthadone, alcool...)

*Les différentes phases de l'overdose (47) :*

-phase 1 : somnolence irrésistible mais réaction aux stimuli. Difficultés à garder les yeux ouverts, propos incohérents, la personne s'endort en parlant.

Pâleur, respiration lente et faible.

-phase 2 : inconscience avec respiration et pouls faibles

-phase 3 : respiration nulle ou très faible. Les yeux se révulsent, le visage devient très pâle, les lèvres deviennent bleues, les extrémités sont froides.

-phase 4 : arrêt cardiaque & respiratoire

#### Que faire en cas d'overdose ? (48)

Si la victime est encore consciente, il faut éviter qu'elle s'endorme en la faisant marcher, en lui parlant.

Si elle est inconsciente, il faut appeler les secours et la mettre en Position Latérale de Sécurité.

Une surdose se traite à l'hôpital avec une injection de **naloxone (Narcan® ; Nalone®)**, antagoniste des récepteurs morphiniques, qui va bloquer les effets dépressifs de l'héroïne.

Depuis janvier 2018, une AMM a été attribuée au spray nasal de naloxone (**Nalscue®**) pour le traitement d'urgence de surdosage aux opioïdes, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée. Il est disponible dans les CSAPA et les CAARUD avec une prescription médicale non obligatoire, et les patients usagers doivent avoir reçu une formation nécessaire à son utilisation. (50)

#### Témoignage d'utilisateur :

« La seconde [overdose] bien plus grave c'était en 2004 [...] à cette époque j'avais accès à de l'héroïne de qualité.

*Un pote me rejoint en début de soirée bien allumé à l'alcool, on va se poser à l'appart [...] je devais faire une course vite fait je laisse ma bonbonne à mon pote et je lui dis fais toi plaisir, il n'était pas dépendant physiquement aux opiacés, je lui dis de faire gaffe quand même et bien sûr il me répond t'inquiète pas aucun souci va faire ta course je t'attends.*

*Je pars faire ce que je devais et ma meuf de l'époque me rejoint on retourne à l'appart et je retrouve mon collègue assis tout blanc, les lèvres bleues et le pacson sur la table ouvert avec le reste d'une trace... Là je comprends que c'est grave, il avait un pouls filant et tirait pour respirer, j'essaye de le stimuler mais rien, je donne la bonbonne à mon ex et lui dis de la cacher dehors, je mets mon pote en PLS et j'appelle le 15, j'explique que mon pote a fait un malaise, qu'il est inconscient on m'envoie des secours, je ne parle pas d'héroïne sur le coup mais je leur dis de se manier.*

*Les secours arrivent [...] et je leur explique qu'on a un peu picolé et que je me suis absenté environ 45 min, que je savais que mon pote consomme à l'occasion des opiacés mais je ne l'ai pas vu. Ils le perfusent et poussent une ampoule entière de Narcan, il se réveille d'un coup, pas de manque précipité car il n'était pas dépendant, et capte de suite ce qui s'est passé, il gère et dit qu'il a un peu tapé avant de venir, il finira sa nuit en observation et sortira le lendemain de l'hosto. » (49)*

## 2. Comorbidités somatiques

### a. VIH (54)

D'après l'étude Coquelicot, en France, **10,8% des usagers de drogues par voie IV (et/ou intranasale) sont séropositives pour le VIH.**

Le VIH peut se transmettre par voie sanguine directe ou à partir de matériel contaminé par du sang infecté (matériel d'injection ou de sniff ou objets quotidiens comme les brosses à dent, pince à épiler...)

Il peut également se transmettre lors de rapports sexuels non protégés et par voie périnatale.

La prévention de la transmission du VIH chez les usagers de drogues par voie IV repose avant tout sur :

- l'arrêt de l'injection ou l'utilisation de matériel stérile à usage unique
- en cas de sniff, l'utilisation d'une paille propre à usage unique et personnelle
- le non-partage des objets de toilettes personnels

Tous les usagers de drogues doivent pouvoir bénéficier d'un test de dépistage éventuellement répété. Il peut être réalisé sur prescription médicale dans un laboratoire ou dans un centre de dépistage de manière gratuite et anonyme.

En l'absence de traitement, la forte diminution des défenses immunitaires expose la personne séropositive à des infections opportunistes ou d'atteintes graves du système nerveux (=SIDA).

### b. VHC (54)

L'hépatite C est essentiellement transmise par voie sanguine directe ou par le partage de matériel contaminé. Bien qu'elles soient possibles les transmissions périnatales et sexuelles sont rares.

Ce sont surtout les consommateurs de drogues par voie IV qui sont concernés par l'hépatite C : d'après l'étude Coquelicot, 60% des injecteurs seraient contaminés.

D'où l'intérêt du dépistage qui doit être régulier chez ces usagers. Il peut être réalisé de manière anonyme et gratuite ou bien sous prescription médicale.

Concernant la prévention, il n'existe pas pour le moment de vaccin contre le VHC. Elle repose avant tout sur l'arrêt de l'injection, l'utilisation de matériel stérile à usage unique, le non-partage des objets personnels de toilette.

La phase aiguë de l'hépatite C est souvent asymptomatique mais elle peut être détectée par la présence d'un ictère, de fièvre, de douleurs articulaires et musculaires. L'infection guérit spontanément dans 20% des cas ou peut devenir une hépatite chronique dans 80% des cas. Aussi, en l'absence de traitement, l'hépatite C chronique peut aboutir à une cirrhose 20 à 30 ans plus tard, voire à un cancer du foie.

L'hépatite C chronique impose donc un suivi régulier des enzymes hépatiques. Un traitement antiviral existe (interféron pegylé et ribavarine) et est remboursé à 100% par la sécurité sociale.

#### c. VHB (54)

L'hépatite B peut se transmettre par voie sanguine directe ou à partir du matériel contaminé par du sang infecté, également par relations sexuelles non protégées et voie périnatale.

Les usagers de drogue par voie IV sont donc une population à haut risque pour le VHB. Le dépistage est recommandé chez cette population avant toute vaccination.

Outre le vaccin (prévention la + efficace), la prévention de la transmission du VHB chez usagers de drogues par voie IV repose sur l'arrêt de l'injection, l'utilisation de matériel stérile à usage unique, le non partage des objets personnels de toilettes.

L'hépatite B aigüe peut être symptomatique et donner lieu à une hépatite fulminante. L'hépatite B chronique si elle n'est pas traitée peut évoluer en cirrhose et en cancer du foie.

Des traitements antiviraux contre le VHB sont disponibles et permettent de stabiliser l'infection mais pas d'en guérir, contrairement aux traitements contre le VHC. **D'où l'importance majeure de la vaccination +++**

#### d. Problèmes bucco-dentaires (53) (24)

Il existe souvent un état avancé de délabrement dentaire chez le toxicomane. On peut l'expliquer par un manque d'hygiène, mais aussi par une diminution de la salivation (induite par l'héroïne) qui va favoriser la formation de caries.

Aussi, la consultation dentaire est souvent retardée à cause de son coût, ce qui peut entraîner des infections bucco-dentaires avec des abcès. Ces infections, si elles ne sont pas prises en charge rapidement peuvent même se compliquer en septicémies et en endocardites. (24)

Les autres pathologies dentaires fréquemment retrouvées sont les mycoses, l'halitose, les parodontites, des lésions des muqueuses de type fissuration et érosion. Tout ceci pourra être à l'origine d'un retentissement général avec des problèmes d'image de soi, des difficultés d'élocution et des troubles anxio-dépressifs. (53)

#### e. Infections de la peau/tissus mous (24)

Plusieurs types d'infections peuvent être citées :

-l'inflammation du point d'injection : lors d'injections répétée, la peau est endommagée et des bactéries peuvent facilement traverser la barrière cutanée et atteindre la circulation. Les premiers symptômes sont une douleur et une rougeur localisées au point d'injection.

-les phlébites : la thrombose peut provoquer une embolie pulmonaire si elle pas prise en charge rapidement.

-les cellulites, gangrènes, abcès cutanés, nécroses

Aussi, la peau est souvent desséchée chez le patient toxicomane et des lésions de grattage peuvent apparaître. Des parasitoses sont aussi souvent retrouvées (poux, gale), et le manque d'hygiène et la macération dans les chaussures peuvent être à l'origine de mycoses interdigitales.

#### f. Risques spécifiques chez les femmes (54) (24)

La précarité de certaines usagères peut entraver leur suivi médical, notamment gynécologique. Ceci est problématique lorsque l'on sait que certaines **vaginites** sont asymptomatiques et que la prise régulière d'opiacés masque les douleurs. Si ces infections ne sont pas diagnostiquées à temps, elles peuvent se compliquer en **salpingite**, voire en **stérilité définitive**. (54)

De plus, la précarité et la promiscuité peuvent exposer les usagères à des **violences sexuelles** et des **rapports sexuels forcés non protégés**. (54)

Des troubles du cycle de type aménorrhées sont aussi souvent retrouvés chez la femme toxicomane. Ces derniers sont dus notamment à une altération de l'état général, la malnutrition, des troubles psychologiques, mais aussi par une diminution des gonadotrophines hypophysaires par l'héroïne.

Ces femmes ont aussi souvent une sexualité compliquée, et les MST sont fréquentes. (24)

#### g. Autres complications (63)

-endocriniennes : aménorrhées

-cardiovasculaires et rénales : hypotension orthostatique, syndromes néphrotiques

-digestives : constipation, nausées, vomissements

-respiratoires : aggravation d'un asthme,

-neurologiques : convulsions,

-état général altéré : malnutrition, déshydratation...

### 3. Comorbidités psychiatriques (51) (52) (58)

Selon l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies, **80% des patients toxicomanes souffrent également de troubles psychiatriques comorbides.** (51)

Ceci dit, il est souvent difficile de faire la part des choses entre :

- une maladie mentale ayant entraîné ultérieurement un abus de substance
- une dépendance à la drogue ayant entraîné des complications psychiatriques voire à une maladie mentale

A titre d'exemple, la dépression est un des facteurs de l'initiation à la prise de drogues mais elle est elle-même une des complications de cette consommation. (52)

Il existe entre-autre une forte prévalence de (52) (58):

- troubles anxiodépressifs** : dépressivité ; dépression mineure à majeure ; troubles anxieux ; angoisse de séparation
- troubles de la personnalité** : personnalités psychopathiques ou antisociales ; personnalités limites, impulsivité, agressivité
- troubles bipolaires**
- schizophrénie** (*les opiacés sont classiquement apaisants sur la symptomatologie*)
- troubles du sommeil**
- craving, comportement compulsif de recherche de la drogue**

### 4. Conséquences sociales (63)

Elles sont nombreuses :

- délinquance, criminalité (trafic, vol, prison...)
- exclusion sociale, précarité, prostitution
- difficultés et échecs scolaires, absence de qualifications
- difficultés familiales : violences conjugales, enfant placé, personne seule
- désinsertion professionnelle, accidents du travail, perte d'emploi

## G. Politique de réduction des risques (54)

La réduction des risques est une démarche adressée aux usagers actifs de substances illicites. La PdRR établit des **stratégies de soins et de prévention dont l'objectif est de limiter au maximum les risques sanitaires** (infection, abcès...), **et sociaux** (exclusion, précarité...) **liés à la consommation de drogues.**

La RDR propose notamment **un accès au matériel stérile de consommation, l'accès à des lieux de restitution du matériel de consommation, l'accès aux TSO, l'accès aux CAARUD.**

L'objectif est d'accueillir l'utilisateur tel qu'il est, dans l'état où il se présente, de manière anonyme et gratuite et sans le juger. Le but est de créer des liens et permettre au

consommateur d'adopter des comportements favorables à sa santé (hygiène, prévention des risques infectieux...)

## 1. Stéribox (54)

Le Stéribox est une trousse de prévention qui s'est diffusée à l'échelle nationale à partir de 1992. L'objectif principal était de réduire le partage et la réutilisation de seringues, et au final de diminuer le risque de transmission de maladies infectieuses (VIH, VHC...).

Les Stéribox et les Kit+ sont destinés aux usagers de drogues par voie IV sont constitués de : **2 seringues à insuline, 2 tampons secs, 2 tampons alcoolisés, 2 récipients de chauffe et de dilution, 2 filtres coton, 2 ampoules d'eau stérile pour l'injection, 1 préservatif.** (54)



Figure 22 : Contenu du KIT+ (107)

Les trousses de prévention sont notamment disponibles dans les CSAPA et les CAARUD, dans les locaux ou bus mobiles des associations de réduction des risques, dans des distributeurs automatiques installés dans certaines rues, dans certaines pharmacies (à titre gratuit si elles sont distribuées par les CAARUD ou à prix modéré, environ 1€). (54)



Cependant, les filtres coton proposés dans les Stéribox et les Kit+ n'offrent qu'une très faible protection contre les particules, il y a un risque de « Popeye » (oedèmes des extrémités) et d'hypertension pulmonaire. Il n'y a pas non plus de protection contre les bactéries et les champignons et ils sont potentiellement réutilisables (risque de transmission infectieuse). (57)

S'est développé par la suite le Stérifilt, il présente une plus grande protection contre les particules. Il ne provoque qu'une très faible perte de produit. Il s'adapte directement sur la seringue et n'est pas réutilisable (pas de partage possible donc diminution du risque de transmission infectieuse contrairement au coton). Mais il n'est toujours pas efficace contre les bactéries et les champignons. (56) (57)



**Figure 23 :**  
**Stérifilt (57)**

C'est aujourd'hui le filtre toupie qui est le + efficace : il offre une protection contre les bactéries et les champignons, mais aussi contre les particules (il n'y a donc plus aucun risque de Popeye ou d'hypertension pulmonaire). (57)



**Figure 24 :**  
**Filtre toupie (57)**

Rq : Depuis les années 2000 s'est également développé le kit Strawbag, l'équivalent du stéribox pour les sniffeurs. Il est constitué ainsi de **2 pailles, 1 mini plateau, 1 pestle (pour broyer et affiner la poudre), 2 unidoses de sérum physiologique, 2 mouchoirs, 1 préservatif et 1 dosette de gel lubrifiant.**

Ce kit permet notamment de réduire les risques de transmission de VHC lié au partage des pailles. (55)



Figure 25 : Le kit Strawbag (108)

## 2. Salle de consommation à moindre risque ou « salle de shoot »

(59)

Les SCMR ou « salles de shoot » sont des **lieux où les toxicomanes peuvent venir consommer et s'injecter des substances psychoactives dans des conditions sanitaires et d'hygiène optimales** et en présence de personnel formé.

L'objectif est notamment de diminuer le nombre d'overdose et de limiter la transmission de maladies infectieuses dont les hépatites virales ou VIH.

Ces salles permettent d'aboutir à un premier contact avec les usagers très marginalisés. Elles permettent aussi l'instauration d'actions de prévention de risques.

En octobre 2016 la première salle de shoot française est ouverte dans le 10<sup>ème</sup> arrondissement de Paris, quartier gare du nord.

Une 2<sup>ème</sup> a ouvert ses portes à Strasbourg en novembre 2016 et une 3<sup>ème</sup> s'est ouverte à Bordeaux fin 2018.

### «ARGOS», salle de consommation à moindre risque de Strasbourg

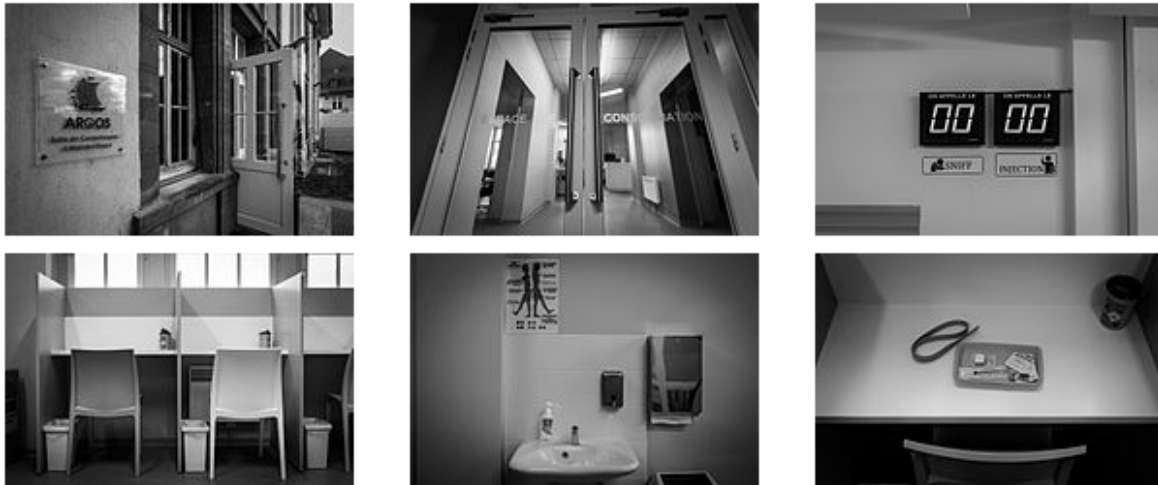


Figure 26 : Salle de consommation à moindre risque à Strasbourg (59)

### 3. Programme d'échange de seringue en pharmacie (58)

L'objectif des PESP est de mettre à disposition du matériel stérile d'injection aux consommateurs de drogues, par le biais de réseaux d'officines. Le but étant de faire diminuer le partage et la réutilisation du matériel et ainsi de limiter la transmission de maladies infectieuses.

Le principe : des services spécialisés en addictologie (notamment les CAARUD) distribuent aux pharmaciens du matériel de réduction des risques, qui pourront eux-mêmes les délivrer aux usagers de drogues. Les consommateurs pourront rapporter leur matériel usagé aux pharmacies, il suivra alors la filière DASRI. (74)

Dans un second temps, les PESP ont pour but de :

- d'orienter les patients toxicomanes vers des structures de soin si nécessaire ou au contraire les en éloigner au profit du système de l'offre de ville
- former les officinaux et améliorer leur relation avec les consommateurs en créant un climat de confiance
- promouvoir les dépistages des maladies virales
- éviter la dissémination du matériel usagé dans les espaces publics

Aucune réglementation ne définit les modalités de financement des PESP, donc chaque projet devra trouver la solution de son financement. L'ARS est souvent amené à financer ces projets, mais des aides peuvent aussi être octroyées par la mairie, le conseil général, des associations...

#### 4. Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de Risques pour Usagers de Drogues (60)

Les CAARUD sont des centres médico-sociaux dont le rôle est d'accueillir des usagers de drogues.

Contrairement aux autres établissements de soins, les CAARUD accueillent les usagers de substances psychoactives avec un minimum de conditions : respect des professionnels et des autres usagers et interdiction de consommer sur place. L'abstinence, le projet de sevrage, la sobriété ne sont pas des conditions obligatoires (principe de l'accueil inconditionnel). C'est pourquoi **les CAARUD sont considérés comme des structures à bas-seuil d'exigence**, contrairement aux CSAPA, réputés à « haut seuil d'exigence ».

Les CAARUD ont pour mission d'accueillir les usagers de drogues, de leur fournir un conseil personnalisé et de les aider dans leurs démarches d'accès aux soins, au logement...

Ils mettent également à disposition du matériel de prévention stérile (Stéribox...)

**Ainsi, les CAARUD reçoivent en majorité des consommateurs ayant des usages plus problématiques que l'ensemble des usagers. Ils vivent souvent dans des conditions sociales plus précaires.**

##### Exemple de l'association Michel à Dunkerque : (74)

L'association est divisée en 2 structures :

-le CSAPA : Esquisse

**-le CAARUD : Médiane**

Le CAARUD reçoit des usagers qui ne sont pas engagés dans l'arrêt de leur consommation mais qui sont exposés à des risques majeurs de contamination (VIH, VHB) et d'infections (abcès, plaies...)

L'équipe est composée d'infirmiers, d'éducateurs, d'une maîtresse de maison qui dispensent des « petits soins » si besoin (désinfection d'une plaie par exemple) et délivrent des conseils de réduction des dommages et distribuent du matériel de réduction des risques (Stéribox, pailles de sniff, filtres, préservatifs...)

Ils proposent un accès à des douches et à des machines à laver (pour 1€ symbolique). Ils proposent également des tests de dépistage rapide et la délivrance du spray Nalscue pour éviter les overdoses.

Les éducateurs proposent quotidiennement des activités aux patients toxicomanes : ateliers cuisine, échec, relaxation... Ils font partie d'un PESP et distribuent gratuitement des Kit+ aux pharmacies voisines, et reprennent les kits usagers qui suivront la filière DASRI. Ils participent aussi au ramassage des seringues souillées retrouvées dans la rue.

**DEUXIEME PARTIE : LA PRISE  
EN CHARGE DE  
L'HEROÏNOMANIE**

La prise en charge a plusieurs objectifs : réduire la morbidité et la mortalité liées à la toxicomanie, faciliter la resocialisation et la réinsertion familiale et professionnelle, prévenir ou réduire la délinquance liée à la consommation illicite.

Un sevrage direct peut parfois être envisagé, lorsque les conditions sont favorables. Mais la prise en charge repose le plus souvent sur la mise en œuvre d'un traitement de substitution aux opiacés ou TSO. Associant un médicament se substituant aux opiacés ou MSO (buprénorphine à haut dosage – BHD – ou méthadone), permettant d'éviter un manque, et un suivi éducatif, psychologique et social.

Cette stratégie s'applique aux patients dépendants à l'héroïne ou aux opiacés médicamenteux. (94)

## A. Le sevrage direct (94)

Le sevrage direct, réalisé en structure hospitalière spécialisée, ne peut être proposé qu'à un patient motivé, dont l'usage de la drogue reste récent et qui bénéficie de liens sociaux forts.

D'un succès souvent temporaire, il lui fait prendre conscience de sa dépendance, renforçant son désir d'intégrer une filière de soins et d'accepter un traitement substitutif.

La prescription sur quelques jours de médicaments symptomatiques vise à atténuer les signes de manque : antalgiques (paracétamol, AINS), spasmolytiques (pour réduire les crampes digestives notamment), antidiarrhéiques, antiémétiques, sédatifs (alimémazine, cyamémazine, hydroxyzine). La prescription de benzodiazépines n'est pas recommandée (risque de transfert de dépendance). Si leur usage ne peut être évité, il faut les utiliser à la dose la plus faible possible et sur la durée la plus courte possible.

Il est fréquent de prescrire hors AMM de la clonidine (Catapressan). C'est un adréno-lytique d'action centrale qui inhibe la sécrétion réactionnelle de noradrénaline résultant du manque.

Le sevrage peut être consolidé par l'administration de naltrexone (Révia hors AMM, 50mg/j), un antagoniste  $\mu$  bloquant l'action des opiacés et empêchant d'en ressentir l'action : elle contribue à prévenir les rechutes mais sa prescription dans ce contexte demeure exceptionnelle.

## B. Les Traitements de Substitution aux Opiacés

### 1. Historique et état des lieux

#### a. Historique (58)

Dans les années 1960, des chercheurs américains vont expérimenter la méhadone sur une population d'héroïnomanes. Les premiers résultats montrent une nette amélioration de l'état de santé de ces patients et une diminution significative de leur consommation en héroïne. Les bases de la substitution sont alors posées.

Dans les années 1970, en France, la substitution est pratiquée sans encadrement par les usagers qui consomment des médicaments codéinés (Néocodion...)

L'épidémie de SIDA dans les années 1980 relance le débat sur la substitution et les mentalités évoluent, les médecins commencent à répondre aux demandes des usagers en prescrivant du sulfate de morphine (Moscontin, Skenan) et de la buprénorphine (Temgésic). Aussi, les pouvoirs publics décident l'autorisation de la vente libre de seringues stériles.

Le Subutex (Buprénorphine haut dosage) est mis sur le marché en 1996. Il va connaître un rapide succès car il est facilement accessible (prescription par les médecins généralistes et non classé comme stupéfiant) mais il aussi être à l'origine de certains problèmes : prescriptions multiples, mésusage, revente illicite.

Le développement de la Méthadone est beaucoup plus lent et modeste. L'initiation du traitement ne peut se faire que dans des centres spécialisés. La méthadone est classée stupéfiant et son accès est dit « à haut seuil d'exigence ».

On note alors un déséquilibre dans l'accès et la diffusion de ces 2 médicaments.

#### b. État des lieux (58) (62)

En 2015, le nombre de bénéficiaires d'une délivrance de Médicament de Substitution aux Opiacés (en ville, en CSAPA, en prison) avoisine les **180 000**. Pour 150 000 d'entre eux, la délivrance se fait en officine de ville.

**A l'heure actuelle, 4 médicaments disposent d'une AMM dans le traitement de la dépendance aux opiacés :**

- méthadone sous forme de sirop**
- méthadone sous forme de gélule**
- la buprénorphine haut dosage, sous sa forme princeps Subutex, ou sous forme générique, en comprimés sublinguaux**
- le Suboxone, qui associe BHD et naloxone, en comprimés sublinguaux**

**La Buprénorphine à Haut Dosage (hors association avec la naloxone) correspond à près de 2/3 des prescriptions, le tiers restant pour la Méthadone.**

La population remboursée de ces traitements est masculine pour les  $\frac{3}{4}$ . Elle est affiliée à la CMU-C pour 43% et bénéficie d'une prise en charge ALD dans 30% des cas. Les prescripteurs de TSO sont majoritairement des généralistes exerçant en ville.

## 2. Objectifs des TSO

### a. Objectifs généraux (58)

Ces objectifs doivent être définis avec chaque patient avec un projet de soins individualisé. Ils s'inscrivent notamment dans des perspectives de plus ou moins long terme.

**Ce projet peut correspondre aussi bien à un objectif de réduction des risques qu'à un objectif d'abstinence.**

#### • **Sur le plan sanitaire :**

- répondre à un état de manque ainsi qu'à une douleur et à une détresse morale qui peuvent être associées
- permettre une diminution de la consommation d'héroïne et de l'injection
- favoriser l'accès aux soins avec une prise en charge des comorbidités somatiques et psychiatriques. Le but étant d'inscrire le patient dans un processus d'accompagnement thérapeutique au long cours
- aider l'usager à parvenir à l'abstinence totale, y compris de MSO

• **Sur le plan social :** favoriser l'insertion sociale, l'accès aux droits, aux ressources, à l'emploi, au logement

• **Au niveau collectif :** une diminution de la mortalité, de la morbidité et des dommages sociaux par : une diminution du coût social des drogues (incarcérations), des décès liés aux overdoses d'héroïne, une réduction des comorbidités associées (infections virales, troubles psychiatriques...)



#### b. Objectifs spécifiques liés à la dispensation en officine (58)

Le pharmacien est un professionnel de santé de proximité et est directement accessible. Il a un rôle direct dans la réduction des risques, du fait de sa disponibilité et du fait qu'elle soit non rémunérée.

Le rôle du pharmacien est de garantir la qualité de la dispensation, d'informer le patient sur le bon usage du médicament et sur les risques du mésusage.

En créant un lien de confiance et une écoute de qualité, il participe au maintien du patient dans un processus thérapeutique.

#### **A propos du refus de délivrance :**

Le pharmacien ne peut s'opposer en aucun cas à la délivrance d'un médicament de substitution aux opiacés. En effet, le CSP indique que « *le pharmacien doit contribuer à la lutte contre la toxicomanie* » et « *qu'il doit faire preuve du même dévouement envers toutes les personnes qui ont recours à son art* ». (87)

### 3. Prise en charge globale et suivi en réseau

Lorsqu'un patient héroïnomanie souhaite soigner son addiction, il peut se diriger selon sa préférence vers un médecin généraliste ou un CSAPA.

#### a. Les CSAPA : généralités & prise en charge globale (73)

Les CSAPA s'adressent aux personnes en difficulté avec leur consommation de substance psychoactives, ainsi qu'aux personnes souffrant d'addiction sans substance. Ils disposent de plusieurs atouts : leur proximité, leur pluridisciplinarité (grâce à une équipe de soin permettant une prise en charge à la fois médicale, psychologique et sociale), et un accompagnement du patient dans la durée.

Les CSAPA prennent en charge les patients toxicomanes en plusieurs étapes :

-**l'accueil du patient** : qu'il s'agisse de l'intéressé ou d'un membre de son entourage, le but étant d'établir un premier lien et d'apporter les premiers éléments de réponse aux demandes et besoins des personnes.

-**l'information du patient** : sur ses droits et les modalités de prise en charge. Elle peut être sous forme écrite ou orale mais doit toujours être explicitée.

-**l'évaluation médicale, psychologique et sociale** : il s'agit d'évaluer la demande et les besoins du patient. Pour cela, il est nécessaire de déterminer son niveau de consommation, sa situation sociale et les éventuelles difficultés associées pour lui proposer la prise en charge la plus adaptée à ses besoins.

-**la prise en charge** : elle est à la fois médicale, psychologique, sociale et éducative.

→ La prise en charge médicale, qui comprend : une évaluation médicale et psychologique de la dépendance. L'état de santé global du patient est pris en compte, et on va rechercher l'existence potentielle de comorbidités somatiques et psychiatriques. Plusieurs protocoles de prise en charge vont être proposés au patient, notamment celui du sevrage.

→ La prise en charge psychologique : elle vient compléter la prise en charge médicale. Elle est adaptée aux besoins de chaque usager. En cas d'importants troubles psychiatriques elle peut nécessiter l'hospitalisation du patient en psychiatrie.

→ La prise en charge sociale et éducative : elle consiste en un accompagnement socio-éducatif permettant au patient de reconquérir son autonomie. Elle permet notamment des aides au recouvrement, un maintien des droits sociaux et une réinsertion sociale.

**-mesures de réduction des risques** : tout patient doit pouvoir bénéficier de séances d'informations d'éducation à la santé (hygiène, prévention des risques infectieux, overdose...).

Les patients sont accompagnés tout au long de leur parcours pour élaborer une stratégie de réduction des risques propre à chacun.

#### b. Hébergements proposés par les CSAPA & stratégie d'éloignement

(73) (74)

Les CSAPA peuvent exercer une prise en charge ambulatoire mais aussi proposer une prestation en hébergement aux patients toxicomanes.

Celles-ci peuvent être de court ou long séjour, individuelle ou collective.

Parmi ces prestations on peut citer :

**-les appartements thérapeutiques** : il s'agit d'un hébergement individuel pour des personnes capables de vivre seules et de gérer le quotidien. Durant leur séjour, les patients bénéficient d'un accompagnement thérapeutique, médical et psychologique.

**-les familles d'accueil** : Les patients intègrent un cadre familial qui va leur permettre de retrouver un rythme de vie. Les familles d'accueil sont proposées aux personnes ne souhaitant pas intégrer une structure collective sans pour autant vouloir vivre seules.

**-les centres thérapeutiques résidentiels** : ils associent à la fois le soin et un hébergement collectif. Ils s'adressent à des patients ayant besoin d'un éloignement temporaire avec leur environnement habituel et d'un cadre structuré.

Ces centres permettent une prise en charge globale à la fois médicale et psychologique, ainsi qu'un accompagnement, et une réinsertion socio-professionnelle.

-**les centres d'accueil d'urgence et de transition** : ils proposent des séjours de courte durée. Ils permettent une période de rupture ou de transition (initiation d'un TSO, attente de sevrage, sortie de prison...) favorable à l'initiation d'une démarche de prise en charge.

-**les communautés thérapeutiques** : elles proposent un hébergement collectif mais contrairement aux CTR classiques, elles proposent un hébergement plus long (jusque 2 ans) avec un modèle thérapeutique basé sur « la communauté comme méthode » (participation au groupe, entraide entre pairs...). L'objectif est l'abstinence, y compris pour les MSO.

→ Lors de l'installation de la dépendance, un apprentissage aberrant se met en place, dont la mémorisation des **signaux environnementaux** associés à une récompense. Ceux-ci peuvent perdurer longtemps après l'arrêt de la consommation et être responsables de rechutes si le patient toxicomane continue de fréquenter les mêmes milieux.

D'où l'intérêt de ces hébergements thérapeutiques qui imposent aux patients un **éloignement géographique** leur permettant de **s'écarter de toute sollicitation**. (74)

Ces hébergements vont également permettre aux patients toxicomanes de réapprendre « une vie normale », comme de devoir assumer des responsabilités, retrouver une place dans la collectivité. (74)

## C. Les différents TSO (58)

Le traitement de substitution aux opiacés est une prise en charge à la fois médicale, psychologique et sociale dont peuvent bénéficier les personnes dépendantes aux opiacés (héroïne, morphine, codéine).

Le diagnostic de la dépendance aux opiacés se caractérise par la perte de contrôle de l'usage, malgré la reconnaissance par le patient des différents problèmes familiaux, sociaux et sanitaires liés à cet usage.

**Le traitement de substitution aux opiacés se base sur le principe de la dépendance croisée. Il consiste à remplacer la substance responsable de la conduite addictive et de la dépendance par un autre opiacé susceptible de présenter moins d'effets néfastes et possédant une plus longue durée d'action.**

### Le MSO idéal doit :

- agir sur le craving (l'envie irrépressible de consommer un opiacé)
- être sans toxicité propre
- avoir une demi-vie longue
- entraîner un faible phénomène de tolérance
- avoir peu d'effets euphoriques

- provoquer le moins possible de surdosage
- être sûr d'emploi
- provoquer peu d'effets secondaires

## 1. Méthadone

### a. Présentation (77) (81)

Forme	Sirop	Gélule
Dosage	5mg/3,75ml 10mg/7,5ml 20mg/15ml 40mg/15ml 60mg/15ml	1mg 5mg 10mg 20mg 40mg

Nb : Les gélules de Méthadone sont utilisées uniquement en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés notamment au plan médical et des conduites addictives.



Figure 27 : Gélules de Méthadone (109)

*Rq : La Méthadone sous forme gélule a été mise sur le marché afin de résoudre les problèmes d'amertume du sirop et limiter la prise de poids du patient. C'est pour éviter le mésusage (notamment l'injection IV) qu'elles sont réservées aux patients déjà traités par Méthadone en sirop et stabilisés. Aussi, des substances gélifiantes ont été introduites dans les gélules pour empêcher la transformation de leur contenu en solution injectable. (79)*



Figure 28 : Sirop de Méthadone 60 mg (110)

## b. Cadre légal (76)

La méthadone est un médicament stupéfiant nécessitant une ordonnance sécurisée. L'instauration du traitement est établie par un médecin exerçant dans un CSAPA ou par un médecin exerçant dans un centre hospitalier spécialisé dans les soins aux toxicomanes.

**La durée maximale de prescription pour la méthadone en gélule est de 28 jours.  
La durée maximale de prescription pour la méthadone en sirop est de 14 jours.**

**Concernant la durée de traitement délivrable, la délivrance est fractionnée de 7 jours (gélule et sirop) sauf mention expresse du prescripteur.**

**La méthadone étant classée comme stupéfiant, l'ordonnance ne peut être exécutée dans sa totalité ou pour totalité de la fraction du traitement que si elle est présentée dans les 3 jours suivant sa date d'établissement ou suivant la fin de la fraction précédente.**

Au-delà de ce délai, elle n'est exécutée que pour la durée de traitement restant à courir. Par conséquent, la spécialité doit être déconditionnée pour délivrer le nombre exact d'unités thérapeutiques prescrites.

La délivrance par procédure exceptionnelle et le renouvellement de la délivrance sont strictement interdits.

## c. Pharmacodynamie (81)

La méthadone est un **agoniste des récepteurs opiacés de type  $\mu$** , ayant les effets de tous les opiacés :

- analgésique**
- antitussif**
- dépression respiratoire**
- myosis**
- syndrome de dépendance**

En revanche, les effets euphorisants sont faibles, et la méthadone présente une longue durée d'action (36 à 48h).

## d. Pharmacocinétique (78) (81)

### • **Absorption**

Du fait de son caractère liposoluble, la méthadone administrée par VO est bien absorbée par le tube digestif avant de subir un effet de premier passage hépatique. (81)

- **Distribution**

La méthadone se lie à l'albumine et à d'autres protéines plasmatiques et tissulaires, ce qui peut expliquer ses effets cumulatifs et sa lente vitesse d'élimination (son taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 60 à 90%).

Sa demi-vie plasmatique est longue et variable (entre 15 et 60h ; médiane de 22h). (78)

- **Métabolisation & élimination**

La méthadone est métabolisée principalement au niveau hépatique par les CYP 3A4 et 2D6 où elle subit une N-déméthylation et une cyclisation sans conjugaison.

Les métabolites sont inactifs.

L'excrétion urinaire représente la voie principale d'élimination. Après l'administration d'une dose unique de méthadone, 20% sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et 13% sous forme métabolisée.

20 à 40% de la dose initiale sont également excrétés dans les fèces sous forme métabolisée via la bile. La méthadone peut être trouvée dans la sueur et la salive. (81)

e. Mise en place du traitement et choix du dosage (80) (81)

Lors de la mise en place du traitement, une première analyse urinaire permettra de vérifier la réalité de la pharmacodépendance actuelle. (58)

La 1<sup>ère</sup> dose quotidienne, administrée au moins 10h après la dernière prise d'opiacés, est habituellement comprise entre 20 et 30 mg selon le niveau de dépendance et sera augmentée progressivement par paliers (10mg/semaine) jusqu'à la dose moyenne d'équilibre pour prévenir des signes de sevrage ou un surdosage et qui se situe entre 60 et 100 mg (des doses supérieures peuvent être nécessaires chez certains métaboliseurs rapides, mais, à l'opposé, d'autres peuvent être équilibrés avec une dose de 20mg/jour).

Lors du passage de la forme sirop à la forme gélule, la forme gélule sera d'emblée prescrite à la posologie correspondant à la posologie d'entretien atteinte avec la forme sirop.

La première prise de gélule doit avoir lieu le lendemain de la dernière prise de sirop, à l'heure habituelle.

Les modifications de posologies ultérieures seront fondées, comme pour la forme sirop, sur la réévaluation clinique du patient en tenant compte des prises en charge associées.

#### f. Effets indésirables (81)

##### Les différents effets sur :

-**système nerveux central** : euphorie, vertiges, maux de tête, somnolence, agitation, altération de la perception visuelle

-**tube digestif** : vomissements, constipation, bouche sèche, anorexie, spasmes des voies biliaires

-possibilité de **réactions allergiques** : prurit, urticaire, rash cutané, angio-œdème...

-**système cardiovasculaire** : flush facial, hypotension artérielle symptomatique, bradycardie, palpitation, rares cas d'allongement de l'espace QT dose-dépendant avec possibilité de torsades de pointe

-**appareil génito-urinaire** : rétention urinaire, diminution de la libido, très rares cas de gynécomastie

##### En cas de surdosage :

**Myosis, bradypnée, dépression respiratoire, œdème pulmonaire, coma avec hypotension, bradycardie, arrêt cardio respiratoire**

→ **Le traitement symptomatique de la dépression respiratoire et de l'hypotension doit faire appel aux mesures de réanimation habituelles.**

→ **En cas de risque vital, une réanimation symptomatique avec de la naloxone par voie IV ou IM peut être nécessaire. L'administration de naloxone doit tenir compte de la longue durée d'action de la méthadone (36 à 48h).**

#### g. Contre-indications (81) (94)

-insuffisance respiratoire grave

-hypersensibilité à la méthadone

-sujet de moins de 15 ans

-traitement concomitant par un agoniste-antagoniste morphinique (buprénorphine, nalbuphine), morphiniques antagonistes (naltrexone); citalopram ; escitalopram ; hydroxyzine ; dompéridone

#### h. Précautions d'emploi (81)

-la méthadone est à utiliser avec prudence chez les conducteurs et utilisateurs de machines à cause du **risque de somnolence**, particulièrement en début de traitement.

-un syndrome de sevrage et une diminution de la tolérance acquise peut avoir lieu en cas d'arrêt brutal du traitement.

-des cas **d'allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointe** ont été rapportées au cours d'un traitement par méthadone. Elle doit donc être administrée avec prudence et faire l'objet d'une surveillance clinique, électrolytique et ECG pour les patients présentant un risque d'allongement QT,

-en cas de grossesse : compte tenu des données disponibles et du bénéfice maternel et fœtal, l'utilisation de la méthadone est possible pendant la grossesse, quel que soit le terme. En cours de grossesse, des doses plus importantes peuvent être prescrites pour l'équilibre du traitement.

-en cas d'allaitement : la méthadone passe dans le lait maternel. La décision d'allaitement dépend de l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour l'enfant. La méthadone pourrait prévenir chez le nouveau-né la survenue d'un syndrome de sevrage consécutif à une imprégnation opiacée in utero.

#### i. Interactions médicamenteuses (81) (94)

##### **Associations contre-indiquées :**

+ **Morphiniques agonistes-antagonistes** : nalbuphine, buprénorphine (risque de syndrome de sevrage)

+ **Morphiniques antagonistes partiels** : naltrexone, nalméfène (risque d'apparition d'un syndrome de sevrage)

+ **Citalopram, escitalopram, hydroxyzine, dompéridone** (risque de trouble du rythme ventriculaire avec torsades de pointe)

##### **Associations déconseillées :**

+ **antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine), de classe III (amiodarone, sotalol), certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, halopéridol, lévomépromazine, sulpiride, tiapride), certains antiparasitaires (halofantrine, luméfántrine, pentamidine), mizolastine, érythromycine IV, spiramycine IV**  
(risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de torsade de pointe)

+ **consommation d'alcool** (majoration de l'effet sédatif. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines)

##### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :**

+ **Béta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque : bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol** (risque majoré de troubles du rythme ventriculaires et de torsades de pointe)

+ **Cimétidine (>800mg/j)** (augmentation de la concentration plasmatique de la méthadone avec risque de surdosage et d'augmentation de l'intervalle QT voire de torsades de pointe)



+ **fluvoxamine** (augmentation de la concentration plasmatique de la méthadone avec risque de surdosage et d'augmentation de l'intervalle QT voire de torsades de pointe)

+**médicaments bradycardisants** : antiarythmiques de classe Ia, certains antiarythmiques de classe III, antagonistes du calcium bradycardisants (vérapamil, diltiazem), anticholinestérasiques, bêta-bloquants, antihypertenseurs d'action centrale, digitaliques

(Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointe).

+ **médicaments hypokaliémiants** : amphotéricine B voie IV, glucocorticoïdes, diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants

(Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointe. Il faut corriger toute hypokaliémie avant d'instaurer la méthadone et établir une surveillance électrocardiographique).

+ **Inducteurs enzymatiques** : carbamazépine, phénobarbital, oxcarbézépine, phénytoïne, rifampicine, griséofulvive, efavirenz, névirapine, amprénavir, ritonavir

(Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone, avec risque d'apparition de syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique)

#### **Associations à prendre en compte :**

+ **autres analgésiques morphiniques, benzodiazépines, antitussifs morphine-like (dextrométorphane, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine)**

(Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage)

+ **autres médicaments sédatifs** : de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à une diminution de la vigilance.

Il s'agit des dérivés morphiniques (MSO, antitussifs et analgésiques), des neuroleptiques, des benzodiazépines, des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs, des antihistaminiques sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène.

## 2. Buprénorphine à Haut Dosage ou Subutex

### a. Présentation (82)

Les boites de Subutex et de buprénorphine sont composées de 7 comprimés sublinguaux.



**Figure 29 :**  
**Présentation du Subutex 8mg (111)**

**Figure 30 :**  
**Présentation de la Buprénorphine Mylan 8mg (112)**



	Subutex	Buprénorphine
Dosage	0,4 mg 2 mg 8 mg	0,4 mg 1 mg 2 mg 4 mg 6 mg 8 mg

Les prescripteurs doivent informer les patients que la voie sublinguale constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce médicament.

b. Cadre légal (76)

Le Subutex est un médicament **assimilé stupéfiant** faisant partie de la Liste I des substances vénéneuses.

**La durée maximale de prescription est de 28 jours.**

Le Subutex doit être prescrit sur une ordonnance sécurisée qui peut être établie **par tout prescripteur** (y compris les médecins généralistes).

Le prescripteur doit mentionner le nom du pharmacien qui sera en charge de la délivrance pour qu'il y ait une prise en charge par l'Assurance Maladie.

**Le délai de présentation de l'ordonnance est de 3 mois.** Il n'y a pas de délai de carence de 72 heures contrairement à la méthadone, ni de déconditionnement.

**La délivrance est fractionnée de 7 jours** maximum sauf mention expresse du prescripteur.

La délivrance par procédure exceptionnelle et le renouvellement sont strictement interdits.

c. Pharmacodynamie (82) (85)

La buprénorphine agit comme **agoniste partiel sur les récepteurs  $\mu$**  et comme **antagoniste sur les récepteurs  $\kappa$** .

Son action d'agoniste partiel lui confère un effet plafond et donc un **risque de surdosage moins important qu'avec la méthadone.**

Même à fortes doses, le risque de dépression respiratoire semble moins élevé sauf en cas de prise concomitante de benzodiazépines et/ou d'alcool.

Cependant, tout comme la méthadone, la buprénorphine peut être à l'origine de **dépendance.**

d. Pharmacocinétique (85)

• **Absorption**

Par voie orale, la buprénorphine est inactive à cause d'un effet de premier passage hépatique trop important.

Par voie sublinguale, la biodisponibilité est estimée entre 15 et 30%. Le pic de concentration plasmatique est obtenu 90 minutes après administration.

• **Distribution**

L'absorption de la buprénorphine est suivie d'une phase de distribution rapide. La demi-vie est comprise entre 2 et 5h.

### • Métabolisation & élimination

La buprénorphine est métabolisée par N-déalkylation et glycuconjugaison. Son métabolite possède lui aussi une faible activité agoniste sur les récepteurs  $\mu$ . Son élimination est bilio-fécale pour 80% et urinaire pour 20%. La phase d'élimination terminale est de 20 à 25h.

#### e. Mise en place du traitement et choix du dosage (82) (83)

La recherche urinaire de produits opiacés avant l'instauration du traitement n'est pas obligatoire.

**Afin d'éviter de l'apparition d'un syndrome de sevrage, l'initiation du traitement par Subutex doit être effectué dès l'apparition des signes de sevrage.**

La **dose initiale du Subutex est de 2 à 4 mg/jour**. Une dose supplémentaire de 2 à 4 mg peut être administrée le premier jour en fonction des besoins individuels des patients. L'adaptation posologique se fait ensuite par **paliers de 2 à 8 mg**, selon l'état clinique du patient.

La posologie maximale est portée à **24mg/jour**. (83)

*Rq : 16 mg/jour de buprénorphine par voie sublinguale correspondent à 60 mg/jour de méthadone par voie orale*

#### f. Effets indésirables (82)

-Surtout en début de traitement : **constipation, céphalées, insomnie, asthénie, somnolence** potentialisée par l'alcool et les dépresseurs du SNC, **nausées, sensations vertigineuses, nervosité et sueurs, plus rarement hypotension orthostatique voire dépression respiratoire** (surtout en cas de prise associée de benzodiazépines), altérations dentaires

-**hépatites cytolytiques** rares mais avec des cas mortels. Le traitement doit être arrêté en cas d'élévation des transaminases.

-**possibilité de syndrome de sevrage** chez le toxicomane non sevré si administration moins de 4 heures après la dernière prise d'un stupéfiant opiacé.

-**Surdosage** : risque de dépression respiratoire faible en raison de l'activité agoniste partielle. La buprénorphine possède un index thérapeutique élevé. Il faut alors surveiller l'état cardio-respiratoire du patient et si besoin administrer de la naloxone pour neutraliser les effets dépresseurs de la buprénorphine.

#### g. Contre-indications (82)

- hypersensibilité à la buprénorphine ou à l'un des excipients
- enfant de moins de 15 ans
- insuffisance hépatique sévère
- insuffisance respiratoire sévère
- intoxication alcoolique aiguë ou délirium tremens
- association à la méthadone, les analgésiques morphiniques de palier III, la naltrexone, le nalméfène

#### h. Précautions d'emploi (82)

-possibilité d'**usage détourné** (car pouvant être utilisé en injection, sniffé ou fumé). Le mésusage par voie intraveineuse majore le risque de dépression respiratoire et de surdosage, et est responsable de complications locales et systémiques.

Le mauvais usage de la buprénorphine par une personne autre que le patient à qui le produit est destiné risque également de créer une nouvelle catégorie d'individus primodépendants à cette substance.

**-bilan hépatique et recherche d'hépatite virale** avant de commencer le traitement puis surveillance régulière des transaminases. En cas d'atteinte hépatique, l'arrêt doit être immédiat.

-utiliser avec prudence chez les conducteurs et utilisateurs de machines et les patients à risque (sujet âgé, asthme, insuffisance respiratoire, rénale ou hépatique)

-risque de syndrome de sevrage si arrêt brutal

-grossesse : compte-tenu du rapport B/R, la buprénorphine peut être utilisée pendant la grossesse et une adaptation posologique quotidienne peut être nécessaire afin de maintenir l'efficacité du traitement. Il existe néanmoins un risque de syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

#### i. Interactions médicamenteuses (82)

##### **Associations contre-indiquées :**

**+ Méthadone :** diminution de l'effet de la méthadone par blocage compétitif des récepteurs avec risque de syndrome de sevrage

**+ Analgésiques morphiniques de palier III :** une diminution de l'effet antalgique du morphinique peut être observée, avec risque de syndrome de sevrage

+ **naltrexone et nalméfène** : ce sont des antagonistes des récepteurs aux opioïdes susceptibles de bloquer les effets pharmacologiques de la buprénorphine, avec un risque de syndrome de sevrage

**Associations déconseillées :**

+ **analgésiques de palier II** (tramadol, codéine...) : risque de syndrome de sevrage

+ **éthylmorphine** : risque de syndrome de sevrage

+ **alcool** : en augmentant l'effet sédatif de la buprénorphine, l'alcool peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines

**Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :**

+ **benzodiazépines** : l'association avec des benzodiazépines peut provoquer un décès par dépression respiratoire d'origine centrale.

+ **autres dépresseurs du système nerveux central** : d'autres dérivés opioïdes (antitussifs), neuroleptiques, anti-histaminiques sédatifs, clonidine...

+ **inhibiteurs du CYP3A4** : les antifongiques azolés et inhibiteurs de protéases peuvent nécessiter une diminution du dosage de la buprénorphine.

+ **inducteurs du CYP3A4** : rifampicine, phénobarbital, phénytoïne...

### 3. Suboxone

#### a. Présentation (86)



Figure 31 : Présentation du Suboxone 2mg/0,5mg (113)

Le Suboxone est composé à la fois de buprénorphine et de naloxone. On la trouve en France sous 2 dosages :

-**2mg/0,5mg** (boîtes de 7 ou 28 comprimés sublinguaux)

-**8mg/2mg** (boîtes de 7 ou 28 comprimés sublinguaux)

b. Cadre légal (76) (86)

Identique au Subutex.

c. Pharmacodynamie (86)

La buprénorphine est un agoniste partiel  $\mu$  et un antagoniste  $\kappa$ .

La naloxone est un **antagoniste aux récepteurs opioïdes**. Elle a une faible biodisponibilité et est rapidement inactivée quand elle est administrée par voie orale ou sublinguale à cause de l'effet de premier passage hépatique.

Cependant elle prend tous ses effets lors d'une administration intraveineuse. De ce fait, **lorsqu'une personne tente d'abuser du suboxone par injection, la naloxone provoque un syndrome de sevrage chez les personnes dépendantes aux opiacés.**

d. Pharmacocinétique (86)

Après une administration intraveineuse, la naloxone est distribuée rapidement (demi-vie de distribution d'environ 4 minutes).

Après administration de Suboxone par voie sublinguale, les concentrations plasmatiques de naloxone sont faibles et diminuent rapidement.

Le Suboxone est métabolisé dans le foie, principalement par glucuroconjugaison et est excrété dans les urines.

e. Mise en place du traitement et choix du dosage (86)

Identique au Subutex.

f. Effets indésirables (86)

Les EI les plus fréquemment observés sont la constipation et ceux associés au syndrome de manque (céphalées, insomnie, hyperhidrose, nausées...).

g. Contre-indications (86)

Association avec des boissons alcoolisées (majoration de l'effet sédatif).

Insuffisance respiratoire/hépatique sévère ; Hypersensibilité à l'un des constituants

#### h. Précautions d'emploi (86)

Identique au Subutex.

#### i. Interactions médicamenteuses (86)

Suboxone doit être utilisé avec prudence lors d'une administration concomitante avec :

- des benzodiazépines (risque de dépression respiratoire)
- d'autres déprimeurs du SNC, d'autres dérivés opioïdes (méthadone, antitussifs...), antihistaminiques, anxiolytiques, barbituriques...
- inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4

### 4. Cas particulier du sulfate de morphine (58) (75)

Dans les premiers temps de la substitution, il n'existait pas encore de médicaments spécifiques avec une AMM comme TSO. Certains médecins ont donc prescrit de la morphine à libération prolongée pour répondre à la demande des patients toxicomanes. (58)

Lorsque le Subutex et la Méthadone ont été mis sur le marché en 1996, la Direction générale de la santé a diffusé une note d'information dite « circulaire Girard ». Celle-ci énonce les conditions de poursuite des traitements aux sulfates de morphine : « *à titre exceptionnel, en cas de nécessité thérapeutique (contre-indication, inadaptation des traitements au Subutex et à la Méthadone aux besoins des patients), lorsque l'état du patient l'impose, la prescription de médicaments utilisant le sulfate de morphine à des seules fins de substitution, peut être poursuivie après concertation entre le médecin traitant et le médecin conseil de la sécurité sociale. L'ordonnance devra porter la mention manuscrite « concertation avec le médecin conseil ».* (58)

Il existe cependant peu de données disponibles en France sur l'usage du sulfate de morphine LP comme TSO, son utilisation étant hors AMM. La principale difficulté étant liée à son mésusage et à la pratique de l'injection IV.

Quelques pistes ont donc été proposées et qui permettraient peut-être de développer le sulfate de morphine comme TSO en France, en rendant sa forme galénique difficilement injectable :

- ajouter un excipient qui permettrait de limiter l'injection
- développer une autre forme galénique comme un comprimé de morphine associant la naltrexone, ou un comprimé très dur et résistant (75)

Il est conseillé au pharmacien de s'assurer auprès du médecin que la prescription répond bien à une situation spécifique et, dans le cas contraire, de discuter avec lui de la possibilité de revenir à un MSO possédant une AMM. (58)



## D.Stratégie thérapeutique (94)

La 1<sup>ère</sup> étape consiste en une évaluation de la dépendance et de son contexte. Elle consiste à réaliser un bilan clinique, psychiatrique, biologique et sérologique, à évaluer le contexte social et à apprécier la motivation du patient.

De cette évaluation va découler le choix de la prise en charge :

-le patient présente une dépendance récente mineure, il est socialisé et motivé : un sevrage direct peut alors être proposé

-la dépendance est majeure : la BHD est proposée en 1<sup>ère</sup> intention. En cas de mésusage, elle sera associée à la naloxone.

-en cas d'échec de la BHD, mais surtout en cas de grande précarité sociale, de polytoxicomanie, de comorbidité psychiatrique importante : la méthadone est privilégiée. D'abord en forme sirop (moindre risque de détournement d'usage) puis en forme gélule après 1 an de stabilisation.

L'association d'un psychotrope au médicament de substitution est très souvent nécessaire pour traiter les troubles du sommeil, de l'humeur et l'anxiété liés au sevrage. Du fait du risque majoré de dépression respiratoire, les benzodiazépines sont à éviter, au profit d'un antipsychotique et/ou d'un antidépresseur. Si une benzodiazépine est indispensable, il faut privilégier une molécule unique, à faible dose, en évitant le clorzébate (Tranxène) susceptible d'entraîner une levée d'inhibition avec passage à l'acte.

Une prise en charge associée à d'autres addictions (tabac, alcool) est possible, dans le respect des contre-indications.

## E. Conseil officinal

### 1. Les compétences et les atouts du pharmacien d'officine (58)

Le pharmacien d'officine dispose d'atouts permettant une prise en charge optimale et une délivrance des TSO de qualité :

-**proximité et accessibilité géographique** : le maillage du territoire national plutôt complet et homogène permet d'assurer un service de garde et d'urgence 7 jours sur 7 et 24 heures sur 24, et ainsi assure la permanence des soins.

-**la fidélité de sa patientèle** : d'autant plus que les ordonnances de MSO nécessitent le nom de la pharmacie chargée de la délivrance. Ceci permet de sécuriser la délivrance mais aussi d'instaurer une relation de confiance avec le patient toxicomane, de connaître ses habitudes et son cadre de vie.

-La pharmacie est aussi un lieu de **lien social**, le pharmacien connaît bien sa patientèle et est susceptible d'orienter les patients vers d'autres professionnels de santé lorsque cela s'avère nécessaire.

-**la neutralité et la confidentialité** : la pharmacie dispose de locaux adaptés permettant un dialogue et un recueil d'information en toute discrétion

-enfin, le pharmacien est avant tout le **professionnel du médicament** et est donc apte à analyser les ordonnances, dialoguer avec le prescripteur si un changement de médicament est nécessaire, délivrer des conseils et informations utiles, prévenir les interactions médicamenteuses et la surconsommation des médicaments par une surveillance du dossier patient.

## 2. Mesures hygiéno-diététiques & conseils (94)

### • Concernant les modalités de prise :

-En cas de prise de plusieurs comprimés de Subutex ou Suboxone par jour, les comprimés doivent être pris en une seule prise (le matin par exemple), par voie sublinguale, en laissant fondre les comprimés sous la langue jusqu'à dissolution complète (5 à 10 minutes).

S'humecter la bouche préalablement favorise la dissolution.

Les comprimés peuvent être pris simultanément ou en deux parts : s'ils sont pris en deux parts, il faut attendre que le premier comprimé soit dissout avant de prendre le deuxième. Il faut attendre la dissolution complète avant toute consommation d'aliment ou de boisson.

-Pour le Subutex et le Suboxone, il doit être rappelé que la voie sublinguale est la seule voie d'administration efficace et bien tolérée.

-En cas d'oubli d'une prise, le MSO doit être pris le plus rapidement possible pour éviter un syndrome de manque.

-Le pharmacien devra insister sur l'importance de l'observance et du respect de la prescription. En cas de rupture thérapeutique de plusieurs jours, le traitement ne doit pas être repris à la même dose, au risque d'un surdosage qui peut être mortel.

### • Concernant les effets indésirables :

-La constipation peut être gérée par une hydratation suffisante, une consommation de fibres, la pratique d'une activité physique régulière...), et si besoin, des laxatifs osmotiques.

-les nausées et les vomissements disparaissent généralement à la poursuite du traitement.

-face à une somnolence et à une fatigue iatrogène, il peut être conseillé de prendre le MSO le soir.

La consommation d'alcool, présente dans les boissons et les médicaments est à proscrire en raison de la majoration de l'effet sédatif des MSO.

-les manifestations d'hypotension orthostatique peuvent être prévenues en conseillant un lever progressif.

-l'hypersudation est fréquente, notamment avec la méthadone, et doit être compensée par une bonne hygiène corporelle et une bonne hydratation.

-pour limiter l'amertume du sirop de méthadone, conseiller de boire un verre d'eau immédiatement après son absorption.

-La capacité à conduire et à utiliser des machines peut être altérée par le MSO (particulièrement en début de traitement), notamment en cas de surdosage. Il n'y a cependant pas de contre-indication à la conduite une fois le patient équilibré.

- **Concernant le mésusage :**

Il devra aussi rappeler les risques liés au mésusage : le détournement de la voie d'administration par voie inhalée ou injectable expose au risque de détresse respiratoire, d'intoxication aiguë et d'abcès nécrotiques au point d'injection.

Le mésusage de Suboxone expose quant à lui au risque de syndrome de sevrage aigu dissuasif.

- **Concernant le stockage et l'élimination :**

La méthadone et la BHD doivent être conservées en lieu sûr afin d'éviter la prise par une tierce personne. La dose de méthadone létale pour les enfants et les personnes naïves est d'environ 1mg/kg.

Les unités de prise non utilisées doivent être rapportées à la pharmacie. La méthadone étant un stupéfiant, elle doit être détruite à la pharmacie par un confrère habilité.

### 3. Observations des signes cliniques liés au sur/sous-dosage (58)

Le pharmacien doit être capable de reconnaître ces signes cliniques liés au sur et au sous-dosage de MSO afin de pouvoir en faire un compte-rendu au médecin qui jugera de modifier le dosage/la posologie si nécessaire.

### a. Sur-dosage

Les premiers signes doivent être connus du patient :

- dépression respiratoire (réduction de la fréquence et de l'amplitude respiratoire, tachycardie...)
- sommolence
- articulation difficile (bredouillage)
- démarche instable
- ralentissement psychomoteur
- état stuporeux puis coma, hypoxie, décès = urgence médicale

### b. Sous-dosage

- psychique : craving, anxiété, irritabilité, troubles du sommeil, syndrome dépressif
- physiques : agitation, lombalgies, hyperalgésie, piloérection, bâillements, rhinorrhée, diarrhée, mydriase, tachycardie, hypotension

En dehors de ces signes cliniques de sur et sous-dosage, tout incident de type irrégularité dans les prises, effets secondaires importants, vomissements, poly ou surconsommation doivent alarmer et nécessitent de contacter le médecin.

## F. Situations spécifiques

### 1. Arrêt du TSO (58) (64)

La demande d'arrêt du TSO ne peut venir que du patient lui-même. Il faut l'interroger sur ses motivations, pour être sûr qu'elles ne soient pas dues uniquement aux influences externes (par exemple des proches poussant prématurément à cet arrêt). (58)

L'expérience montre une possibilité d'arrêt lentement dégressif. Le médecin gère les modalités de diminution en fonction de l'état clinique et des symptômes décrits par le patient. (58)

Il est impossible de fixer une durée à priori au processus de diminution en vue de l'arrêt d'un TSO. Aucun critère fiable ne permet de prédire l'échec ou le succès d'une tentative d'arrêt. Cependant, il existe des conditions plus favorables que d'autres : une bonne insertion, arrêt de substances opiacées non prescrites... Finalement il n'y a pas de protocole spécifique validé, l'arrêt se faisant au cas par cas. (58)

→Si le patient souhaite arrêter son TSO rapidement :

-pour la BHD, un syndrome de manque plus ou moins sévère peut apparaître à l'arrêt. Le sevrage se fera en milieu hospitalier ou non, avec un traitement symptomatique (antihypertenseurs, hypnotiques, benzodiazépines...)

-pour la méthadone, le sevrage rapide pour des posologies fortes n'est en réalité pas recommandé en pratique. Le sevrage se fera en milieu hospitalier avec un traitement symptomatique. (58)

→Si la demande d'arrêt du TSO se fait dans un contexte plus favorable :

-le sevrage progressif de BHD se fait en ambulatoire avec une diminution progressive des doses, par exemple de 1 à 2 mg à chaque fois par paliers de 2 à 7 jours, ou/puis prises 1 jour sur 2.

-le sevrage progressif de méthadone se fait très lentement, par paliers de 5 à 10 mg, d'autant plus lentement que la dose est faible, à la demande du patient, puis 1 jour sur 2, voire 1 jour sur 3, puis arrêt. (58)

Dans tous les cas, il convient de s'assurer de l'absence de rechutes ou de compensation par d'autres drogues.

Il est préférable de voir régulièrement le patient quelques temps après l'arrêt du traitement, cette période étant particulièrement à risque. En effet des décès par surdose sont possibles si le patient a repris sa consommation d'héroïne alors que sa tolérance s'était réduite. (64)

Il est donc nécessaire que le médecin et le pharmacien suivent attentivement le patient dans les semaines qui suivent l'arrêt, comme au début du traitement. (64)

Témoignages d'usagers : (65)

*« Patience et force morale ! je suis descendu par palier, jusqu'à 0.2mg et après nickel (...) A la fin je suis sûr que je n'avais pas besoin de 0.2mg (franchement c'est rien) mais dans ma tête vu que j'avalais un cacheton ça faisait du bien...j'ai mis un an...et même quand c'est fini ça continue encore car l'envie de drogue revient souvent, il faut se maîtriser pour pas aller en chercher !!! »*

*« Bon nous on a fait ça en couple, 2 ans de came (...). On tapait mini 5gr chacun par jour (...) puis on a décidé d'arrêter mais on alliait un peu le subutex à la came pour les jours de manque, donc depuis fin 2008 on a attaqué à 10mgr (...). C'est l'année 2010 qui a été décisive. Tous les deux mois, on baissait d'un ou deux mg jusqu'au 18 février 2011 où on a décidé d'arrêter le traitement de deux mg à 0. Franchement les deux/trois premier jours, on se dit "wahh mais c'est trop facile on aurait dû se motiver avant" et après on comprend sa douleur. Ca fait maintenant 18 jours que je galère (...) et je peux vous dire qu'entre les insomnies, la diarrhée, le mal de bide et de dos on ressemble à des zombies et c'est pas drôle tous les jours...contrairement à certains pas trop mal aux jambes mais c'est difficile de trouver une bonne position pour dormir, toutes les habitudes sont bouleversées on se retrouve à essayer de dormir sur le ventre alors qu'on supporte pas ça enfin... Pas envie de vous décourager mais c'est dur... Ce que je sais c'est que je retaperai jamais de came et qu'il faut plus me parler de Sub ou je vous crache à la gueule... Ce qui est surtout dur c'est de bosser en même temps car moins je dors et plus je suis à cran et je suis auxiliaire de vie donc pour écouter les petits vieux te dire qu'ils vont pas bien c'est chaud... J'espère vraiment pas endurer ça pendant un mois... La phrase type sera je vous le confirme "ça ira mieux demain..." sauf que plus ça va plus c'est pire (...) Bref mauvais moment à passer qui fait qu'on comprend notre connerie !»*

Il est possible que le patient subisse différents symptômes à l'arrêt du traitement comme des difficultés d'endormissement, un sentiment de tristesse, des douleurs et une agitation qui peuvent durer pendant plusieurs mois. Des envies de consommer peuvent également ressurgir mais il ne doit pas compenser l'arrêt de son MSO avec d'autres substances abusives (opiacés illicites, alcool, psychotropes...).

C'est pourquoi il est essentiel qu'il reste en contact durant cette période avec son médecin/pharmacien et qu'il puisse évoquer ses difficultés et ses craintes. Le TSO peut à tout moment être repris, sans que cela soit considéré comme un échec (il était peut-être trop tôt pour arrêter). (58)

## 2. Passage d'une molécule à une autre (58)

Avant toute chose, il est préférable de diminuer progressivement la posologie du MSO que l'on souhaite arrêter avant de changer de molécule.

-le passage de la BHD à la méthadone requiert un intervalle libre d'une durée d'au moins 12h ou l'apparition des premiers signes de sevrage.

-le passage de la méthadone à la BHD requiert une diminution de la dose au moins jusqu'à 30 mg et un intervalle d'au moins 24 à 48h entre la dernière prise de méthadone et la première prise de BHD et l'apparition des signes de sevrage.

**Si le patient est encore agoniste aux opiacés à l'instauration de BHD il risque de se retrouver en situation de manque.**

### Témoignage d'utilisateur : (66)

*« j'ai pris 4mg de Subutex 30 heures après la dernière prise de méthadone, putain je suis entré 20mn après en enfer, jamais de ma vie je me suis tapé une si intense et longue crise de manque de 19h à 8h du mat, d'abord un effet intense de brûlures sous la peau, colonne vertébrale glacée en dedans, en feu en dehors, cuisse et mollets bouffés par des milliards de fourmis brûlantes, et idem pour la poitrine, et pour finir un choc dans la tête, le cerveau en compote, un vrai zombie, intense donc, mais surtout long, j'ai dû faire 20 bornes à pieds dans mon appart, il n'y avait que ça qui pouvait un peu me calmer, j'ai pris un aspirine 1000 et c'est la seule substance qui m'a fait un peu de bien pendant une heure, et ensuite on remonte dans le manège, youpi! quelle expérience, là il est 15h24 et je commence à avoir des symptômes de manque qui arrivent. Dois-je prendre mon Subu et monter les doses jusqu'à élimination du manque ? MERCI A VOUS »*

### 3. TSO et grossesse (58) (114)

**La consommation d'héroïne pendant la grossesse s'avère risqué avec de potentielles conséquences périnatales : souffrance fœtale, retard de croissance, prématurité, mort in utero, mort subite du nouveau-né, et un syndrome de sevrage néonatal. (58)**

Concernant le syndrome de sevrage néonatal, il se caractérise par une hyperexcitabilité du système nerveux central, un dysfonctionnement du système nerveux autonome, et des troubles gastro-intestinaux. Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés sont les pleurs excessifs, l'irritabilité, le manque de sommeil, l'augmentation du tonus musculaire, les tremblements, l'hyperthermie, les diarrhées, les bâillements, la transpiration, la congestion nasale et les éternuements.

La prise en charge du SSNN consiste tout d'abord à créer un environnement doux et apaisant pour le nourrisson. Un traitement pharmacologique à base de morphine ou de méthadone est aussi souvent nécessaire. (114)

Pour ces raisons, la prescription d'un TSO apparaît essentielle lors d'une grossesse, l'idéal avant la grossesse si elle est désirée, ou au 1<sup>er</sup> voire au 2<sup>ème</sup> trimestre. En revanche, la prescription d'un TSO durant le 3<sup>ème</sup> trimestre est discutée. (58)

**L'un des principaux avantages d'une mise sous substitution chez une patiente enceinte héroïnomane est le suivi dans le cadre d'une prise en charge globale. Les TSO permettent donc un meilleur suivi de grossesse, avec réduction des tensions liées à la recherche du produit, à des périodes de manque néfastes pour le fœtus, la sortie de la clandestinité, etc... (58)**

**Cependant, les TSO ne préviennent pas le risque de SSNN et il n'y a pas de corrélation entre la posologie du traitement de substitution et l'intensité du SSNN.**

Les femmes sous TSO doivent être bien équilibrées en fin de grossesse et en postpartum, et elles peuvent augmenter le nombre de prise par jour si nécessaire. En effet, la pharmacocinétique de la méthadone est perturbée pendant la grossesse et peut donc nécessiter une augmentation transitoire de son dosage.

En cas de posologie insuffisante du TSO, il y a un risque que la patiente consomme d'autres substances nocives pour le fœtus (tabac, alcool, psychotropes...). (58)

Aussi, si la patiente était déjà sous TSO avant sa grossesse, il n'y a aucune raison de l'interrompre. Le sevrage est totalement déconseillé du fait des risques de rechutes et de souffrances pour le fœtus.

Lorsqu'ils surviennent, les effets périnataux de la BHD et de la méthadone sont identiques. Il n'y a donc pas de raison objective de préférer l'un ou l'autre ou de changer de MSO lors de la découverte de la grossesse. (58)

### Témoignage d'usager :

« J'ai un adorable petit garçon de 5 mois qui m'a changé la vie et je dois dire que c'est la meilleure chose qui m'est arrivée dans ma vie. J'ai passé les 3 premiers mois de ma grossesse sous subutex puis après avoir trouvé des spécialistes s'occupant de femmes enceintes sous substitution, je suis passée à 40mg de métha, puis 50mg à cause de la prise de poids, donc plus gros besoin. A la naissance de mon fils, ses signes de manque sont apparus le deuxième jour et malheureusement il a passé 2 mois en pédiatrie malgré tout l'amour que moi et son père lui avons donné. Aujourd'hui mon enfant est génial, très éveillé, très calme (alors que l'on m'avait dit qu'il serait très agité, etc...). A part mes parents et mon homme personne n'est au courant, je crois qu'il m'aurait trop jugé, c'est déjà assez culpabilisant de savoir que c'est par ma faute qu'il avait des signes de manque, j'ai assez souffert (...) ». (67)

## 4. TSO et douleurs (68) (69)

Par rapport à la population générale, les douleurs sont plus fréquentes chez les patients héroïnomanes/sous TSO, pour plusieurs raisons :

Tout d'abord parce qu'il existe une **hyperalgésie induite par les opiacés** et que leur usage diminue nettement le seuil de tolérance à la douleur.

Ensuite, ces opiacés vont avec le temps devenir responsables d'un **phénomène de tolérance** et donc diminuer l'efficacité des antalgiques de pallier 2 ou 3 prescrits en cas de douleurs.

Puis, il existe souvent des polyopathologies chez les usagers de drogues dont des troubles psychiatriques qui peuvent **altérer le seuil de perception de la douleur**. (69)

Ces douleurs doivent impérativement être prises en compte car elles peuvent entraîner un mésusage de substances psychoactives, une rupture de suivi avec arrêt du TSO, ainsi qu'une altération de la qualité de vie du patient avec un passage de ces douleurs à la chronicité. (69)

Malheureusement, il existe un certain nombre d'idées reçues susceptibles de freiner la prise en charge de ces douleurs. Parmi elles (69):

→ « *Les patients sous TSO ne ressentent plus de douleurs car ce sont des analgésiques puissants* ».

L'action analgésique des TSO est en réalité largement insuffisante pour une prise en charge optimale des douleurs car elle ne dure que quelques heures.

→ « *La prescription d'un antalgique opiacé peut entraîner des rechutes de la consommation d'héroïne* ».

Il n'existe aujourd'hui aucune preuve scientifique permettant de justifier cette information. En revanche, le risque de rechute est multiplié par 2,3 lorsque la douleur du patient est négligée.

→ « *Les traitements antidouleurs ne fonctionnent pas chez les patients substitués* »



En réalité leur douleur répond aux traitements opiacés, mais les doses administrées doivent être plus fortes, ainsi qu'une fréquence et une durée d'administration plus élevée.

Une autre difficulté relative à la prise en charge de la douleur chez ces patients sous TSO est la méfiance des prescripteurs craignant une manipulation de la part de ces patients afin d'obtenir plus d'opiacés. Il peut en découler une insuffisance de soin, non acceptable sur le plan éthique.

(68)

**1<sup>ère</sup> étape de cette prise en charge : description de la douleur et de son contexte :**

Elle comprend une évaluation précise de la douleur avec l'élimination d'un syndrome de manque en opiacés.

Il est nécessaire de rechercher une étiologie à traiter (examen clinique minutieux, avis de spécialistes...). Une douleur neuropathique nécessitera plutôt la prescription d'antidépresseurs, d'antiépileptiques alors qu'une douleur nociceptive sera sensible aux antalgiques.

**2<sup>ème</sup> étape : le choix du traitement**

**Douleur aiguë**

Stratégie selon le stade	Traitement
<i>EVA ≤ 3 (Douleur légère)</i>	
Stratégie 1	Paracétamol (3-4 g/jour) ou anti-inflammatoire non stéroïdien
<i>EVA = 4-6 (Douleur modérée)</i>	
Stratégie 1	Paracétamol et/ou anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ± néfopam (60 à 120 mg/j) per os
Stratégie 2	Fractionner la dose de méthadone/buprénorphine (4 prises/jour) ± augmenter la dose totale
Stratégie 3	Fractionner la dose de méthadone/buprénorphine en associant à chaque prise paracétamol (/6 h) ou AINS (/12 h) ou néfopam (/6 h)
<i>EVA ≥ 7 (Douleur sévère)</i>	
Stratégie 1 (méthadone)	Augmenter progressivement et fractionner (/6 h) la dose de méthadone + interdoses de morphine (10 mg) ou fentanyl (100 µg) à libération immédiate sur une courte durée.
Stratégie 2 (buprénorphine)	Arrêter la buprénorphine et initier de la morphine à libération immédiate (/4 h) pour titration, à convertir rapidement en forme à libération prolongée (/12 h)

**Figure 32 : Choix du traitement antidouleur chez un patient sous TSO (Référence 68)**

**Il existe quelques règles complémentaires :** éviter les opioïdes faibles (codéine et tramadol moins efficaces), ne pas prescrire d'agonistes partiels pour éviter un syndrome de sevrage, éviter les formes injectables, penser aux approches non pharmacologiques (hypnose, acupuncture, relaxation...)

Le choix d'une stratégie plutôt qu'une autre doit être évaluée selon chaque situation : prise en charge ambulatoire ou hospitalisation, les risques d'abus et de détournement, les propres préférences du patient...

## 5. TSO et voyage

(70)

Concernant les règles à respecter pour le transport personnel de médicaments stupéfiants détenus dans le cadre d'un traitement médical, il existe 2 procédures distinctes selon le lieu de destination : un pays signataire de l'accord de Schengen ou un pays tiers à l'espace Schengen.

**Dans tous les cas, le patient doit être en possession de l'original de la prescription, qui doit être présenté sur réquisition des autorités de contrôle compétentes.**

Concernant les pays de l'espace Schengen, une « attestation de transport personnel de médicaments stupéfiants ou soumis en tout ou à partie à la réglementation des stupéfiants dans le cadre d'un traitement médical » doit être demandée à l'ARS dont dépend le prescripteur.

Celle-ci sera fournie au vu de l'original de l'ordonnance et est valable 30 jours. Les quantités transportées ne doivent pas dépasser la durée maximale de prescription.

En dehors de l'espace Schengen, chaque pays applique ses propres dispositions.

L'ANSM délivre des attestations de transport uniquement si ce pays l'exige. Ces attestations sont délivrées pour des quantités transportées correspondant à une durée de traitement ne dépassant pas la durée maximale de prescription autorisée.

## 6. TSO en milieu carcéral (71) (72)

Le nombre de personnes détenues ayant eu un TSO en 2013 s'élève à 5714 soit 8% des personnes ayant séjourné en établissement pénitentiaire.

Le MSO le plus prescrit est la BHD même si la part de la méthadone continue d'augmenter et se situe à un niveau plus élevé qu'en milieu libre. (71)

Selon le type d'établissement, la part des détenus ayant un TSO diffère (71) :

-13% des détenus dans les centres de détention (établissement accueillant les détenus avec une peine supérieure à 1 an).

-8% des détenus en maison d'arrêt (durée de peine inférieure à 1 an)

-5% en maison centrale (peine de longue durée)

Le cadre réglementaire permet une équivalence des conditions d'initiation et de renouvellement de TSO avec le milieu libre, mais d'importantes disparités existent encore

actuellement dans l'accessibilité, les modalités de prescription et de dispensation de ces thérapeutiques.

Par exemple, il existe dans certains établissements des choix privilégiant une seule modalité d'initiation (à l'entrée versus au cours de la détention) ou une seule molécule (méthadone versus buprénorphine). On constate également que certains établissements continuent de pratiquer le pilage ou la dilution pour les comprimés de buprénorphine. (72)

## G. Limites & perspectives

### 1. Limites des TSO

#### a. La non délivrance en officine (87) (88) (89)

L'Observatoire des Droits aux Usagers (Asud) a réalisé une enquête en août 2018 afin d'évaluer la réticence des pharmaciens à délivrer des TSO. Un testing de grande ampleur a donc été mené dans 115 officines de la ville de Paris (représentant 11,6% des pharmacies de la capitale). Les pharmacies concernées par l'enquête ont été sélectionnées selon leur proximité géographique avec des structures médico-sociales. (88)

**Les résultats montrent que 70% des officines ne délivrent pas les substituts prescrits, ce qui constitue une pratique illégale. (88) (89)**

Parmi les arguments évoqués par les pharmaciens pour justifier ces refus de délivrance, sont notamment évoquée la **crainte d'une mise à mal de la réputation de leur établissement**, des **raisons de sécurité**, un **jugement moral (refus de « donner de la drogue aux drogués »)** ou la **remise en cause du principe même de la substitution.** (88)

Trois de ces officines ayant même affiché en toutes lettres « ici on ne délivre pas de traitement de substitution aux opiacés ».

Le directeur de l'Asud a donc rappelé qu'il était primordial que toutes les officines « jouent le jeu » afin d'éviter un déséquilibre ayant comme conséquence l'apparition de pharmacies ghettos délivrant des TSO et le risque pour les patients qui en ont besoin d'acheter ces produits dans la rue à des dealers. (89)

D'un point de vue légal, il convient de rappeler que :

Le pharmacien ne peut s'opposer en aucun cas à la délivrance d'un MSO. Le 2<sup>ème</sup> article du code de déontologie (article R.4235 du CSP) est en effet très clair sur la question de la lutte contre la toxicomanie : « le pharmacien exerce sa mission dans le respect de la vie et de la personne humaine. Il doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il contribue notamment à la lutte contre la « toxicomanie », les maladies sexuellement transmissibles et le dopage ». (87)

Par ailleurs, comme le stipule l'article R.4235-6 du CSP : « le pharmacien doit faire preuve du même dévouement envers toutes les personnes ayant recours à son art ». (87)

Le pharmacien peut s'opposer à la délivrance d'un médicament uniquement « lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger » selon l'article R.4235-6l du CSP.

**En cas de refus non justifié de délivrer un TSO, l'usager est en droit de demander l'identité du pharmacien, puis de porter le cas devant les instances ordinaires (Conseil régional de l'ordre). Le refus de délivrance constitue une infraction pouvant être sanctionnée. (87)**

Face à ce constat, l'ODU a proposé pour remédier à ces refus de délivrance :

- une campagne d'information à l'attention des pharmaciens
- des contrôles de l'inspection régionale des pharmacies plus fréquents
- systématiser les plaintes pour refus de délivrance

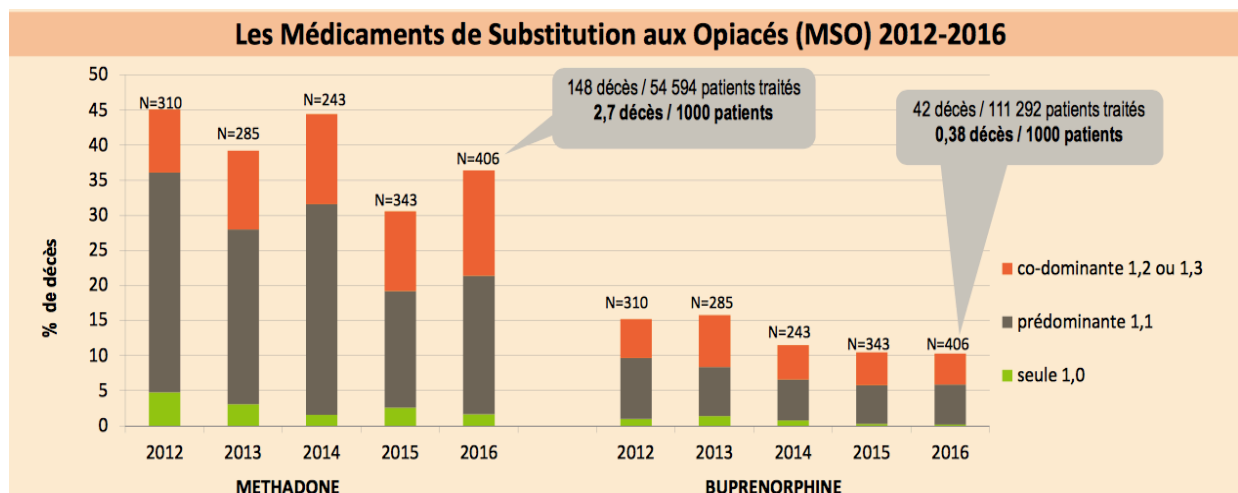
#### b. Décès par surdosage de TSO (90) (91)

Le risque principal des MSO est celui de décès par surdose, risque majoré par la consommation de benzodiazépines et d'alcool. (90)

**L'enquête DRAMES** a pour objectif de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives (qu'il s'agisse de médicaments ou de drogues illicites) afin d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès. (91)

*Rq : un score d'imputabilité de niveau 1 (fort) à un niveau 4 (faible) est attribué à chaque substance vis-à-vis de la survenue du décès se basant sur la concentration sanguine.*

*Pour le niveau 1, selon le nombre de molécules impliquées, le score est décliné en 1.0 (une seule substance), 1.1 (1 substance prédominante), 1.2 (2 substances codominantes), 1.3 (3 substances codominantes).*



**Figure 33 : Résultats de l'enquête DRAMES 2016 (91)**

Résultats : en 2016, on dénombre 406 décès directement liés aux produits, avec la méthadone mise en cause dans 36% des cas, la BHD dans 10%. (91)

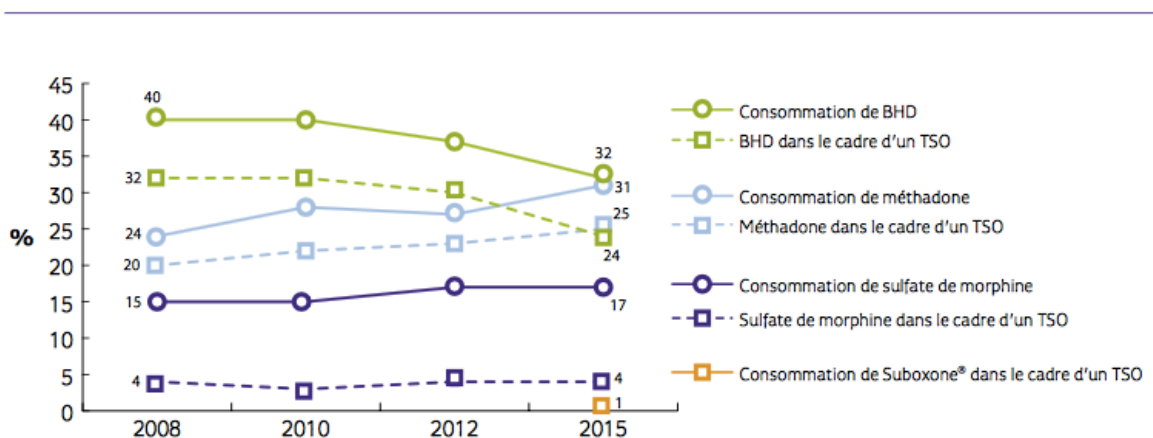
**On observe une augmentation du nombre de décès liés à la méthadone et la stabilisation de celui des décès liés à la BHD, avec une incidence des décès 7 fois plus élevée avec la méthadone qu’avec la BHD. (91)**

c. Le mésusage des TSO (90) (92)

Le développement des TSO s’est accompagné de détournements (trafics) des médicaments et d’usages non conformes aux prescriptions médicales. (90)

Le mésusage traduit de nombreuses finalités (auto-substitutive, addictive). Les modes d’obtention sont multiples (marché noir, troc, entourage), de même que les voies d’administration (injection, sniff, inhalation). Ces modalités sont aussi souvent imbriquées. (90)

Une pratique de mésusage peut également constituer une porte d’entrée vers l’addiction aux opiacés. (90)



**Figure 34 : Prévalence de la consommation de BHD, de méthadone et de sulfate de morphine au cours des 30 derniers jours et prévalence des usagers en TSO dans les CAARUD – 2018 (90)**

On constate que la consommation de MSO au cours des 30 derniers jours concerne à la fois les usagers en TSO ayant une prescription et un suivi médical et ceux qui consomment en dehors d’un TSO, les usagers se procurant alors le MSO par le marché noir, par dépannage entre usagers ou par nomadisme médical. Le fait que le MSO soit consommé dans le cadre d’un TSO ne garantit cependant pas son bon usage, notamment au niveau de la voie d’administration. (90)

## Focus sur la BHD (92)

La modalité de prise du Subutex est la voie sublinguale. En-dehors de cette voie d'administration prescrite, les usages non conformes se font dans le cadre de polyconsommations plus ou moins intenses, via l'injection, le snif ou l'inhalation.

Par inhalation, la BHD peut être consommée sous forme de cigarette, en réduisant le comprimé en poudre puis en le mélangeant avec du tabac. D'après les usagers, en fumant la BHD, l'effet monte plus vite et se révèle plus fort.

La pratique du snif et de l'injection est amplifiée par certains facteurs : dépendance plus sévère, perception du dosage comme inadéquat, addiction à l'alcool, symptômes dépressifs. L'injection est aussi évoquée par certains usagers comme une dépendance à ce geste ritualisé.

La BHD a un statut ambivalent aux yeux des usagers qui en font un usage non conforme. Ceux qui suivent un TSO sans respecter le cadre médical la perçoivent comme un médicament non satisfaisant et dont le statut thérapeutique est déprécié comparé à la méthadone. Ces usagers critiquent l'accoutumance engendrée par le produit mais également son potentiel d'abus et de détournement.

Pour ceux qui ne sont pas sous TSO, la BHD est une drogue comme les autres, voire une substance qui génère une dépendance plus forte que l'héroïne.

### → Les effets recherchés de l'usage détourné :

-**une autosubstitution** : pour pallier le manque d'opiacés. Il s'agit alors d'une forme d'auto médication, les propriétés analgésiques de la BHD permettant de calmer le syndrome de sevrage.

-**gérer les consommations associées** : pour les usagers non-inscrits dans une dynamique de renoncement aux drogues, la prise de BHD permet une meilleure gestion des consommations associées, en particulier des psychostimulants. Elle permettrait d'atténuer les effets de la « descente » en diminuant l'anxiété et une levée de l'inhibition.

-**motivations plurielles** : plusieurs types de motivations peuvent coexister ou alterner dans le temps chez un même usager. Par exemple un objectif de **sevrage**, **gérer le manque** en l'absence du produit préféré, **se « défoncer »**.

La plupart des usagers détournant la BHD rapportent une **préférence très marquée pour Subutex comparé au générique**. Le comprimé de Subutex est plus gros, il s'effrite et se divise plus facilement que le générique, et surtout il se dissout mieux dans l'eau, rendant l'injection IV plus facile.

→ **Les dommages rapportés au mésusage :**

-décès par overdose

-augmentation de la dépendance aux opiacés

-à l'injection : complications circulatoires (thromboses), infectieuses. Une partie des dommages est causée par l'injection d'excipients présents dans les comprimés, en particulier l'amidon de maïs. Ils peuvent abimer définitivement le système veineux et lymphatique, et provoquer ce que l'on appelle « le syndrome de Popeye » (gonflement des mains et des avant-bras).

-à l'inhalation : toxicité pour la gorge et les poumons

→ **Disponibilité sur le marché parallèle :**

La BHD est très disponible en milieu urbain et quasi absente des milieux festifs. Le format en circulation sur le marché parallèle est essentiellement le Subutex (princeps). Les génériques du Subutex et le Suboxone sont quant à eux peu visibles.

Le Subutex en circulation sur le marché de rue provient essentiellement de la revente d'une partie de leur traitement par les patients. Des cas de patients suivis en CSAPA pour de la méthadone et qui se font également prescrire du Subutex en médecine de ville ont été signalés.

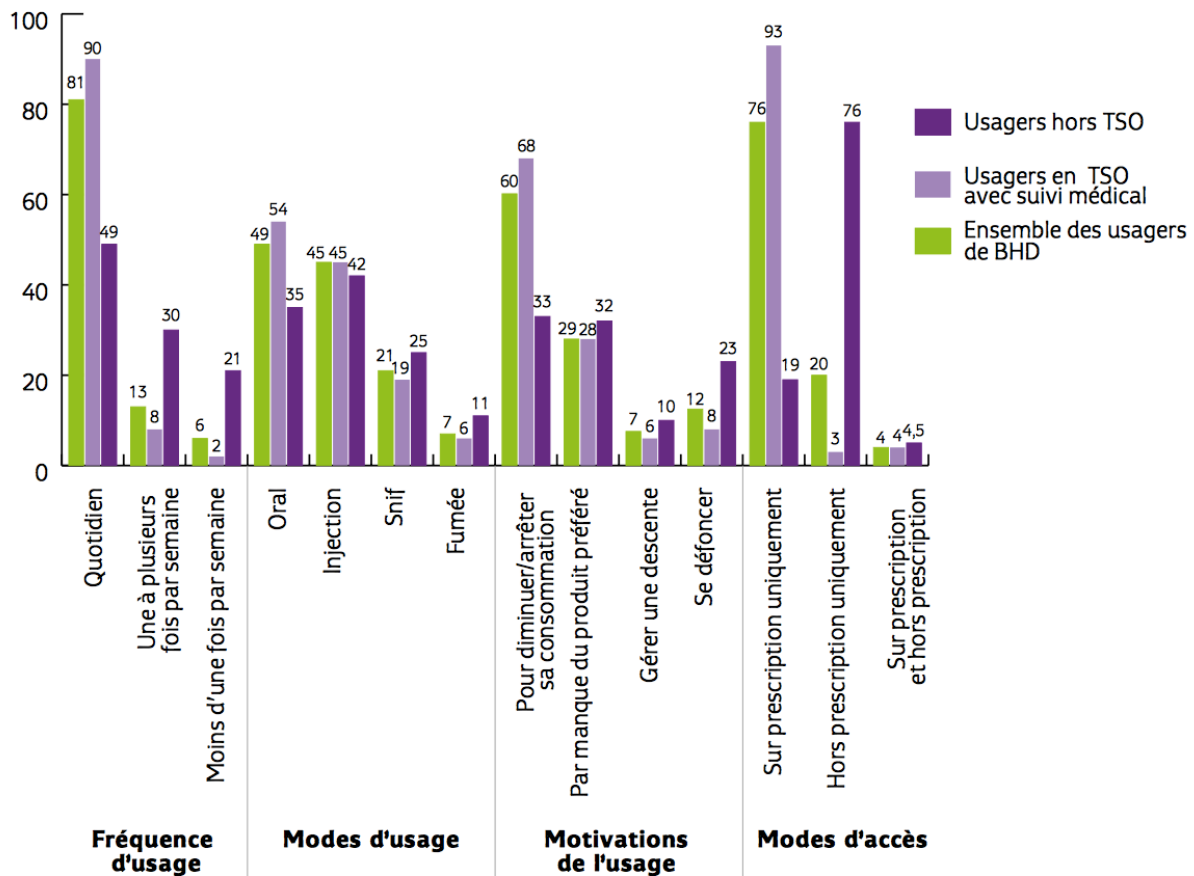
Des trafics transfrontaliers se sont également mis en place depuis les années 2000, vers des pays où le Subutex est très peu voire pas disponible : Georgie, Pays baltes, Scandinavie, Allemagne, Afrique du nord.

→ **Usages non conformes de BHD, éclairages quantitatifs :**

Parmi les bénéficiaires d'un remboursement de BHD, plusieurs indicateurs peuvent présumer d'un usage non conforme (dosage quotidien de BHD >32mg/j ; plusieurs prescripteurs ; plusieurs lieux de délivrance).

Parmi les usagers de CAARUD, 35% déclarent avoir consommé de la BHD au cours du mois en 2015, dont 26% hors suivi médical. La voie d'administration la plus fréquente est la voie orale (51%) devant l'injection (46%).

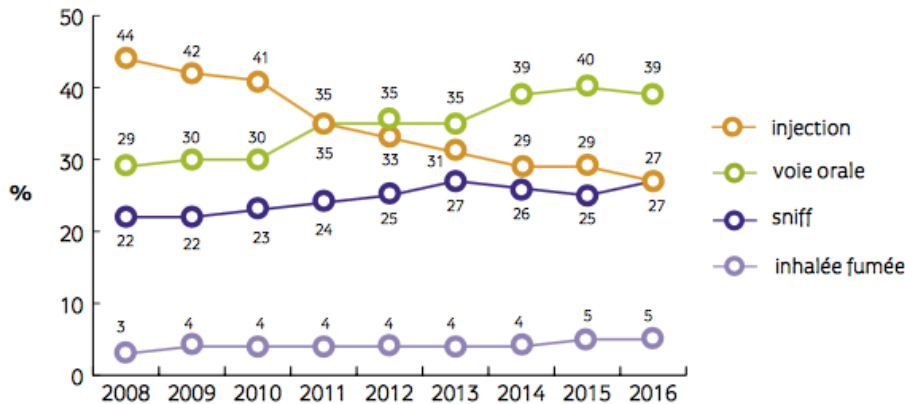
**Figure 35 : Enquête sur les pratiques d'usage selon que les usagers se déclarent sous TSO avec suivi médical ou non (2015) : (92)**



Cette diversité de situations montre l'absence de frontière claire entre usages de BHD conformes ou non conformes au cadre médical, traduisant la singularité des parcours individuels. La majorité des usagers s'inscrit probablement dans une trajectoire d'usage du produit plus ou moins changeant selon une divers facteurs : sévérité de la dépendance, dosage du médicament, précarité, ancienneté et motif de la consommation...



## Concernant les usagers de CSAPA :



**Figure 36 : Mode de consommation habituel de la BHD chez les usagers de CSAPA pour lesquels la BHD est le premier produit consommé posant le plus de problème ou à l'origine de la prise en charge (90)**

Au sein du public reçu dans les CSAPA, lorsque la BHD est le produit posant le plus de problèmes ou à l'origine de la prise en charge, la voie orale est le mode de consommation habituel pour 39% des usagers, l'injection pour 27% d'entre eux, et le sniff pour autant en 2016. (90)

### → La maîtrise du mésusage de BHD : le cadre de contrôle de l'assurance maladie (92)

L'existence de mésusage de BHD a conduit l'assurance maladie à mettre en place en 2004 un plan de contrôle ciblant les suspicions de détournement basées sur des consommations très élevées ou sur un nomadisme médical. En cas de suspicion de fraude, l'AM peut suspendre les prestations après un contrôle médical. Si la fraude est avérée, elle peut porter plainte ou imposer des pénalités financières.

A l'issue de ces contrôles, des assurés sociaux ont été mis en examen pour usage illicite de stupéfiants, détention non autorisée de stupéfiants et exercice illégal de la profession de pharmacien. Les peines prononcées par les tribunaux à leur encontre pouvant aller de un à deux ans de prison ferme.

Le plan de 2004 a été renforcé en 2007, en développant des actions de contrôles ciblant les professionnels de santé ne respectant pas les protocoles de prescription. Ces contrôles ont donné lieu à un nombre décroissant de mises en garde ou de saisines de la section des assurances sociales du conseil de l'ordre.

Aussi, l'ANSM et l'ANAES ont recensé les facteurs potentiellement impliqués dans les usages non conformes (liés aux prescripteurs ; aux pharmaciens ; aux patients ; à l'offre

et à l'organisation des soins ; aux médecins conseil de l'AM...). Les experts associent à chaque facteur une série de recommandations à destination des professionnels impliqués dans les TSO.

L'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies a recensé les stratégies les plus prometteuses en vue de réduire le mésusage de la BHD : respecter les standards cliniques recommandés notamment en termes de dosages et de supervision des patients non stabilisés, identifier les patients qui ne respectent pas les doses prescrites, former les professionnels de santé et les patients pour garantir la qualité des soins, recourir aux composants destinés à dissuader l'usage détourné.

## 2. Perspectives

### a. Le propranolol (93)

Une piste a été envisagée : celle du propranolol. En effet, lorsqu'un souvenir consolidé est réactivé, il devient transitoirement labile, il redevient sensible aux interférences, au contexte, et pour être de nouveau transféré et stabilisé en mémoire à long terme, il doit subir un mécanisme appelé reconsolidation mnésique.

C'est sur ce moment que l'on cherche à agir, le propranolol permettant de bloquer le processus de reconsolidation.

En effet, la toxicomanie correspond à un apprentissage et à une mémoire aberrante, le propranolol en bloquant le processus de reconsolidation va permettre d'oublier l'expérience de la drogue et de diminuer la rechute en amoindrissant le souvenir.

*Rq : Des chercheurs qui travaillent sur le stress post-traumatique étudient d'ailleurs le propranolol sur les victimes des attentats de Paris et plus récemment sur les personnes souffrant de chagrin d'amour.*

### b. La primoprescription de méthadone en ville (95)

Suite à une proposition d'élargie la primoprescription de méthadone en médecine de ville, l'étude Méthaville a été menée afin d'en évaluer la sécurité et la faisabilité. Les résultats ont montré des effets comparables quel que soit le mode d'initiation de la méthadone, et que sa primo prescription en ville était bien acceptée par les patients et les médecins.

La Commission des Stupéfiants et Psychotropes a donc émis un avis favorable à la primo prescription de la méthadone par des médecins de ville agréés, avec des conditions d'agrément qui seront définis ultérieurement.

c. Orobupré\* 2 et 8mg, lyophilisat (95)

Il s'agit d'une nouvelle forme orale de BHD en lyophilisat oral, non sécable. Il a les mêmes indications que le comprimé sublingual mais une vitesse de dissolution sur la langue plus élevée.

L'AMM a été obtenue en novembre 2017 et la spécialité est commercialisée depuis quelques semaines.

d. Zubsolv\* comprimé subling (95)

Il s'agit d'une nouvelle spécialité BHD + naloxone, avec les mêmes indications mais une biodisponibilité supérieure.

L'AMM a été obtenue en novembre 2017 mais la spécialité n'est toujours pas commercialisée.

e. Forme injectable de BHD à libération prol (95)

-Laboratoire CAMURUS :

L'indication serait la même que pour les voies sublinguales. L'administration serait réservée aux professionnels de santé, en voie sous cutanée unique toutes les semaines ou tous les mois.

L'initiation se ferait avec ou sans phase préalable de traitement par voie orale. Une supplémentation en BHD injectable à LP serait possible lors de la phase de maintien.

Pour l'instant l'AMM est en cours de validation européenne.

-Sublocade\* :

Cette forme injectable a été approuvée par la FDA en novembre 2017 et est indiquée dans « le traitement du trouble d'usage des opioïdes modéré à sévère chez les patients ayant initié un traitement par BHD transmuqueuse, et après un ajustement des doses pendant au moins 7 jours ».

L'injection mensuelle SC est réalisée par un professionnel de santé : 300mg les deux premiers mois puis 100mg/mois (300 mg possible).

La procédure d'évaluation européenne a débuté en automne 2018.

f. Probuphine\* : l'implant de BHD (95)

Cet implant a été validé par la FDA en 2016. C'est un implant sous-cutané contenant 80mg de BHD, il est indiqué « dans le maintien du traitement de la dépendance aux

opioïdes chez les patients qui ont atteint et qui maintiennent une stabilité clinique prolongée à une dose faible à moyenne de BHD transmuqueuse ».

La pose et le retrait sont effectués par des professionnels de santé, avec 4 implants par pose, pour une durée de 6 mois.

L'AMM est en cours d'évaluation européenne.

g. Forme injectable de BHD à action rapide (95)

La Commission des Stupéfiants et Psychotropes se dit favorable à la mise à disposition d'une forme de BHD injectable à action rapide, en particulier pour les usagers injecteurs de BHD/dépendants de l'injection.

Elle permettrait de diminuer les risques et les dommages liés à l'injection de comprimé de BHD.

Cependant, aucune demande d'AMM n'a été déposée ce jour.

# PARTIE 3 : ENQUETE OFFICINALE

## A. Mise en place du questionnaire

Afin d'en savoir un peu plus sur les rapports qu'ont mes confrères avec les patients toxicomanes et sur leur délivrance de TSO au quotidien, j'ai réalisé un questionnaire destiné à l'ensemble des officinaux (pharmaciens, préparateurs et étudiants), que j'ai diffusé via le réseau social Facebook sur le groupe « Pharma Cool ».

*Nb : Pharma Cool est un forum réservé aux officinaux avec plus de 14 000 membres provenant de toute la France.*

Le questionnaire a été créé avec le logiciel Google Forms et diffusé par le lien suivant : <https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeXQfxvIJqWvFW2g7zeU3PzvBAJLsO7-CoNBxDVE4X179Hjhw/viewform>

Au total, 264 personnes ont répondu à l'enquête.

*Rq : Aucune des questions n'exigeait de réponse obligatoire, ce qui explique qu'à chaque question le nombre de réponse peut être inférieur à 264.*

*Rq 2 : Le questionnaire, tel qu'il était présenté sur internet, est repris à l'identique en annexes.*

## B. Les questions posées

Voici les questions qui ont été posées :

### **Question 1 :**

Êtes-vous pharmacien, préparateur ou étudiant ?

Nb : « étudiant » désigne à la fois les étudiants en pharmacie et les apprentis préparateurs.

Le but de cette question est de pouvoir analyser les réponses à venir selon le profil de la personne interrogée. En effet, un étudiant n'aura pas autant d'expérience qu'un pharmacien ou un préparateur (surtout s'ils sont diplômés depuis plusieurs années), et un préparateur en pharmacie n'aura peut-être pas les mêmes connaissances sur les TSO et sur le matériel de prévention des risques de transmission de maladies qu'un pharmacien.

### **Question 2 :**

Dans quelle région se situe votre officine ?

Cette question a pour but d'observer d'où viennent les officinaux ayant répondu au questionnaire.

**Question 3 :**

S'agit-il d'une officine de quartier, centre-ville, centre commercial ou en milieu rural ?

Le but étant d'analyser dans quel type de pharmacies travaillent ces officinaux, puis dans quel type d'officine on rencontre le plus souvent des patients toxicomanes.

**Question 4 :**

Combien de patients sous TSO avez-vous ?

- < 5
- 5 à 10
- > 10

L'objectif est de voir en moyenne si les officinaux ont une grande clientèle toxicomane. Aussi, leurs avis et leur connaissance de la problématique peuvent changer selon la part que cette clientèle représente. Un professionnel travaillant dans une pharmacie avec une grande clientèle sous TSO aura sûrement une meilleure connaissance du sujet et plus de recul sur la situation.

**Question 5 :**

La majorité est sous (plusieurs réponses possibles) :

- Méthadone
- Subutex
- Buprénorphine
- Suboxone

Le but est de voir quelles sont les molécules les plus utilisées pour traiter les patients. La buprénorphine est plus difficilement injectable que son princeps le Subutex, est-elle donc plus souvent prescrite pour limiter le mésusage ? Même interrogation pour le Suboxone qui a été mis sur le marché spécialement pour éviter les administrations intraveineuses.

**Question 6 :**

Le médecin vous-prévient-il systématiquement lorsqu'il vous envoie un nouveau patient toxicomane ?

- Oui
- Non

Cette question a pour but de savoir si les pharmaciens sont à chaque fois prévenus de l'arrivée d'un nouveau patient, et plus globalement elle permet de voir quel type de relation ils entretiennent avec les prescripteurs.

**Question 7 :**

Avez-vous déjà refusé l'accueil d'un nouveau patient toxicomane ?

- Oui
- Non

L'objectif est de savoir si beaucoup de confrères refusent de servir des toxicomanes, au risque d'être dans l'illégalité.

**Question 8 :**

Si oui, pour quelle(s) raison(s) ?

Cette question permettra de savoir qu'est-ce qui justifie ce refus parmi ceux qui refusent de recevoir des patients toxicomanes. S'agit-il d'une raison économique ? du poids des responsabilités ? d'une crainte de perte de clientèle... ?

**Question 9 :**

Avez-vous déjà rencontré des problèmes avec cette clientèle ?

- Oui
- Non

Cette question a pour but de comprendre quel genre de relation entretiennent les officinaux avec les patients toxicomanes, et de savoir s'il s'agit d'une clientèle difficile à gérer.

**Question 10 :**

Si oui, de quel type ? (Plusieurs réponses possibles)

- Vol
- Agression verbale
- Agression physique
- Autre

**Question 11 :**

Avez-vous déjà avancé ou délivré plus tôt que prévu un TSO sous la pression d'un patient toxicomane ?

- Oui
- Non

Cette question permet de savoir si les officinaux se sentent souvent harcelés par les patients toxicomanes. Elle donne aussi un indice sur la relation entre les deux parties.



**Question 12 :**

Soupçonnez-vous votre patientèle toxicomane de mésusage (revente illicite/injection IV de Subutex) ?

- Non
- Pour certains
- Pour la plupart ou la totalité

Les MSO sont connus pour être responsables de mésusage. Mais est-ce que les pharmaciens ont le pressentiment qu'ils vont être détournés de leur utilisation ou revendus à chacune de leur délivrance ?

**Question 13 :**

Considérez-vous que les Stéribox encouragent la toxicomanie ?

- Oui
- Non

Le but est de savoir si les officinaux sont en accord avec la politique de réduction des risques.

**Question 14 :**

Êtes-vous capable de faire une démonstration du Stéribox si on vous le demande ?

- Oui
- Non

Cette question permet d'évaluer les connaissances des officinaux sur le matériel de réduction des risques de transmission de maladies.

**Question 15 :**

Trouvez-vous certains prescripteurs laxistes concernant la prescription de TSO (délivrance totale ou chevauchements systématiques ; ordonnances non sécurisées ou non conformes) ?

- Jamais
- Parfois
- La plupart du temps

Les délivrances totales (non fractionnées) et les chevauchements conduisent le patient à recevoir une plus grande quantité de boîtes de MSO que prévu. Ceci représente un risque de revente sur le marché noir. Les ordonnances non sécurisées ou non conformes représentent le même risque car elles peuvent être plus facilement falsifiées. Le prescripteur doit donc faire preuve de rigueur. Est-ce toujours le cas ?

**Question 16 :**

Avez-vous déjà été confronté à des vols/falsifications d'ordonnances ?

- Oui
- Non

Les ordonnances de MSO sont particulièrement à risque de vol ou de falsification, mais est-ce que les officinaux y sont-ils souvent confrontés ?

**Question 17 :**

Êtes-vous souvent confrontés à des chevauchements ?

- Oui
- Non

Les chevauchements d'ordonnance de Méthadone, Subutex et Suboxone sont interdits (sauf mention expresse du prescripteur).

Cette question a été posée car si des ordonnances se chevauchent, le patient reçoit son traitement plus tôt que prévu et augmente par conséquent son nombre de boîtes en stock. Ceci constitue un risque de revente sur le marché noir.

**Question 18 :**

Êtes-vous souvent confronté à des patients nomades ?

- Oui
- Non

Les patients toxicomanes qui veulent davantage de MSO sont susceptibles d'aller voir plusieurs prescripteurs et de se les faire délivrer dans différentes pharmacies. Mais est-ce que ces patients nomades se rencontrent souvent en officine ?

**Question 19 :**

Avez-vous des patients sous Subutex refusant le générique ?

- Oui
- Non

Le générique du Subutex est connu pour être plus difficilement injectable car moins soluble dans l'eau. Les toxicomanes sont donc susceptibles de réclamer le princeps s'ils veulent se l'injecter. Les pharmaciens sont-ils souvent confrontés à cette situation ?

**Question 20 :**

Si oui, pour quelle(s) raison(s) ?

**Question 21 :**

Pensez-vous que le Subutex devrait faire partie du régime des stupéfiants, au même titre que la Méthadone ?

- Oui
- Non

Contrairement à la Méthadone qui est listé comme stupéfiant, le Subutex est classé sur la Liste 1 comme assimilé stupéfiant. Les règles de prescription et de délivrance sont donc moins strictes (par exemple il n'y a pas le délai de carence de 3 jours lors de la délivrance). Mais le Subutex étant tout aussi à risque de mésusage, cela est-il justifié ?

**Question 22 :**

Donnez-vous des conseils hygiéno-diététiques à chaque patient toxicomane ?

- Oui
- A la plupart
- Non

Cette question permet de savoir si les officinaux prennent le temps de délivrer des conseils à ces patients. Elle permet donc d'en savoir plus sur la qualité des délivrances faites aux patients et sur la relation qu'ils entretiennent.

**Question 23 :**

Êtes-vous capable d'expliquer à votre patientèle les signes cliniques de sur/sous dosage de TSO ?

- Oui
- Non

Le but est de savoir si les officinaux ont les connaissances nécessaires sur les TSO et s'ils sont capables de délivrer des conseils de qualité et de réagir face à un patient sur ou sous dosé.

**Question 24 :**

Selon vous, les patients toxicomanes devraient-ils pouvoir bénéficier d'entretien pharmaceutique au même titre que ceux sous AVK ?

- Oui
- Non

L'objectif est de savoir si les pharmaciens ont l'envie d'être plus investis dans la prise en charge des patients toxicomanes. Seraient-ils prêts à consacrer plus de temps à cette patientèle ? Considèrent-ils que cela en vaut la peine ?

**Question 25 :**

Si non, pour quelle(s) raison(s) ? (Plusieurs réponses possibles)

- Manque de temps
- Manque de rentabilité
- Manque de formation nécessaire
- Autre

**Question 26 :**

Pensez-vous que votre cursus universitaire vous forme suffisamment sur les TSO (cadre légal/mécanisme d'action/effets indésirables) ?

- Oui
- Non

L'objectif est de savoir ce que pensent les officinaux (pharmaciens et préparateurs) de leur formation initiale en ce qui concerne les MSO et plus largement l'addiction aux opiacés. La trouvent-ils suffisante ou devrait-elle être améliorée ? Celle-ci étant primordiale pour une prise en charge optimale des patients toxicomanes.

**Question 27 :**

Commentaire libre/suggestion ?

Le but est d'obtenir un ressenti chez les officinaux. Comment qualifient-ils leur relation avec cette patientèle particulière ? Quels sont leurs avis sur les traitements de substitution aux opiacés et sur leur efficacité ? Soupçonnent-ils leur patientèle de revente ou d'injection du Subutex ? Mais surtout pensent-ils que des solutions pourraient être apportées pour une meilleure prise en charge de ces patients et pour diminuer le risque de dérive de ces médicaments ?

## C. Les réponses obtenues et interprétations des résultats

Dans un premier temps, les résultats ont été interprétés à partir des réponses obtenues à l'échelle nationale.

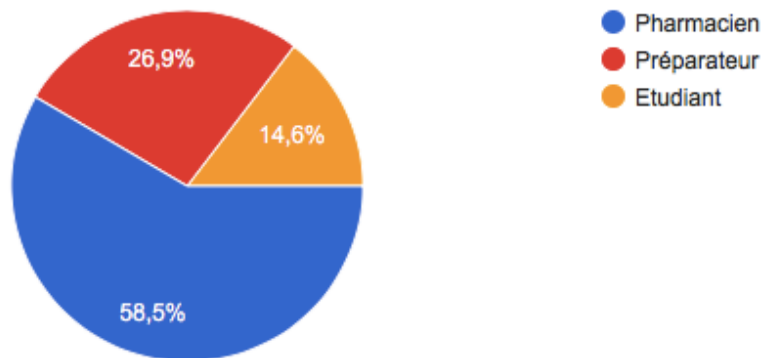
Puis, les résultats de la région des Hauts-de-France ont été analysés à part, pour voir si la région était représentative de la France.

Voici les réponses obtenues :

### 1- Vous êtes :

A l'échelle nationale :

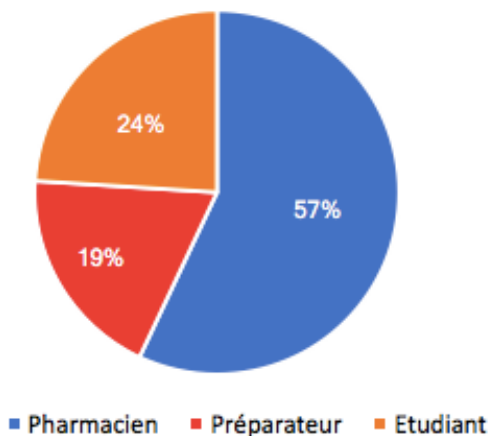
260 réponses



La majorité des participants au questionnaire sont des pharmaciens, devant les préparateurs puis les étudiants.

Dans les Hauts-de-France :

37 réponses



Ce sont également des pharmaciens en majorité. Par contre les étudiants arrivent en 2<sup>nd</sup>e position devant les préparateurs.

Ce qui implique qu'ils auront peut-être moins d'expérience pour répondre aux questions à venir.

## 2- Dans quelle région se situe votre officine ?



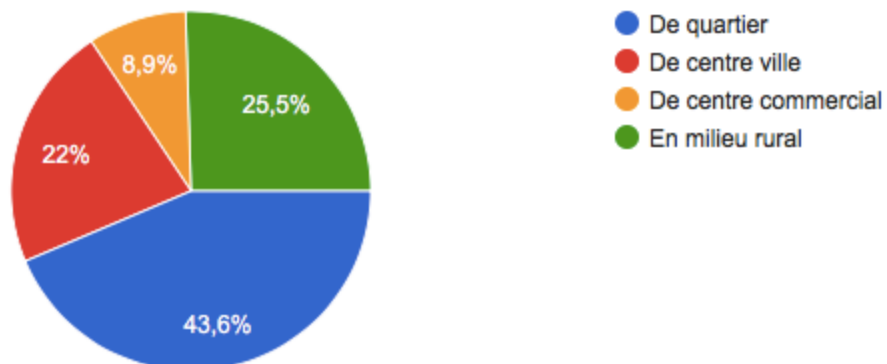
Des officinaux de tout horizon ont répondu, de la métropole aux DOM-TOM. Les 3 régions les plus représentées dans cette enquête sont le Grand Est pour 19,6% (pour 5,5 millions d'habitants), puis les Hauts-de-France pour 15,1% (5,9 millions d'habitants) et enfin l'Auvergne-Rhône-Alpes pour 10,2% (8 millions d'habitants).

Les régions les moins représentées sont les DOM-TOM : 0,4% pour la Guadeloupe et Mayotte et 1,2% pour La Réunion. La Corse, la Martinique et la Guyane ne comptent aucun participant. On peut expliquer cette faible participation par le fait que ce sont les régions les moins peuplées de France.

## 3-De quel type d'officine s'agit-il ?

A l'échelle nationale :

259 réponses

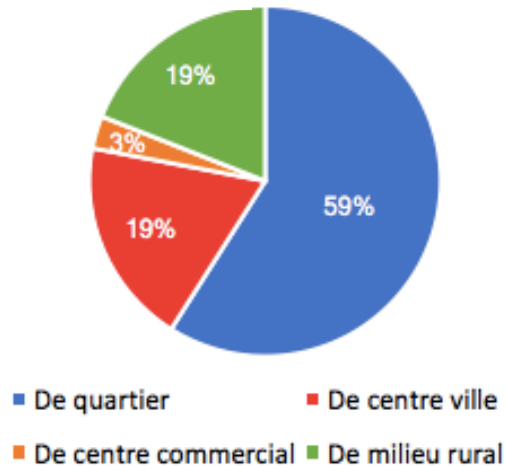


Ces officinaux travaillent dans des pharmacies de toute sorte, et dans des pharmacies

de quartier pour une majorité. Les pharmacies rurales arrivent en 2<sup>nde</sup> position devant celles de centre-ville puis celles de centre commercial.

Dans les Hauts-de-France :

37 réponses



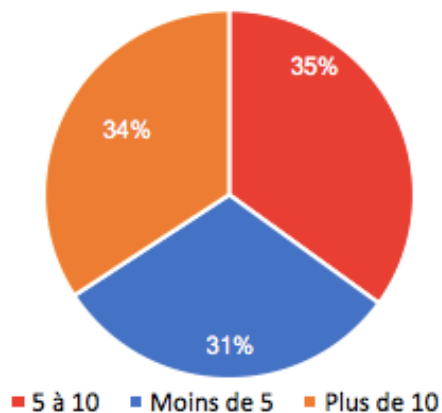
Les pharmacies de quartier sont aussi en majorité et plus nombreuses qu'à l'échelle nationale.

Puis, celles de centre-ville et les rurales sont à parties égales.

Enfin, celles de centre commercial sont les moins représentées.

#### 4-Combien de patients sous TSO avez-vous ?

A l'échelle nationale :

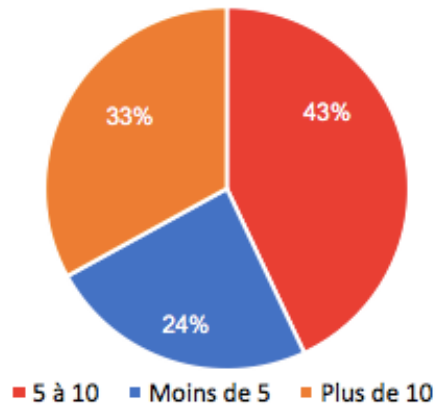


260 réponses

La répartition est à peu près égale pour chaque tranche si on regarde les résultats dans l'ensemble.

Dans les Hauts-de-France :

37 réponses

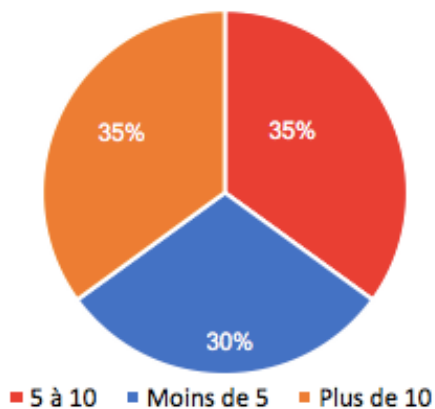


La tranche >10 patients toxicomanes est similaire à la même tranche au niveau national. Par contre la tranche 5 à 10 patients est supérieure, au détriment de celle <5 qui est plus faible.

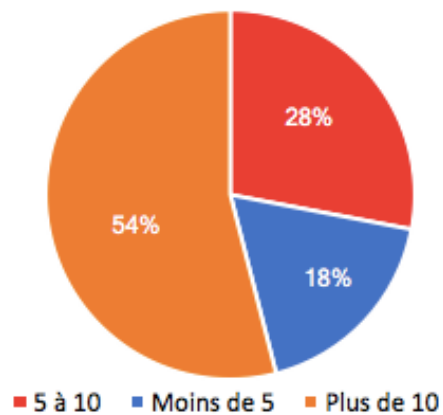
Il semblerait donc qu'il y ait une plus grande patientèle toxicomane dans les Hauts de France par rapport au reste de la France.

Pour compléter l'analyse, le nombre de patients toxicomanes a été analysé en fonction de chaque type de pharmacie (à l'échelle nationale) :

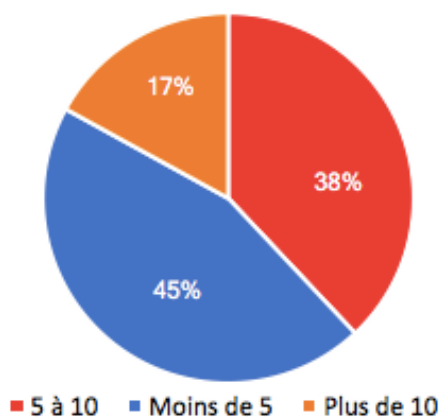
Centre commercial



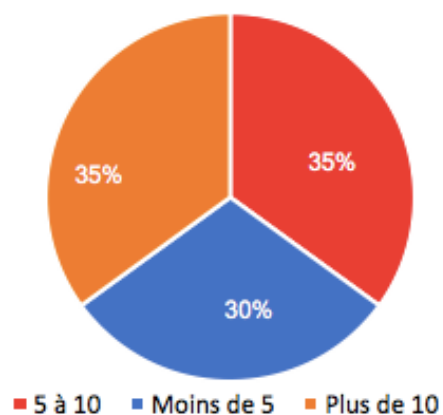
Centre-ville



Milieu rural



Quartier





En ce qui concerne les pharmacies de quartier et celles de centre commercial, le pourcentage est à peu près égal pour chaque tranche de patients toxicomanes.

On peut émettre l'hypothèse que pour ces 2 types de pharmacies, le nombre de patients toxicomanes est finalement dépendant de l'endroit où se trouve la pharmacie en question. En effet, on retrouvera sûrement beaucoup plus de ces patients dans des quartiers dits sensibles ou parmi les populations en état de précarité que parmi les zones où la population est aisée.

Pour les pharmacies de milieu rural, la majorité a un nombre de patients inférieur à 5. Ce sont aussi ces pharmacies qui ont le plus faible pourcentage de patients toxicomanes supérieur à 10.

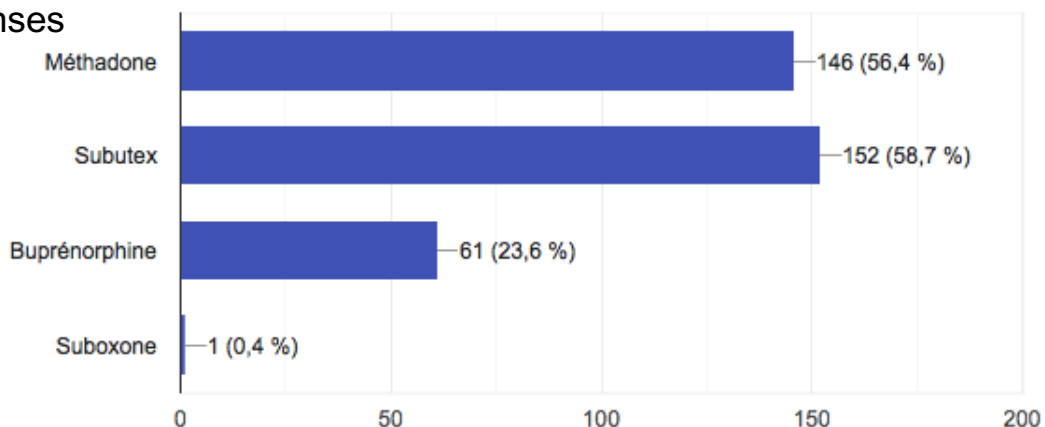
On peut peut-être expliquer ceci par le fait que dans les zones rurales l'offre en héroïne est moins importante. On peut aussi émettre l'hypothèse que les patients toxicomanes vivant en milieu rural préfèrent chercher leur traitement dans des pharmacies de passage/plus éloignées, plus impersonnelles.

A l'inverse, c'est dans les pharmacies de centre-ville que le pourcentage de patients >10 est le plus élevé. C'est aussi dans ces pharmacies que le pourcentage de patients <5 est le plus faible. On peut émettre l'hypothèse que dans ces zones l'offre en héroïne est plus importante.

## 5-La majorité est sous (plusieurs réponses possibles) :

A l'échelle nationale :

259 réponses



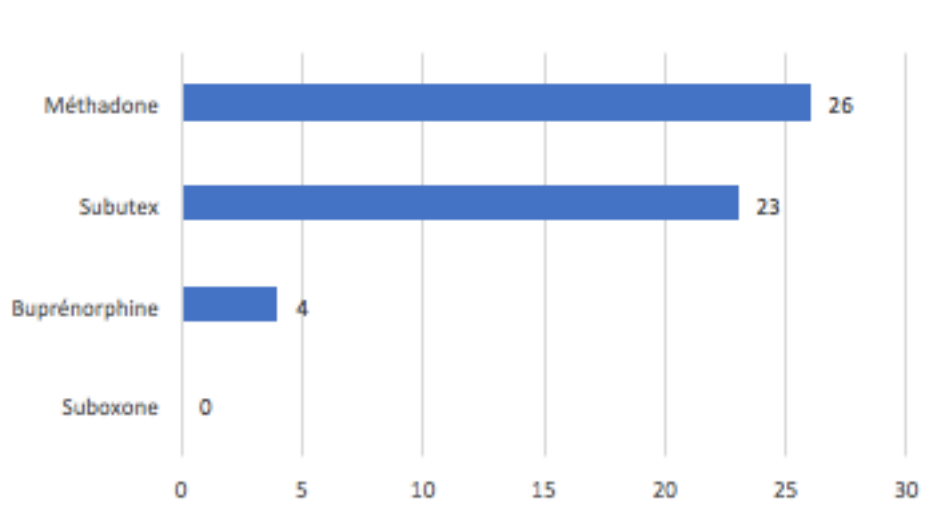
On peut observer que c'est la buprénorphine (princeps et générique confondus) qui est la plus prescrite. Ceci est sûrement dû au fait que n'importe quel médecin (y compris de ville) puisse la prescrire, contrairement à la méthadone qui nécessite une

primoprescription par un médecin spécialisé en addictologie. La buprénorphine présente aussi l'avantage d'être à faible risque d'overdose compte tenu de son activité agoniste partiel. Elle présente donc une plus grande sécurité d'emploi.

Aussi, on constate que la Méthadone et le Subutex sont largement prescrits devant la buprénorphine générique. Ceci veut aussi dire que les ordonnances de Subutex sont très souvent non substituables et/ou que les patients toxicomanes refusent le générique. Quant au Suboxone, sa délivrance est exceptionnelle.

### Dans les Hauts-de-France :

36 réponses



On retrouve la même tendance qu'à l'échelle nationale avec une large prescription de Subutex et de Méthadone comparé aux deux autres MSO. La délivrance de Suboxone est encore une fois exceptionnelle.

En revanche, le rapport de la délivrance buprénorphine générique/princeps est encore plus faible qu'à l'échelle nationale.

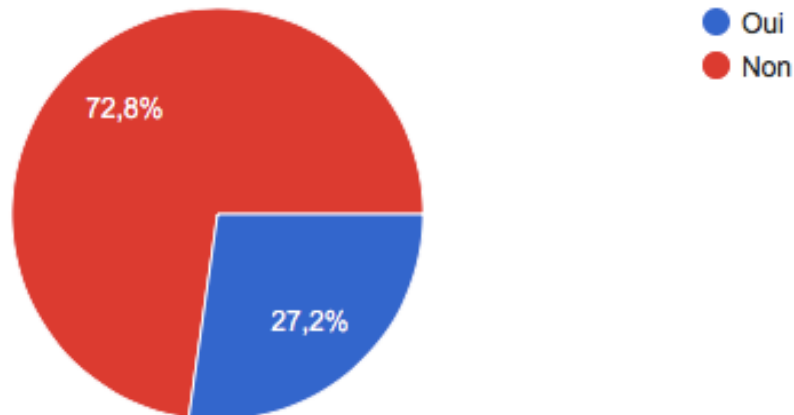
Rq : Dans une étude de 2014 sur la dispensation de TSO dans les officines des régions de Savoie, Midi-Pyrénées et Grenoble, 86,5% des officinaux interrogés possèdent toujours du Subutex ou son générique en stock, 43,2% ont toujours de la Méthadone sirop, 38,7% de la Méthadone en gélule et 17,1% du Suboxone. (116)

Ces résultats reflètent la délivrance des différents MSO : une large majorité pour la buprénorphine (princeps et générique confondus), en moindre mesure pour la Méthadone sirop et gélule, et enfin une minorité pour le Suboxone.

## 6-Le médecin vous prévient-il systématiquement lorsqu'il vous envoie un nouveau patient toxicomane ?

A l'échelle nationale :

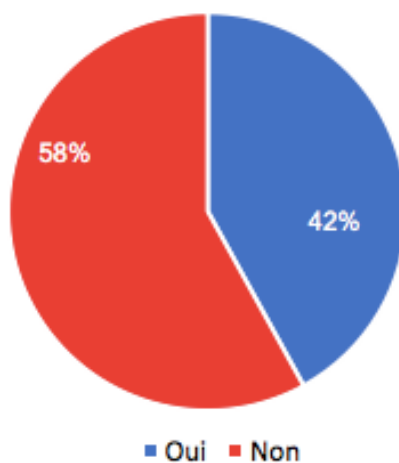
257 réponses



La plupart du temps le prescripteur ne prend pas la peine de prévenir de l'arrivée d'un nouveau patient. Pourtant, une meilleure collaboration serait appréciée par les pharmaciens. Elle leur permettrait de mieux connaître le profil du patient et les objectifs thérapeutiques.

Dans les Hauts-de-France :

36 réponses



Le « non » reste majoritaire même s'il est beaucoup moins important que sur l'ensemble du reste de la France.

Il semblerait donc qu'il existe une meilleure collaboration entre médecins et pharmaciens dans la région.

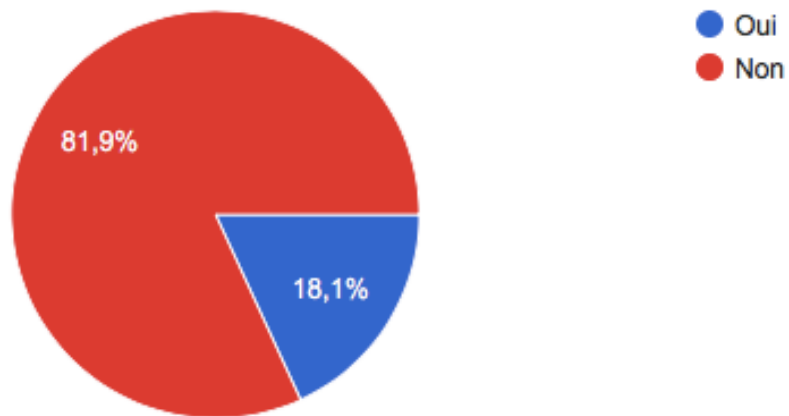
Rq : Une étude de 2011 sur la délivrance de MSO dans les officines de Haute Vienne montre que seulement 27% des prescripteurs contactent le pharmacien lors d'une

initiation de TSO (115). Ce résultat est similaire à celui que l'on retrouve à l'échelle nationale.

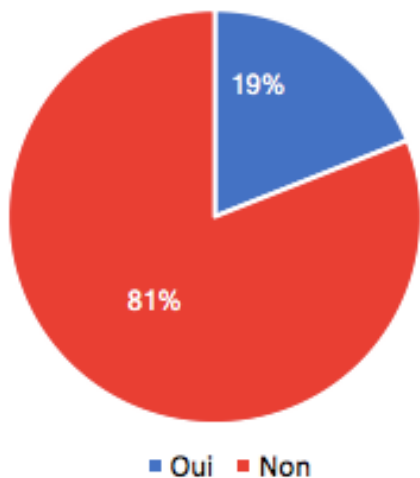
## 7-Avez-vous déjà refusé l'accueil d'un nouveau patient toxicomane ?

A l'échelle nationale :

259 réponses



On peut voir qu'une grande majorité des pharmaciens accueillent les patients toxicomanes comme tout autre patient. Cependant une partie non négligeable les refuse. Ce qui rappelons-le, constitue une pratique illégale.



Dans les Hauts-de-France :

36 réponses

Les résultats sont identiques.

## 8-Si oui, pour quelle raison ?

43 personnes ont répondu.

### **-problème d'ordre législatif**

*« Papiers présentés non conformes » ; « Le nom de la pharmacie non indiquée sur l'ordonnance » ; « Aucune attestation de droits ouverts à la CPAM » ; « Doutes sur l'authenticité de la prescription ou non-respect de la législation » ; « Ordonnance non recevable » ; « La pharmacie n'a pas été prévenue par le médecin » ...*

### **-refus du titulaire de servir des patients toxicomanes**

*« Le titulaire ne veut pas de nouveau patient » ; « Politique de l'officine » ; « Politique de la maison » ; « On limite le nombre de patients toxicomanes » ; « La titulaire ne veut pas gérer trop de patients toxicomanes à cause des responsabilités que cela engendre » ; « Nous fermons 3 semaines l'été, cela pose problème » ; « Clientèle posant trop de problèmes » ...*

### **-comportement du patient toxicomane**

*« Vol dans la pharmacie » ; « Patient agressif » ; « Problèmes de crédibilité et de mensonges » ; « antécédents de menaces » ; « Patient dangereux » ; « Patient désagréable et menaçant » ...*

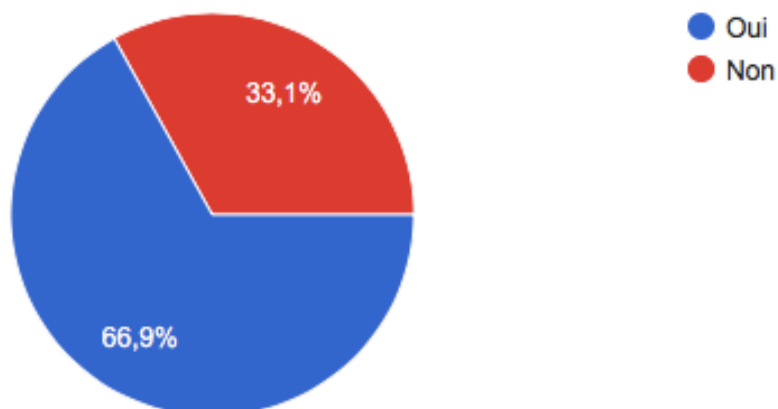
### **-suspicion de mésusage/trafic de TSO**

*« Nomadisme détecté par le Dossier Pharmaceutique » ; « ordonnance volée au médecin » ; « Détournement supposé des morphiniques » ; « Soit traitement, soit seringues, mais pas les deux » ; « Prescriptions douteuses ou abusives » ; « ordonnance falsifiée » ; « Patient suspecté de trafic car ordonnance d'un médecin inconnu » ; « Ordonnance manifestement modifiée ou Dossier Pharmaceutique montrant des prescriptions anormalement chevauchées » ...*

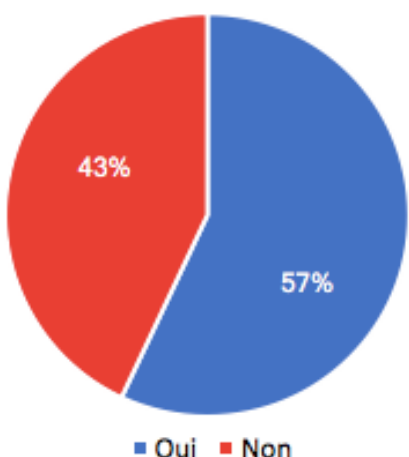
## 9-Avez-vous déjà rencontré des problèmes avec cette patientèle ?

A l'échelle nationale :

260 réponses



Une grande majorité des officinaux ont déjà rencontré des problèmes avec les patients toxicomanes, ce qui traduit qu'il s'agit d'une patientèle plutôt difficile à gérer.



Dans les Hauts-de-France :

37 réponses

Une majorité (moins marquée) a également déjà rencontré des difficultés avec les patients toxicomanes.

## 10-Si oui, de quel type (Plusieurs réponses possibles) ?

175 personnes ont répondu.

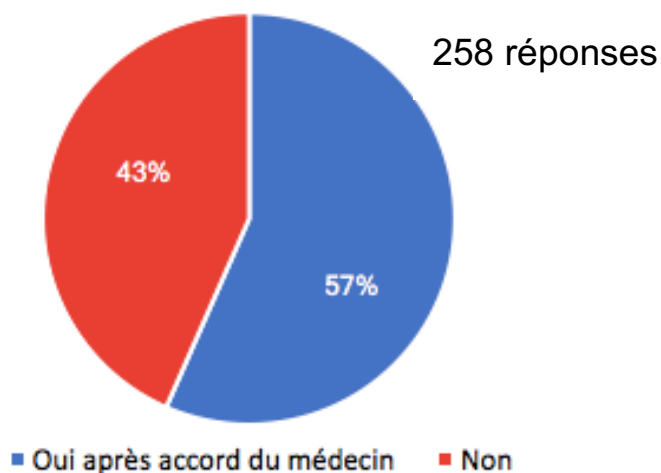
- vol (24%)
- agression verbale (82,3%)
- agression physique (10,9%)
- autre : « Vitrine vandalisée, jet d'objets » ; « Dégâts matériels » ; « Chantage, dépannage, arrivée à l'heure de fermeture » ; « Harcèlement pour avoir le traitement plus tôt que prévu » ; « Problèmes administratifs, chevauchement, trafic, nomadisme... »

Rq : Dans l'étude de 2011 dans les pharmacies de Haute-Vienne, à la question « Quels sont les problèmes les plus souvent rencontrés avec le patient lors de délivrance de

MSO ? », la réponse la plus citée est « *problème de ponctualité* » pour 43%, puis « *problème d'avance de médicament* » pour 30%, suivie de « *problème d'agressivité* » pour 25%. (115)

### **11-Avez-vous déjà avancé ou délivré plus tôt que prévu un TSO sous la pression d'un patient toxicomane ?**

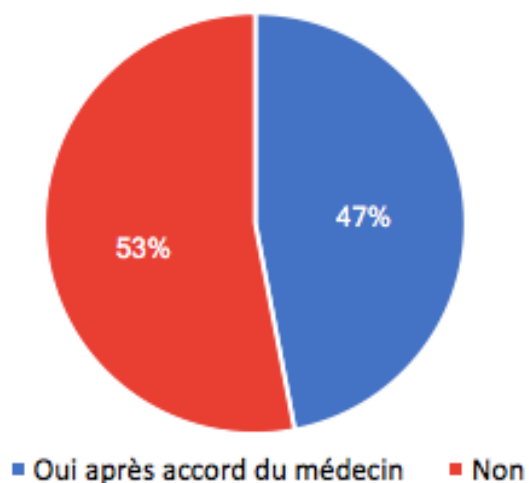
A l'échelle nationale :



Les officinaux ont, en faible majorité, déjà avancé ou délivré un TSO sous la pression d'un patient toxicomane. Ce qui veut dire qu'ils peuvent se sentir souvent harcelés par ces patients.

Dans les Hauts-de-France :

36 réponses

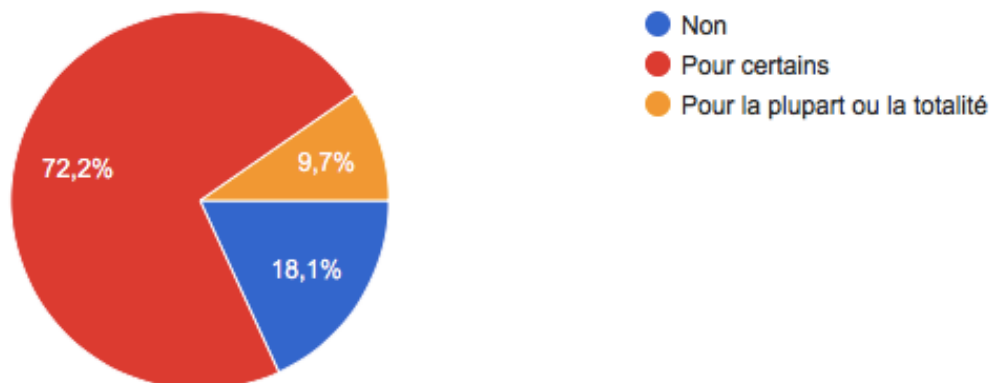


Dans les Hauts-de-France, les officinaux ayant déjà avancé ou délivré un TSO sous la pression d'un patient toxicomane sont en faible minorité.

## 12-Soupçonnez-vous votre patientèle toxicomane de mésusage ? (Revente illicite/injection IV de Subutex) ?

A l'échelle nationale :

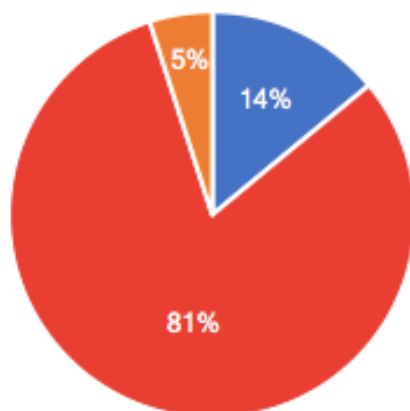
259 réponses



Le Subutex et la Méthadone ont la réputation d'être détournés de leur usage initial. La Méthadone peut être revendue, le Subutex peut être injecté par voie intraveineuse et/ou revendu. En effet, on constate ici que 82% des officinaux soupçonnent au moins une partie de leur patientèle de mésusage.

Dans les Hauts-de-France :

36 réponses



Dans la région, 86% des officinaux soupçonnent au moins une partie de leur patientèle de mésusage. La catégorie « Pour certains » est supérieure à celle au niveau national, alors que celles « Pour la plupart ou la totalité » et « non » sont légèrement inférieures.

■ Non ■ Pour certains ■ Pour la plupart ou la totalité

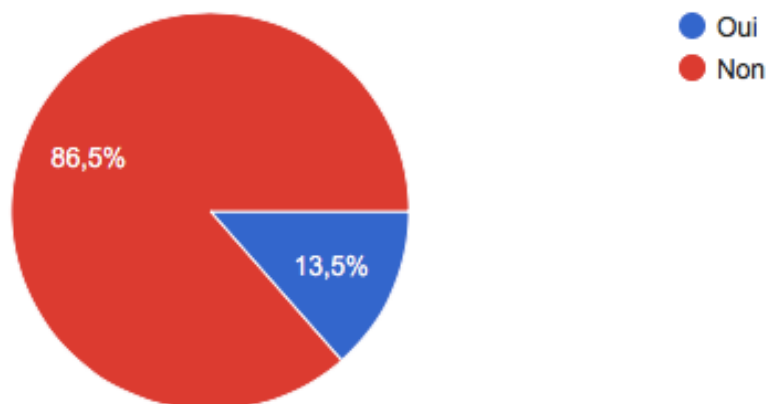
Ce mésusage peut être soupçonné par certains indicateurs : des patients qui réclament systématiquement une avance sur leur traitement, des doses et posologies très élevées, des chevauchements d'ordonnance récurrents, des demandes de délivrance d'un dosage plus faible pour avoir un plus grand nombre de boîtes (par exemple 3 boîtes de Méthadone à 20mg plutôt qu'une seule de 60mg...), refus du générique du Subutex...



### 13-Considérez-vous que les Stéribox encouragent la toxicomanie ?

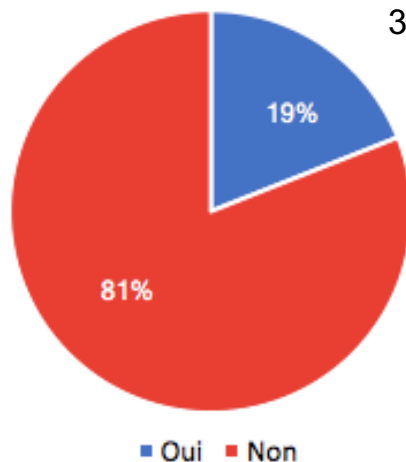
A l'échelle nationale :

259 réponses



Dans les Hauts-de-France :

37 réponses



Les résultats de la région sont quasiment identiques à ceux obtenus au niveau national.

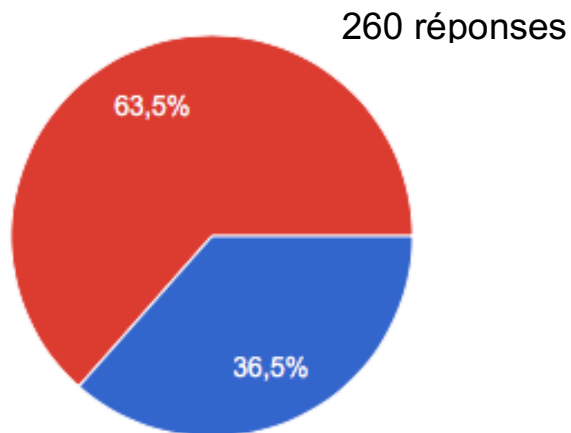
Seulement une minorité d'officinaux considère que les Stéribox encouragent la toxicomanie. Ce qui prouve que ces derniers ont bien compris l'enjeu du Stéribox et son intérêt dans la politique de réduction des risques, notamment dans la prévention de transmission de maladies.

Rq : Dans une étude réalisée en 2013 dans des officines du Limousin, 65,7% des pharmaciens interrogés étaient également favorables à l'ouverture de salles d'injection. (117)

Ceci confirme l'idée que la majorité des pharmaciens est en accord avec la politique de réduction des risques et qu'ils ont compris l'intérêt d'encadrer et de sécuriser l'administration d'héroïne.

#### **14-Êtes-vous capable de faire une démonstration du Stéribox si on vous le demande ?**

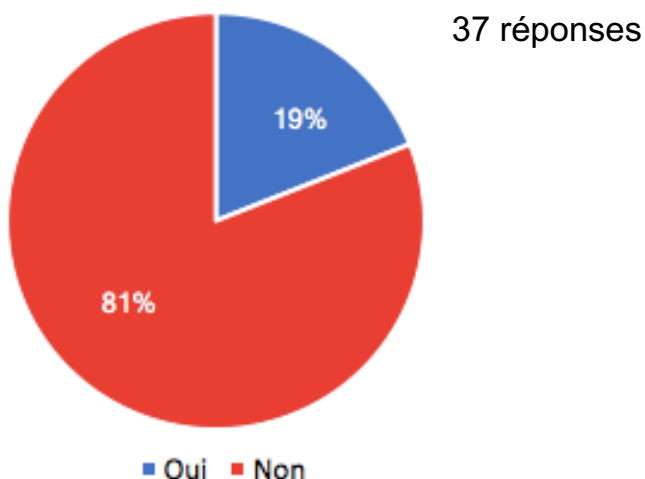
A l'échelle nationale :



● Oui  
● Non

Les officinaux sont en grande partie incapables de faire une démonstration du Stéribox, sans doute par manque de formation. Ils ne peuvent donc pas expliquer aux patients toxicomanes comment l'utiliser dans les règles d'hygiène.

Dans les Hauts-de-France :



Le pourcentage d'officinaux ne sachant pas utiliser un Stéribox est encore plus élevé qu'au niveau national. Cependant, ceci est peut-être dû au fait qu'il y a un plus grand pourcentage d'étudiants ayant répondu au questionnaire dans la région, ils ont donc

sûrement moins d'expérience et de connaissances concernant le matériel de prévention des risques.

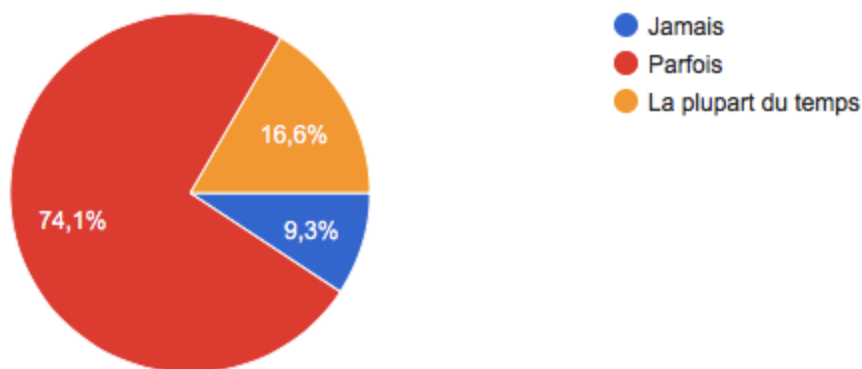
Rq : Dans l'étude menée dans les pharmacies du Limousin en 2013, seulement 22,9% des pharmaciens interrogés savent comment s'injecter des opioïdes dans les règles d'hygiène. Aussi, seulement 17,1% savent qu'il existe le Stérifilt pour remplacer le filtre coton du Stéribox (117).

Ce qui confirme le fait que si les officinaux sont en accord avec la politique de prévention des risques, ils ont néanmoins des lacunes dans la connaissance et l'utilisation du matériel.

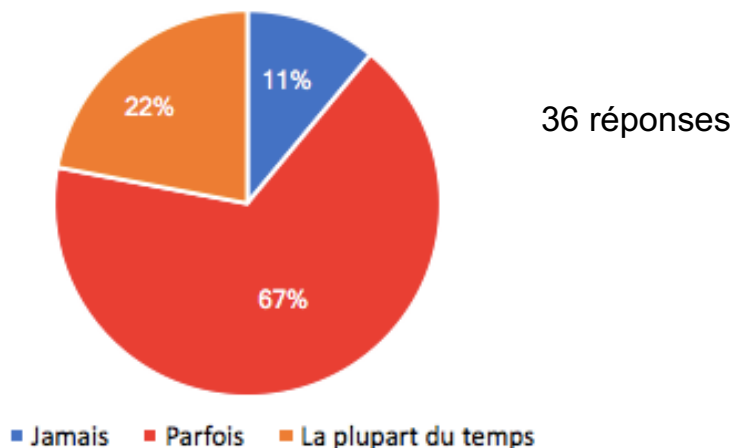
### **15-Trouvez-vous certains prescripteurs laxistes concernant la prescription de TSO (délivrance totale ou chevauchements systématiques ; ordonnances non sécurisées ou non conformes) ?**

A l'échelle nationale :

259 réponses



Dans les Hauts-de-France :



Les résultats de la région sont peu différents de ceux de l'ensemble de la France. La catégorie « Parfois » est légèrement inférieure alors que « Jamais » et « La plupart du temps » sont légèrement supérieures.

La plupart des officinaux ont déjà dû faire face à des prescriptions plus ou moins laxistes. Celles-ci sont malheureusement un facteur de mésusage, car les délivrances totales (non fractionnées) et les chevauchements systématiques conduisent à un plus grand nombre de boîtes délivrées au patient, potentiellement revendables sur le marché noir. Même chose pour les ordonnances non conformes et/ou non sécurisées qui sont plus à risque d'être falsifiées.

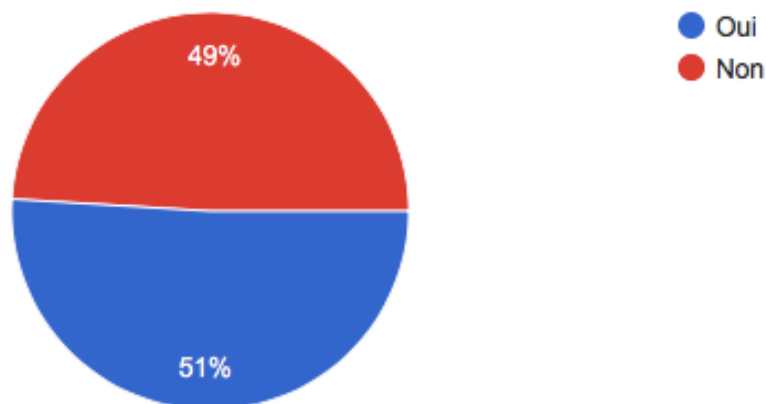
Rq : Dans l'étude menée dans les pharmacies de Haute-Vienne en 2011, à la question « *Quels sont les problèmes les plus souvent rencontrés liés à l'ordonnance de BHD ?* », ce sont les problèmes de chevauchement qui sont les plus souvent rencontrés pour 47% des pharmaciens interrogés, suivis des problèmes liés à la rédaction de l'ordonnance sécurisée pour 36% et enfin les problèmes de dosage pour 15%.

Aussi, à la question « *Quels sont les problèmes les plus souvent rencontrés liés à l'ordonnance de Méthadone ?* », ce sont les problèmes liés à l'ordonnance initiale du centre initiateur pour 35% des pharmaciens interrogés, suivis des problèmes de chevauchement pour 23%, puis des problèmes liés à la rédaction de l'ordonnance sécurisée, puis des problèmes de dosage pour 11%. (115)

## 16-Avez-vous déjà été confronté(e) à des vols/falsifications d'ordonnance ?

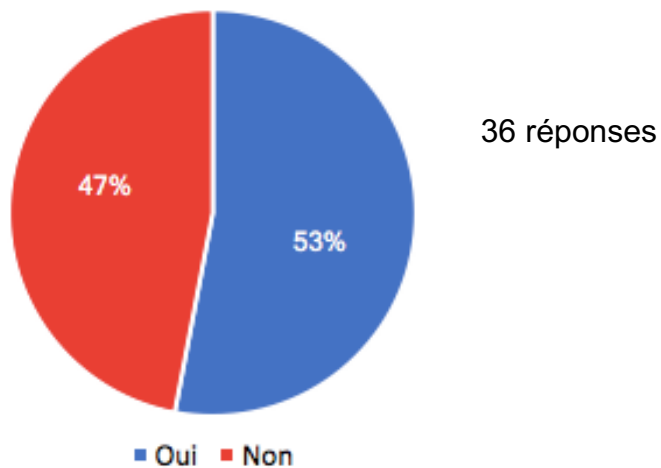
A l'échelle nationale :

259 réponses



Les vols et falsifications d'ordonnance restent des phénomènes assez courants et obligent le pharmacien à redoubler d'attention lors de délivrance de TSO.

Dans les Hauts-de-France :

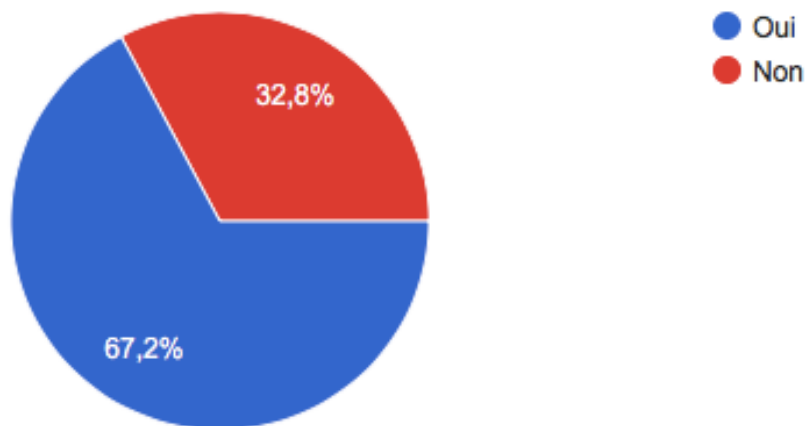


Les résultats obtenus dans la région sont quasiment similaires à ceux obtenus dans l'ensemble de la France.

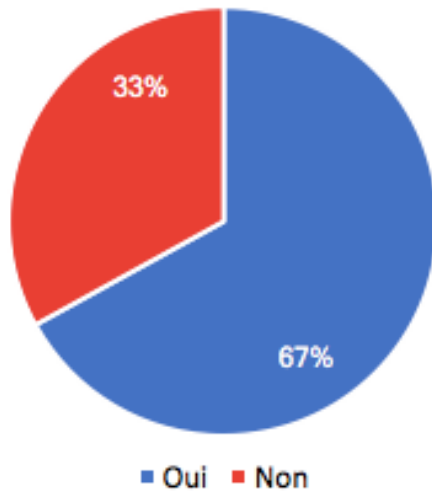
### **17-Êtes-vous souvent confronté(e) à des chevauchements ?**

A l'échelle nationale :

259 réponses



Dans les Hauts-de-France :



36 réponses

Les résultats obtenus dans les Hauts de France sont identiques à ceux du reste de la France.

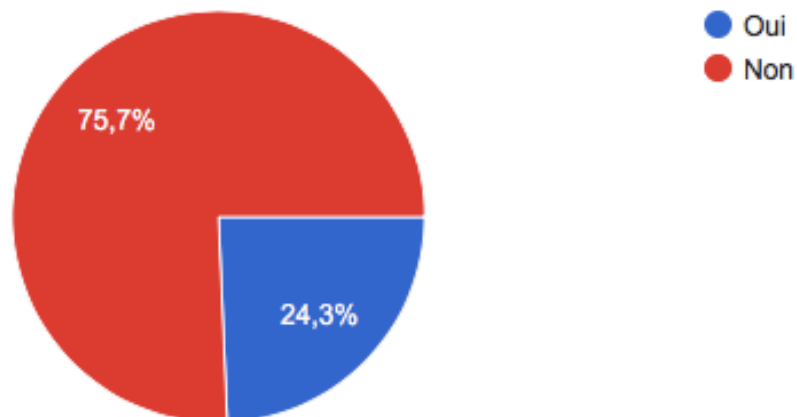
Une grande majorité des officinaux est souvent confrontée à des chevauchements d'ordonnance. Ce qui veut dire que les patients reçoivent une plus grande quantité de boîtes que ce qu'ils devraient normalement recevoir.

2 questions se posent alors : D'abord, comment le prescripteur justifie-t-il ces chevauchements ? (Reçoit-il une pression de la part de ces patients ou s'agit-il juste de négligence ?). Puis, que va réellement faire le patient avec ces boîtes supplémentaires ?

**18-Êtes-vous souvent confrontés à des patients nomades ?**

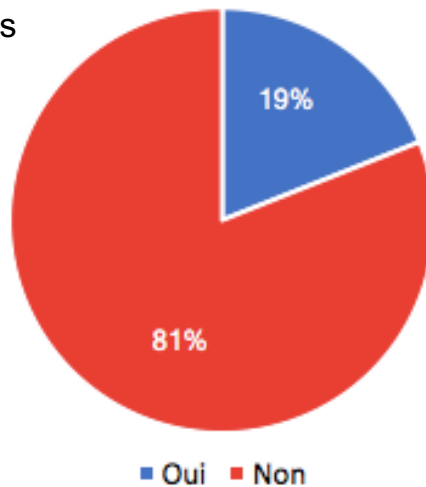
A l'échelle nationale :

259 réponses



Dans les Hauts-de-France :

36 réponses



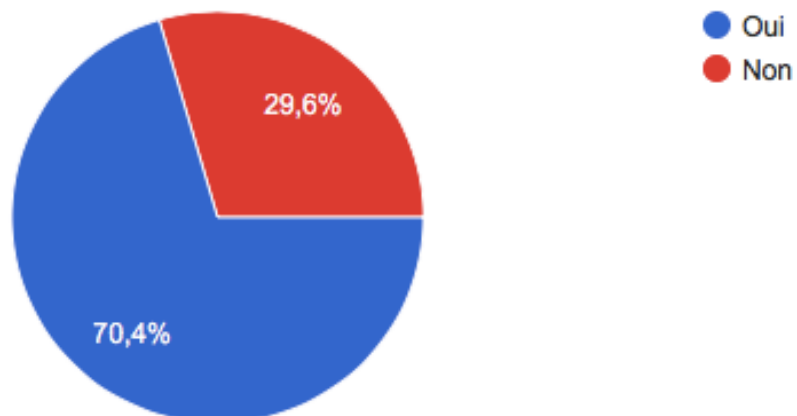
Les résultats dans les Hauts de France sont peu différents de ceux de l'ensemble de la région. La part d'officinaux ayant déjà rencontré des patients nomades est légèrement supérieure.

Le fait que le nom de la pharmacie qui doit délivrer le TSO soit inscrit systématiquement sur l'ordonnance permet de limiter le nomadisme des patients. Le nomadisme peut être aussi facilement repéré grâce au dossier pharmaceutique.

**19-Avez-vous des patients sous Subutex refusant le générique ?**

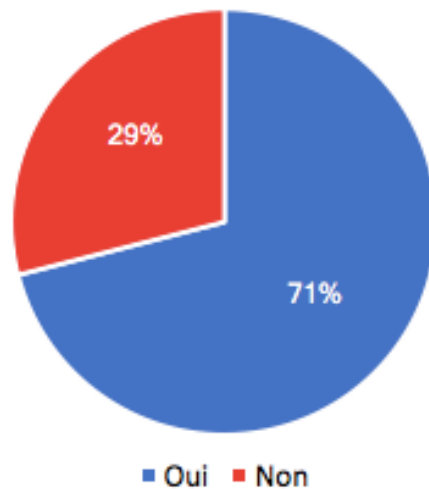
A l'échelle nationale :

257 réponses



## Dans les Hauts-de-France :

36 réponses



Les résultats obtenus dans les Hauts de France sont identiques à ceux obtenus dans l'ensemble de la France.

On constate donc qu'une grande majorité de patients toxicomanes refusent le générique du Subutex.

## **20-Si oui, pour quelle(s) raison(s) ?**

143 réponses :

69 personnes ont répondu que selon les patients, (mythe ou réalité ?), le générique ne serait pas aussi efficace que le Subutex. Parmi les problèmes cités par ces patients : moins bonne dissolution, moins bon goût, amertume, effet de manque plus rapide, moins bonne tolérance, effets indésirables avec le générique...

41 personnes ont répondu que le refus du générique était clairement lié au mésusage, parce que l'injection du générique était plus difficile qu'avec le Subutex (moins bonne dissolution). Par conséquent, le générique du Subutex se revend beaucoup moins bien sur le marché noir.

10 personnes ont répondu que ces patients étaient « anti-génériques ».

8 personnes ont répondu que c'était la volonté du prescripteur de ne pas substituer le Subutex.

15 personnes ne connaissent pas la raison de ce refus de générique.



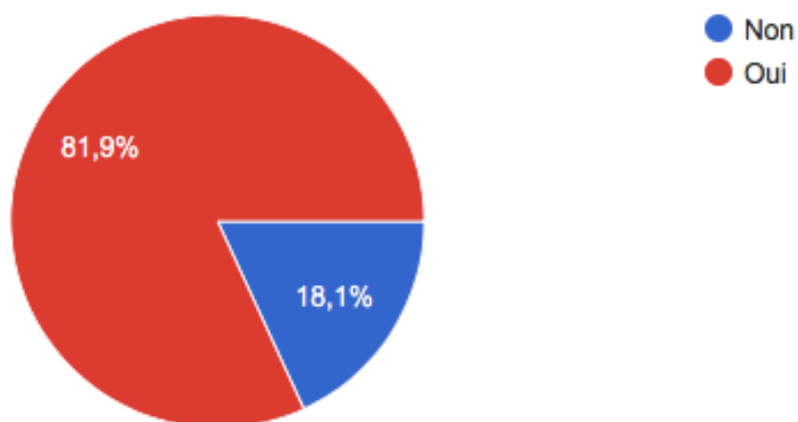
Rq : Dans l'étude de 2013 réalisée dans les officines du Limousin, à la question « Des patients se plaignent-ils de l'efficacité du générique du Subutex ? », 88,6% des pharmaciens interrogés répondent que oui, les patients évoquant des problèmes de goût ou d'allergie au générique. Des pharmaciens quant à ceux soupçonnent une injection IV du Subutex. (117)

Ces résultats confirment le fait que le refus du générique du Subutex est fréquent.

## 21-Pensez-vous que le Subutex devrait faire partie du régime des stupéfiants, au même titre que la méthadone ?

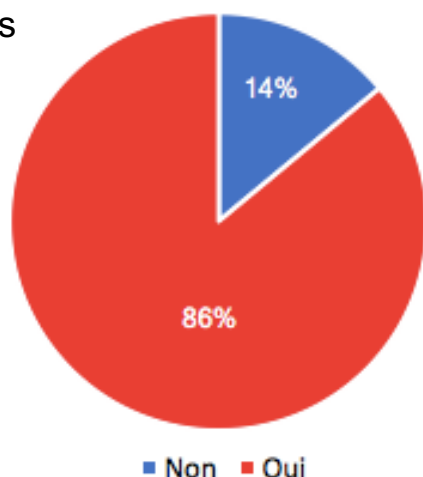
A l'échelle nationale :

259 réponses



Dans les Hauts-de-France :

37 réponses



Les résultats obtenus dans la région sont quasiment identiques à ceux obtenus dans l'ensemble de la France.

Le Subutex n'est pas classé comme stupéfiant mais comme assimilé stupéfiant (sans doute parce qu'il est considéré comme moins dangereux que la Méthadone car les risques

d'overdose sont moindres). Les conditions de prescription et de délivrance sont donc moins strictes.

Cependant une grande majorité des officinaux pensent qu'il devrait faire lui aussi être classé comme stupéfiant. Peut-être qu'ainsi il y aurait une diminution du mésusage ?

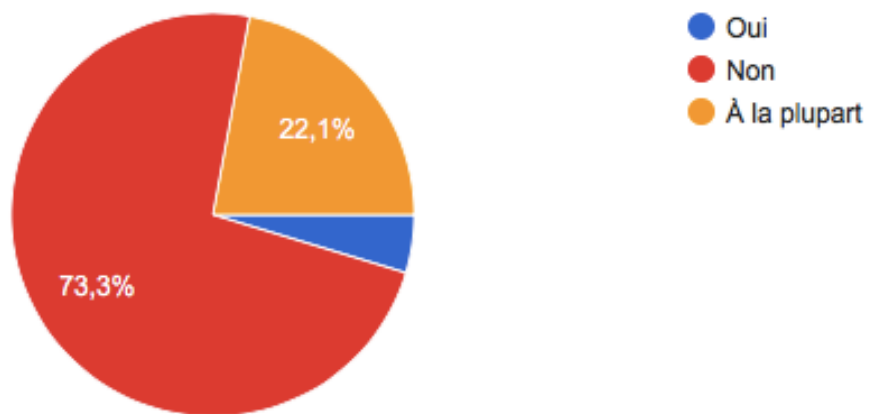
Rq : Dans l'étude de 2011 dirigée dans les officines de Haute-Vienne, 76% des pharmaciens interrogés pensent que les délivrances de Méthadone et de BHD ne présentent pas les mêmes difficultés. En effet, 67% d'entre eux estiment qu'il y a plus de facilités à délivrer de la BHD que de la Méthadone, d'une part parce que la législation est moins stricte pour la BHD, d'autre part parce qu'elle est plus souvent prescrite donc les pharmaciens ont plus l'habitude de la délivrer.

Aussi, la minorité de pharmaciens qui ressentent plus de facilités à délivrer de la Méthadone précisent aussi que les patients sous Méthadone sont plus sérieux du fait de la législation plus stricte, et qu'ils sont donc plus faciles à gérer. (115)

## 22-Donnez-vous des conseils hygiéno-diététiques à chaque patient toxicomane ?

A l'échelle nationale :

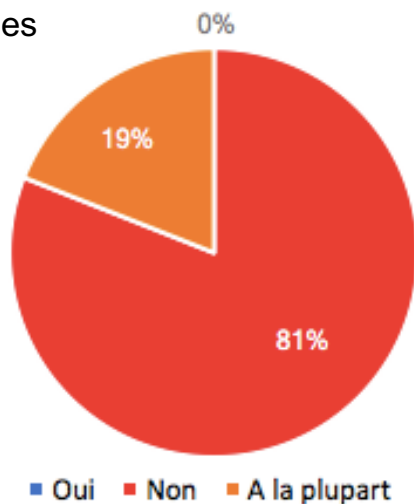
258 réponses



Une grande majorité ne donnent pas de conseils lors de leur délivrance de TSO. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées : le pharmacien peut être méfiant ou mal à l'aise vis-à-vis du patient toxicomane, ou ressentir que ce dernier n'est pas enclin à recevoir des conseils, le sentir pressé.

Dans les Hauts-de-France :

37 réponses



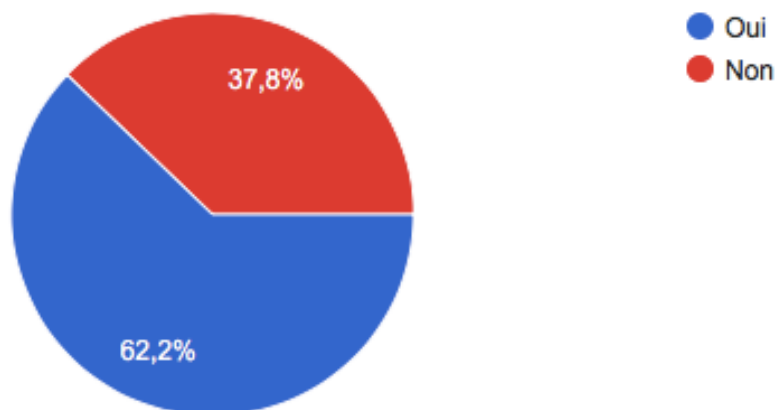
Aucun des participants ne donne systématiquement de conseils lors d'une délivrance de TSO à un patient toxicomane.

Rq : Dans l'étude de 2013 menée dans les pharmacies du Limousin, à la question « Êtes-vous amenés à donner des conseils hygiéno-diététiques contre les effets indésirables des opioïdes ? », les pharmaciens répondent oui à 68,6% mais peu, et essentiellement lors de la primo délivrance du traitement. Les officinaux ressentent souvent les patients toxicomanes pressés et non demandeurs de conseils. (117)

**23-Êtes-vous capable d'expliquer à votre clientèle les signes cliniques de sur ou de sous-dosage de TSO ?**

A l'échelle nationale :

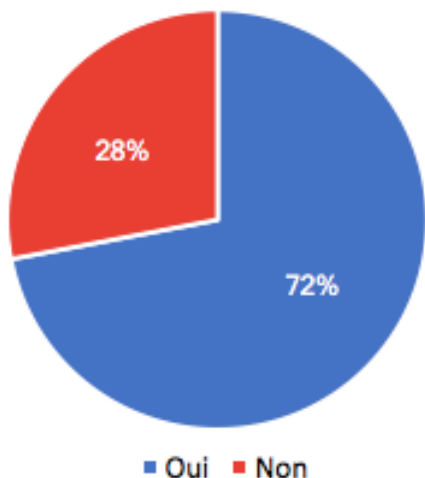
259 réponses



Une majorité sait reconnaître les signes de sur ou de sous-dosage en TSO. Cependant une partie non négligeable en est incapable. Ces connaissances sont pourtant

importantes pour orienter le patient vers le médecin en cas de dosage inadapté et ainsi assurer une meilleure prise en charge.

Dans les Hauts-de-France :

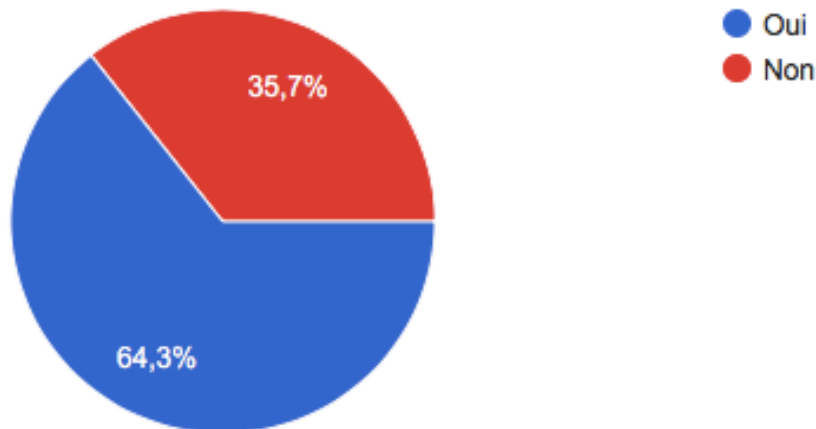


Dans les Hauts-de-France, cette majorité est un peu plus élevée. Il semblerait que dans la région les officinaux se sentent un peu plus à l'aise avec les TSO.

**24-Selon-vous les patients sous TSO devraient-ils pouvoir bénéficier d'entretiens pharmaceutiques, au même titre que ceux sous AVK ?**

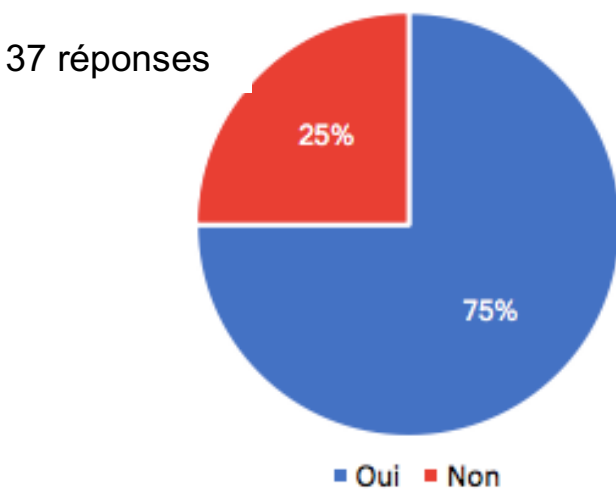
A l'échelle nationale :

258 réponses



Une majorité estime que les patients toxicomanes devraient pouvoir bénéficier d'entretien pharmaceutiques, ce qui traduit la volonté des officinaux à s'investir dans la prise en charge de ces patients afin qu'elle soit optimale.

Dans les Hauts-de-France :



Dans le nord, cette majorité est encore plus élevée.

## **25-Si non, pour quelle(s) raison(s) (Plusieurs réponses possibles) ?**

- manque de temps (36,3%)
- manque de rentabilité (26,5%)
- manque de formation nécessaire (63,7%)
- autre : « aucune envie de ces patients » ; « ils veulent leur dose et puis c'est tout » ; « inutile : ils connaissent le sujet beaucoup mieux que nous » ; « des centres spécialisés existent déjà » ; « ce serait trop dangereux de garder ces patients dans la pharmacie en présence d'autres clients »

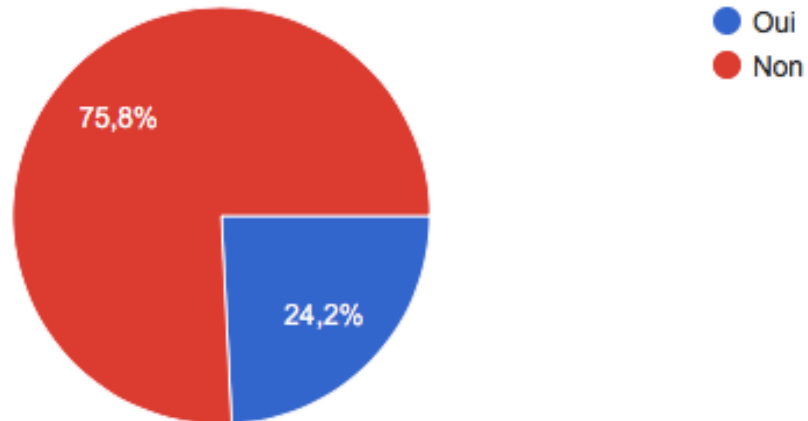
Rq : Dans l'étude de 2013 menée dans les officines du Limousin, 91,4% des pharmaciens interrogés trouvent que la marge et le temps passé (à la fois réglementaire et humain) avec les patients toxicomanes est incohérente, qu'il faudrait une amélioration du service rendu.

Aussi, 91,4% seraient favorables à une mise en place d'une rémunération à l'acte en plus de la marge, sous forme d'entretien pharmaceutique ou d'une nouvelle mission dans le cadre de la loi HPST (par exemple pharmacien correspondant pour ces patients sous TSO). (117)

**26-Pensez-vous que votre cursus universitaire vous forme suffisamment sur les TSO (cadre légal/mécanismes d'action/effets indésirables) ?**

A l'échelle nationale :

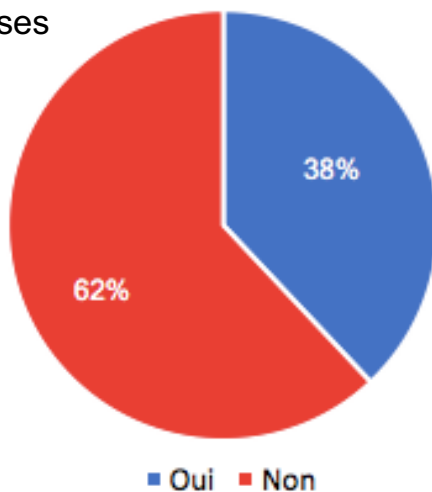
256 réponses



Une grande majorité d'officinaux (pharmaciens et préparateurs) se sentent insuffisamment formés concernant les TSO. Pourtant, une formation plus développée leur permettrait sans doute d'être plus à l'aise avec cette patientèle, de délivrer des conseils adaptés et ainsi assurer une meilleure prise en charge.

Dans les Hauts-de-France :

37 réponses



Le pourcentage d'officinaux dans la région qui sont satisfaits de leur formation universitaire est de 38% contre 24,2% à l'échelle nationale.

Cependant, une majorité se sent encore insuffisamment formée.

Rq : Dans l'étude de 2011 dans les officines de Haute Vienne, 80% des pharmaciens seraient prêts à suivre une formation pour les aider à améliorer leur pratique

professionnelle dans la prise en charge des patients sous MSO. Les 20% restants s'estiment déjà suffisamment formés.

Les thèmes de formation les plus demandés sont en premier lieu les conseils liés à la délivrance de MSO, puis l'addiction en général, la prise en charge d'un patient toxicomane agressif, et enfin des cas pratiques d'ordonnances de MSO. (115)

## **27-Commentaire libre/suggestion ?**

32 personnes ont répondu. Parmi les remarques les plus pertinentes on peut citer :

*« Malheureusement dans mon officine, un seul patient est réellement sous Subutex, les autres le revendent donc pas de possibilité de leur donner de conseils. Autre point, certains de nos patients sous TSO vont chercher leur traitement dans d'autres officines, nomadisme remarqué grâce au DP ! »*

*« Il faudrait selon moi avoir des lieux spécialisés avec médecin addicto, assistante sociale, pharmacien qui délivre le traitement après consultation. Ces centres pourraient être positionnés dans les quartiers qui regroupent cette patientèle, mais peu de moyens sont mis pour les toxicomanes et on préfère qu'un médecin dealer à Grenoble s'occupe d'eux plutôt qu'ils soient répartis chez tous les médecins généralistes car ce sont des patients difficiles qu'il faut prendre le temps d'écouter, d'accompagner, comprendre leur violence et leurs difficultés.*

*Il faut que le pharmacien soit plus intégré dans la prise en charge de ces patients, et la prise en charge initiale avec appel systématique du pharmacien pour discuter de la prise en charge et du suivi, des entretiens pharmaceutiques seraient également nécessaires pour faire le point sur toutes les thérapeutiques, l'observance, le mésusage, la difficulté de suivre le traitement. »*

*« Il faudrait avoir plus de formations pour gérer cette patientèle différente. Même constat pour les patients psychiatriques. »*

*« Les patients toxicomanes devraient être mieux pris en charge d'un point de vue psychologique et réinsertion. Souvent le traitement seul n'est pas efficace, car une fois le patient rentré chez lui et entouré d'autres toxicomanes il replonge facilement ».*

*« Les entretiens pharmaceutiques pourraient être une bonne idée sur le principe de la bonne compréhension et utilisation du traitement pour tous les patients. En revanche, je me vois mal rester seule dans une salle avec une personne pouvant parfois être agressive. Toutefois, en milieu hospitalier, ce genre d'entretien peut être mis en place plus facilement.*

*Concernant les Stéribox, je connais le contenu mais on ne nous a jamais formés à expliquer l'utilisation, ce que je trouve dommage. »*

*« Je pense que la délivrance de ces traitements devrait se faire exclusivement dans les centres spécialisés ce qui permettrait un meilleur suivi et éviterait surtout un grand mésusage.*

*J'ai mis OUI pour la délivrance anticipée ou l'avance des TSO (parce que je travaille dans des pharmacies où les titulaires le font) et je me suis retrouvée obligée de le faire contre mon gré, sinon je suis CONTRE l'avance des TSO.*

*Totalement ouvert à ce type de traitement au début de mon exercice de pharmacien car je considère que tout le monde a le droit à l'erreur, je le deviens un petit peu moins car je me rends compte que pas mal de patients se foutent de nous, et surtout parce que j'ai déjà été menacé de me faire démolir car je ne voulais pas avancer de la méthadone. »*

*« La délivrance de TSO devrait être uniquement journalière ! »*

*« Le plus important est de développer une véritable relation de confiance avec ces patients sous TSO. Le cadre réglementaire une fois expliqué les rend très observants ! »*

*« On devrait apprendre à gérer ce type de patients à la fac »*

*« Concernant la formation, on n'a que très peu de cours à la fac sur les TSO. Il existe seulement une UE toxicomanie en option en 4<sup>ème</sup> année, avec seulement 2 ou 3 heures de cours sur l'héroïne et les TSO. C'est dommage car on y sera tous confrontés un jour ! »*

*« Patientèle à problème, chronophage »*

*« Le suivi par les médecins généralistes est trop souvent laxiste, avec des patients à dose max depuis 5 à 10 ans »*

*« Meilleures expériences patients »*

*« Il faudrait créer des réunions interdisciplinaires entre confrères pharmaciens, prescripteurs, CAARUD, centre anti-douleur et police pour un meilleur encadrement du patient et être au fait des nouvelles drogues de synthèse ».*

*« On achète la tranquillité en vendant de la drogue aux drogués ».*

*« Je suis parfois écoeurée de voir que leur traitement est remboursé par la sécurité sociale alors qu'il sera revendu dans la rue. On n'est plus pharmacien mais dealer en blouse blanche... »*

## D. Conclusion de l'enquête

Au niveau national, 264 officinaux de l'ensemble du pays ont répondu à cette enquête. Ils sont représentés en majorité par des pharmaciens, devant les préparateurs puis les étudiants. Les régions les plus représentées sont d'abord le Grand Est, puis les Hauts-



de-France et enfin l'Auvergne-Rhône-Alpes. Aussi, ces professionnels travaillent dans différents types d'officines, mais la majorité dans des pharmacies de quartier.

Le nombre de patients toxicomanes dans chaque pharmacie est très variable : à peu près 1/3 des officines en ont moins de 5, 1/3 entre 5 et 10, et 1/3 en ont plus de 10.

Si on s'intéresse à chaque type d'officine séparément, on observe que c'est dans les pharmacies de milieu rural que l'on rencontre le moins de patients toxicomanes, et dans celles de centre-ville que l'on en rencontre le plus.

Concernant la patientèle toxicomane, elle apparaît plutôt difficile à gérer pour les pharmaciens. En effet, la majorité d'entre eux ont déjà rencontré des problèmes avec elle, qu'ils soient liés au comportement du patient (vols, agressions verbales et physiques, dégâts matériels) ou d'ordre législatif. Il y a même plus de la moitié des officinaux qui ont déjà été contraints d'avancer un TSO sous la pression de patient toxicomane.

Tout ceci a conduit une minorité de confrères à enfreindre la loi en refusant l'accueil de ces patients.

Concernant le traitement, on peut constater que c'est la molécule buprénorphine (princeps et générique confondus) qui est la plus prescrite devant la Méthadone. On peut sûrement expliquer ceci par le fait qu'elle présente une plus grande sécurité d'emploi par son faible risque d'overdose, et par le fait qu'elle puisse être primo prescrite par l'ensemble des prescripteurs et pas uniquement par des médecins spécialisés en addictologie.

Cependant, si on s'intéresse aux spécialités prises séparément, on peut observer que ce sont la Méthadone et le Subutex qui sont délivrés en majorité. La buprénorphine (générique du Subutex) est largement moins prescrite que son princeps. D'ailleurs, 70% des officinaux ont des patients sous Subutex qui refusent le générique. Les raisons évoquées par ces patients sont, entre autres, une moins bonne efficacité du générique par rapport au Subutex, une mauvaise dissolution, des effets indésirables plus fréquents... Cependant, 41 participants expliquent ce refus du générique par le fait qu'il soit plus difficilement injectable que le Subutex. Aussi, 82% des personnes interrogées soupçonnent au moins une partie de leur patientèle toxicomane de revente illicite et/ou d'injection intraveineuse de Subutex.

Aussi, le Suboxone qui a été mis sur le marché pour éviter ce phénomène de mésusage et d'injection IV, est prescrit de manière seulement exceptionnelle.

En ce qui concerne les prescriptions de TSO, 74% des officinaux trouvent les prescripteurs parfois laxistes, voire la plupart du temps pour 16% (en autorisant systématiquement les délivrances totales et/ou les chevauchements). Si on s'intéresse de plus près aux chevauchements d'ordonnances, on observe que 67% des officinaux y sont souvent confrontés, ce qui veut dire que les patients reçoivent une plus grande quantité de boîtes que ce qu'ils devraient normalement recevoir (ce qui constitue un facteur de risque de revente illicite).

Concernant la formation initiale des officinaux, qu'il s'agisse des pharmaciens ou des préparateurs, une grande majorité (75,8%) s'estime insuffisamment formée concernant les médicaments de substitution aux opiacés (leurs mécanismes d'action, cadre légal, etc...). Une part considérable (38%) ne connaît pas les signes cliniques de sur ou de sous dosage en TSO. Même constat pour les Stéribox, 63% des officinaux ne connaît pas la manière dont il s'utilise.

Une formation initiale plus complète ou la création d'une formation continue sur les TSO permettrait sans doute une meilleure prise en charge des patients, avec une délivrance de conseils hygiéno-diététiques systématique, et une plus grande aisance à reconnaître un patient sur ou sous-dosé. Instaurer des jeux de rôle pharmacien/patient toxicomane permettrait sûrement aux étudiants d'être mieux préparés à gérer des situations compliquées.

Aussi, s'il est vrai que quelques pharmaciens désabusés se sont décrits, au travers de leurs commentaires et selon leurs propres termes, comme des « dealers en blouse blanche » « vendant de la drogue aux drogués » plutôt que comme des professionnels de santé, la majorité d'entre eux expriment une volonté de mieux s'impliquer dans la prise en charge de ces patients. En effet, 64% serait favorable à l'instauration d'entretiens pharmaceutiques.

Enfin, une meilleure collaboration avec les prescripteurs serait appréciée. Certains pharmaciens suggèrent une mise en place de réunions interdisciplinaires entre professionnels de santé (médecin-pharmacien-CAARUD) afin de pouvoir discuter du traitement à venir, de l'observance, des difficultés potentiellement rencontrées et assurer ainsi une prise en charge optimale des patients toxicomanes.

Pour finir, si on compare les résultats obtenus dans l'ensemble de la France à ceux des Hauts-de-France, il semblerait que la région soit globalement représentative du reste du pays.

On peut remarquer quelques différences : le nombre de patients sous TSO semble plus élevé. Aussi, le rapport de délivrance Subutex/générique est beaucoup plus marqué, avec une délivrance très importante du princeps par rapport à la buprénorphine générique.

En ce qui concerne les rapports avec les prescripteurs, il semblerait que les médecins préviennent plus souvent les pharmaciens de l'arrivée d'un nouveau patient toxicomane (42% contre 27% à l'échelle nationale).

Aussi, les officinaux des Hauts-de-France se sentiraient mieux formés que ceux du reste de la France (38% de satisfaits de leur formation universitaire contre 24% à l'échelle nationale). C'est aussi ce qui expliquerait le fait que ces officinaux se sentent plus à l'aise dans la reconnaissance des signes cliniques de sur/sous dosage en TSO (72% sont capables de les reconnaître contre 62% dans l'ensemble de la France).

Les officinaux de la région seraient aussi plus enclins à instaurer des entretiens pharmaceutiques pour les patients toxicomanes.

# CONCLUSION

Si la consommation d'héroïne apparaît marginale dans la population générale, elle est néanmoins encore souvent retrouvée dans des populations en état de précarité et des quartiers dits « sensibles ».

Elle devient responsable chez les usagers d'une dépendance accrue, à la fois physique et psychologique. L'addiction est telle qu'elle empêche le patient toxicomane de mener une vie « normale », la recherche héroïne devenant au centre de son existence.

Sa consommation constitue également un facteur de risque de transmission de maladies infectieuses (VIH, VHB, VHC...), de décès par overdose, et de comorbidités somatiques, psychiques et sociales.

Depuis leur mise sur le marché, les Traitements de Substitution aux Opiacés ont eu un impact clairement positif.

Tout d'abord, ces médicaments remboursés ont permis aux patients toxicomanes de soulager leur état de manque sans avoir recours à l'héroïne, donc de sortir de l'illégalité. Les décès liés aux surdoses d'héroïne ont ainsi nettement diminué. Aussi, la prise orale de ces médicaments ont permis une diminution des risques de transmission de maladies chez les injecteurs.

Plus généralement, ils ont contribué à une amélioration de la prise en charge globale du patient héroïnomane (pathologies associées infectieuses, psychiatriques, et addictives) ainsi qu'à une amélioration des liens sociaux en favorisant la réinsertion.

Néanmoins, on a pu observer des limites à ces traitements : des décès par surdoses (essentiellement de Méthadone) mais surtout une revente de ces médicaments sur le marché noir et une utilisation détournée du Subutex par administration intraveineuse.

Ces constats ont notamment conduit l'Académie de Médecine à tirer la sonnette d'alarme en 2015 en recommandant aux prescripteurs de privilégier les génériques plus difficilement injectables que le Subutex, de généraliser le recours au Suboxone, et de favoriser la Méthadone chez les patients injecteurs. (112)

Aujourd'hui, force est de constater que peu de choses ont changé. L'enquête réalisée dans le cadre de cette thèse sous forme de questionnaire et diffusée à des officinaux à l'échelle nationale a permis d'observer que le Subutex est toujours largement prescrit devant ses génériques. Aussi, 82% des participants à l'enquête soupçonnent au moins une partie de leur patientèle toxicomane de revente illicite et/ou d'injection IV de Subutex. Quant au Suboxone qui a été mis sur le marché pour limiter ce détournement d'usage, sa délivrance demeure exceptionnelle.

Devant ce manque de résultats pour limiter le mésusage, certains pharmaciens ne se retrouvent plus dans leur rôle de professionnels de santé et peuvent avoir l'impression, selon leurs propres termes, « de vendre de la drogue aux drogués ».

Concernant la formation des officinaux, 75% des personnes interrogées estiment que leur formation universitaire est insuffisante au sujet des TSO. Pourtant, une formation initiale et/ou continue plus complète permettrait sûrement une meilleure connaissance de ces médicaments et une prise en charge optimale des patients toxicomanes.

Les recherches sont aujourd'hui ciblées vers un traitement qui pourrait enfin guérir définitivement de l'addiction, sans devoir remplacer une substance psychoactive par une autre.

# BIBLIOGRAPHIE

1 : Brazier, J.L. 5 400 ans d'histoire du pavot. Quatre-Temps, la revue des Amis du Jardin botanique de Montréal. 2013 ; 37(4) : 33-39.

2 : Rapin, A.J. « La divine drogue » : l'art de fumer l'opium et son impact en Occident au tournant des XIXe et XXe siècles. A contrario. 2003 ; 1(2) : 6-31.

3 : Historique de l'héroïne et de l'opium – Narnocoon International – Prévention et Réhabilitation des Drogues  
[http://fr.narconon.org/information-drogues/heroin\\_timeline](http://fr.narconon.org/information-drogues/heroin_timeline)  
(Page consultée le 27 mars 2018)

4 : Groult, J.M. Plantes interdites : une histoire des plantes politiquement incorrectes. 2012, Editions Ulmer, Paris, p88-95.

5 : Botineau, M. Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. 2010, Edition Lavoisier, Paris, p314-328.

6 : Bruneton, J. Plantes toxiques : Végétaux dangereux pour l'homme et les animaux. 2005, Edition Lavoisier, Paris, p429-433.

7 : Perrot, E & Paris, R. Les plantes médicinales. 1974, Edition Presses Universitaires de France, Paris ; p173.

8 : Héroïne/Diacétylmorphine - Analgésique wikibis  
[http://www.analgésique.wikibis.com/heroine.php#cite\\_note-synthese-7](http://www.analgésique.wikibis.com/heroine.php#cite_note-synthese-7)  
(Page consultée en avril 2018)

9 : « Heroin production explained » – vidéo de l'EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) ajoutée en mars 2016  
<https://www.youtube.com/watch?v=6o4zOMNISco>  
(Vidéo consultée en avril 2018)

10 : Peraldi, M.& Terrazoni, L. La catastrophe invisible : histoire sociale de l'héroïne. 2018, Edition Amsterdam, Paris ; p95-100

11 : Synthèse thématique : héroïne et autres opioïdes - Observatoire Français des Drogues et de la Toxicomanie  
<https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/heroine-et-autres-opiaces/#prod>  
(Page consultée en avril 2018)

12 : Produits de coupe – VIGIttox – Centre Anti Poison de Lyon

<http://vigitox.cap-lyon.fr/revues/57/articles/289>

(Page consultée en avril 2018)

13 : Chouvy, P.A & Laniel, L. De la géopolitique des drogues illicites. Hérodote. 2004 ; 112(1) : 7-26

14 : Chouvy, P.A. Géopolitique des drogues illicites en Asie. Hérodote. 2003 ; 109(2) : 163-189

15 : Le Triangle d'or : et si on parlait drogue ? 2018 [guillaume-est-ailleurs.com](http://www.guillaume-est-ailleurs.com)

<http://www.guillaume-est-ailleurs.com/index.php/2018/01/26/le-triangle-dor-et-si-on-parlait-drogue/>

(Page consultée en avril 2018)

16 : Reynaud-Maurupt, C. Les usages de l'héroïne en France chez les consommateurs initiés à partir de 1996, la contribution d'une étude qualitative exploratoire menée en 2002. Psychotropes. 2003 ; 9(2) : 57-77

17 : Héroïne : composition, prix, connaissance des usagers. Analyse publiée en 2014 à partir des résultats de l'enquête nationale SINTES de 2011 – Observatoire Français des Drogues et de la Toxicomanie

<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxelu5.pdf>

(Page consultée en avril 2018)

18 : Le Gléau, Y. Mexique : la guerre de l'opium – Reportage d'Arte.tv – 2017

<https://www.arte.tv/fr/videos/074765-000-A/mexique-la-guerre-de-l-opium/>

(Vidéo consultée en avril 2018)

19 : Comment chasser le dragon avec du papier aluminium - [psychoactif.org](http://www.psychoactif.org)

[https://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Comment chasser le dragon avec du papier aluminium](https://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Comment_chasser_le_dragon_avec_du_papier_aluminium)

(Page consultée en avril 2018)

20 : Chasser le dragon, une alternative de consommation ? [asud.org](http://www.asud.org)

<http://www.asud.org/2010/07/06/chasser-le-dragon-une-alternative-de-consommation/>

(Page consultée en avril 2018)

21 : Drogues : modes de consommation – Conseils Aide et Actions contre la Toxicomanie

[http://www.caat.online.fr/drogues/drogues\\_conso.htm](http://www.caat.online.fr/drogues/drogues_conso.htm)

(Page consultée en avril 2018)

22 : Comment sniffer à moindre risque - [psychoactif.org](http://www.psychoactif.org)

[https://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Comment sniffer à moindre risque#Le waterlining](https://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Comment_sniffer_à_moins_de_risque#Le_waterlining)

(Page consultée en avril 2018)

- 23 : Comment pratiquer le plug à moindre risque - [psychosocial.org](https://www.psychosocial.org/psychowiki/index.php?title=Comment_pratiquer_le_plug_à_moins_risque)  
[https://www.psychosocial.org/psychowiki/index.php?title=Comment\\_pratiquer\\_le\\_plug\\_à\\_moins\\_risque](https://www.psychosocial.org/psychowiki/index.php?title=Comment_pratiquer_le_plug_à_moins_risque)  
(Page consultée en avril 2018)
- 24 : Les risques infectieux liés à l'usage des drogues par voie intraveineuse – Guide à l'usage des professionnels de santé réalisé par le CRPS d'Ile de France et la Direction Générale de la Santé ; 2001  
[http://doc.hubsante.org/doc\\_num.php?explnum\\_id=15777](http://doc.hubsante.org/doc_num.php?explnum_id=15777)  
(Page consultée en avril 2018)
- 25 : Comment faire une injection à moindre risque - [psychosocial.org](https://www.psychosocial.org/psychowiki/index.php?title=Comment_faire_une_injection_à_moins_risque#Les_pr.C3.A9liminaires)  
[https://www.psychosocial.org/psychowiki/index.php?title=Comment\\_faire\\_une\\_injection\\_à\\_moins\\_risque#Les\\_pr.C3.A9liminaires](https://www.psychosocial.org/psychowiki/index.php?title=Comment_faire_une_injection_à_moins_risque#Les_pr.C3.A9liminaires)  
(Page consultée en avril 2018)
- 26 : Le shoot à risque réduit - [asud.org](http://www.asud.org)  
<http://www.asud.org/1992/06/04/le-shoot-a-risque-reduit/>  
(Page consultée en avril 2018)
- 27 : L'héroïne, effets, risque - [asud.org](http://www.asud.org)  
<http://www.asud.org/2009/06/01/lheroine-effets-risques/>  
(Page consultée en mai 2018)
- 28 : Héroïne - [droguesinfoservice.fr](http://www.drogues-info-service.fr) - 2019  
[www.drogues-info-service.fr/content/view/pdf/20292](http://www.drogues-info-service.fr/content/view/pdf/20292)  
(Page consultée en mai 2019)
- 29 : Témoignage d'usager – [forum.ados.fr](http://forum.ados.fr)  
[http://forum.ados.fr/forum-sante/Droque/droque-heroine-aidez-sujet\\_2043\\_1.htm](http://forum.ados.fr/forum-sante/Droque/droque-heroine-aidez-sujet_2043_1.htm)  
(Page consultée en mai 2018)
- 30 : 1ère injection d'héro - [Psychosocial.org](https://www.psychosocial.org)  
<https://www.psychosocial.org/forum/t15757-p1-Premiere-injection-hero.html?from=similar>  
(Page consultée en mai 2018)
- 31 : Léonard, L. & Ben Amar, M. Les psychotropes : pharmacologie et toxicomanie. 2003, Edition Les presses de l'Université de Montréal, Montréal ; p366
- 32 : Lynch, K.L. Mass spectrometry for the Clinical Laboratory. 2017. Elsevier. p109-130
- 33 : Landry, Y & Gies, J.P. Pharmacologie, des cibles à la thérapeutique. 2014, Edition Dunod ; p421 à 423
- 34 : Audet, N ; Richard-Lalonde, M ; Pineyro, G ; Archer-Lahlou, E. Functional selectivity of opioid receptors ligands. *Medicine sciences*, 2010, 26 : 734-739

35 : Maldonado, R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. Annales Pharmaceutiques Françaises, 2010, 68(1) : 3-11

36 : Drogues et cerveau - Opiacés et tranquillisants : du plaisir à la dépendance (vidéo d'ARTE TV) – Ajoutée en 2017

<https://www.youtube.com/watch?v=9LK1WrPKm64>

(Page consultée en mai 2018)

37 : Opiacés et cerveau - D'après la conférence de Brigitte Kieffer, 2014

[http://www.mediachimie.org/sites/default/files/Cerveau\\_p123.pdf](http://www.mediachimie.org/sites/default/files/Cerveau_p123.pdf)

(Page consultée en mai 2018)

38 : Gaveriaux Ruff, C. Récepteurs opioïdes mu/delta et analgésie. Douleurs : évaluation, diagnostic et traitement, 2007, 8 : 28-29

39 : Lutz, P.E. Kieffer, B. The multiple facets of opioid receptor function : implications for addiction. Current Opinion in Neurobiology, 2013, 23(4) : 473-479

40 : Lalanne, L. ; Ayranci, G. ; Kieffer, B. ; Lutz, P.E. The kappa opioid receptor : from addiction to depression, and back. Frontiers in psychiatry, 2014, 5 : 170

41 : Morel, A ; Couteron, J.P ; Fouilland, P. Aide-mémoire Addictologie. 2015, Edition Dunod, p56-57

42 : Kosten, T; George, T. The neurobiology of opioid dependence : implication for treatment. Science and practice perspectives, 2002, 1(1) : 13-20

43 : Marie, N. Mécanismes moléculaires de la tolérance aux opiacés et aux cannabinoïdes. Réanimation, 2009, 18 : 626-632

44 : Nestler, E ; Barrot, M ; Self, D. DeltaFosB : a sustained molecular switch for addiction. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2001, 98(20) : 11042-11046

45 : Luscher, C & Robert, M. NMDA receptor-Dependent Long-Term potentiation and long Term Depression (LPT/LTD). Cold spring harbor perspectives in biology, 2012, 4(6) : 5710

46 : Témoignage manque d'héroïne – Forum Santé, doctissimo.fr

[http://forum.doctissimo.fr/sante/autres-drogues-dependances/manque-heroine-sujet\\_162512\\_1.htm](http://forum.doctissimo.fr/sante/autres-drogues-dependances/manque-heroine-sujet_162512_1.htm)

(Page consultée en juin 2018)

47 : Kempfer, J. Les différentes phases de l'overdose d'héroïne, 2013 – asud.org

<http://www.asud.org/2013/01/23/les-differentes-phases-de-loverdose-dheroine/>

(Page consultée en juillet 2018)



48 : Héroïne et autres opiacés - overdose et surdose  
<http://www.drogbox.fr/03-drog-en-question/07-heroine/06-Surdose-et-overdose/page.php>  
(Page consultée en juillet 2018)

49 : Témoignage d'utilisateur - Forum [psychoactif.org](http://www.psychoactif.org)  
<https://www.psychoactif.org/forum/t16141-p1-Overdose-opiaces-quelles-circonstances.html#divx>  
(Page consultée en juillet 2018)

50 : Spray nasal de naloxone (Nalscue) : actualisation du point d'information de décembre 2016. Point d'information du 28/07/2017- [ansm.fr](http://ansm.sante.fr)  
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Spray-nasal-de-naloxone-Nalscue-actualisation-du-point-d-information-de-decembre-2016-Point-d-information>  
(Page consultée en juillet 2018)

51 : La comorbidité - Consommation de drogues et troubles psychiatriques - Observatoire européen des drogues et des toxicomanies  
[http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_44768\\_FR\\_Dif14FR.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_44768_FR_Dif14FR.pdf)  
(Page consultée en juillet 2018)

52 : Corcobesse, E. Difficulté de la prise en charge des comorbidités psychiatriques chez le patient toxicomane. L'information psychiatrique, 2005, 81(5) : 445-450

53 : Pachabézián, V. Délabrement dentaire et usage de drogues vus par les études scientifiques – Santé, Réduction des Risques, Usage de Drogues  
[http://www.pistes.fr/swaps/54\\_183.htm](http://www.pistes.fr/swaps/54_183.htm)  
(Page consultée en juillet 2018)

54 : Réduire les risques infectieux chez les usagers de drogues par voie intraveineuse – Institut National de prévention et d'éducation pour la santé  
<http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1236.pdf>  
(Page consultée en août 2018)

55 : A.Morel; P.Chappard; J.P.Coutteron. L'aide-mémoire de la réduction des risques en addictologie en 22 fiches. 2012, Edition Dunod

56 : Le stérifilt, nouvel outil de prévention - [ASUD.org](http://www.asud.org)  
<http://www.asud.org/2013/01/24/sterifilt/>  
(Page consultée en août 2018)

57 : Kempfer, J. Les différents filtres pour l'injection - [psychoactif.org](http://www.psychoactif.org) - 2013  
[https://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Les différents filtres pour l%27injection : avantages et inconvénients](https://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Les_diff%C3%A9rents_filtres_pour_l%27injection%3A_avantages_et_inconv%C3%A9nients)  
(Page consultée en août 2018)

58 : Guide de l'addictologie en pharmacie d'officine - Edition Respadd, 2014  
<https://www.federationaddiction.fr/app/uploads/2014/11/Guide-addictologie.pdf>  
(Page consultée en août 2018)

59 : Salle de consommation à moindre risque – Wikipedia.fr  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Salle\\_de\\_consommation\\_à\\_moins\\_risque](https://fr.wikipedia.org/wiki/Salle_de_consommation_à_moins_risque)  
(Page consultée en août 2018)

60 : Les CSAPA et CAARUD – solidarites-usagerspsy.fr  
<https://www.solidarites-usagerspsy.fr/se-soigner/structures-medicales-et-medico-sociales/csapa-et-caarud-pour-les-problemes-addictifs/>  
(Page consultée en août 2018)

61 : Drogues et dommages sociaux - Observatoire français des drogues et de la toxicomanie - 2005  
<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxdsk4.pdf>  
(Page consultée en août 2018)

62 : Tableau de bord des Traitements de Substitution aux Opiacés de 2017 - Observatoire français des drogues et de la toxicomanie  
<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO170127.pdf>

63 : C.Chevalier, A.N'Guyen, I.Nougier, P.Villéger. Addiction avec opiacés : le rôle du pharmacien. Actualités pharmaceutiques, 2015, 54 : 17-21

64 : Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage - [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)  
[https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b275587447c30549b123fe6c29f4c76b.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b275587447c30549b123fe6c29f4c76b.pdf)  
(Page consultée en août 2018)

65 : Forum « Arrêt du Subutex » - Le journal des femmes  
<https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/forum/affich-340135-arret-du-subutex-combien-de-temps-ca-dur>  
(Page consultée en août 2018)

66 : Forum « passage méthadone au subutex » - [psychoactif.org](http://psychoactif.org)  
<https://www.psychoactif.org/forum/t19422-p1-Passage-methadone-subutex.html?from=similard>  
(Page consultée en août 2018)

67 : Témoignage d'usager d'héroïne – Forum.doctissimo.fr  
[http://forum.doctissimo.fr/medicaments/medicaments-grossesse/enceinte-sous-methadone-sujet\\_144630\\_1.htm](http://forum.doctissimo.fr/medicaments/medicaments-grossesse/enceinte-sous-methadone-sujet_144630_1.htm)  
(Page consultée en août 2018)

68 : Conférence de Authier, N - « Douleur et médicaments de substitution aux opiacés »  
<http://www.addictauvergne.fr/addictauvergne/wp-content/uploads/2012/11/Douleur-et-MSO.pdf>

(Page consultée en août 2018)

69 : Poulain, P & Aknine, X - « Prise en charge de la douleur pour des patients recevant un MSO » - Flyer n°60 - [asud.org](http://www.asud.org)  
<http://www.asud.org/2015/07/13/prise-en-charge-de-la-douleur-pour-des-patients-recevant-un-mso/>

(Page consultée en septembre 2018)

70 : Transport des médicaments stupéfiants dans un pays de l'espace Schengen – ANSM.fr – mai 2017  
[http://www.asud.org/wp-content/uploads/2017/10/Pharmacodependance\\_Transport-Personnel-Medicaments-Stupefiants\\_.pdf](http://www.asud.org/wp-content/uploads/2017/10/Pharmacodependance_Transport-Personnel-Medicaments-Stupefiants_.pdf)

(Page consultée en septembre 2019)

71 : Tableau de bord des traitements de substitution aux opiacés, 2018 – Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies  
<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO180206.pdf>

(Page consultée en septembre 2018)

72 : Guide des traitements de substitution aux opiacés en milieu carcéral - [solidarite-sante.gouv.fr](http://solidarite-sante.gouv.fr)  
[https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide des TSO en milieu carceral.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_TSO_en_milieu_carceral.pdf)

(Page consultée en septembre 2018)

73 : Circulaire N°DGS/MC2/2008/79 du 28 février 2008 relative à la mise en place des centres de soin, d'accompagnement et de prévention en addictologie et à la mise en place des schémas régionaux médico-sociaux d'addictologie  
[https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/08\\_79t0.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/08_79t0.pdf)

(Page consultée en septembre 2018)

74 : Visite du CSAPA de Dunkerque en mai 2018

75 : H.Peyriere - « Données d'addictovigilance ; Usage du sulfate de morphine en tant que Traitement de Substitution aux Opiacés » - Commission des stupéfiants et psychotropes - 21 juin 2018

[https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/20bf2a798aae384e64b3dd2ba75bf8c8.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/20bf2a798aae384e64b3dd2ba75bf8c8.pdf)

(Page consultée en septembre 2018)

76 : Médicaments de substitution aux opiacés : rappel des modalités de prescription et de délivrance – Ameli.fr

[https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Rappel\\_concernant\\_les\\_medicaments\\_de\\_substitution\\_aux\\_opiaces.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Rappel_concernant_les_medicaments_de_substitution_aux_opiaces.pdf)

(Page consultée en septembre 2018)

77 : Consommations et mésusages chez les sujets sous médicaments de substitution aux opiacés

<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=17>

78 : Poulain, P ; Michenot, N. Mise au point sur l'utilisation pratique de la méthadone dans le cadre de douleurs en oncologie. Douleurs Evaluation, Diagnostic, Traitement. 2014, 15 : 147

79 : « Tout pour éviter le mésusage des gélules de méthadone » - Le moniteur des pharmacies, n°2726 du 19/04/2008

<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2726/tout-pour-eviter-le-mesusage-des-gelules-de-methadone.html>

(Page consultée en octobre 2018)

80 : RCP Méthadone 1,33mg/ml – Base de données publiques des médicaments

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67255773&typedoc=R>

81 : RCP méthadone – ansm.fr

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0249836.htm>

(Page consultée en octobre 2018)

82 : Modifications du RCP du Subutex – HAS.fr

[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16213\\_SUBUTEX\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT16213.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16213_SUBUTEX_PIS_RI_Avis2_CT16213.pdf)

(Page consultée en octobre 2018)

83 : Article « Modification de la posologie du Subutex » - Le Moniteur des Pharmacies, septembre 2018

<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/180925-subutex-modification-de-la-posologie.html>

(Page consultée en novembre 2018)

84 : Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine à haut dosage - [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)

[https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b275587447c30549b123fe6c29f4c76b.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b275587447c30549b123fe6c29f4c76b.pdf)

(Page consultée en novembre 2018)

85 : RCP du Subutex – ansm.fr

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223085.htm>

(Page consultée en novembre 2018)

86 : Suboxone - Avis du 18 mars 2015 de la Commission de Transparence

[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13675\\_SUBOXONE\\_PIC\\_RI\\_Avis3\\_CT13675.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13675_SUBOXONE_PIC_RI_Avis3_CT13675.pdf)

(Page consultée en novembre 2018)

87 : Petit guide du droit des usagers à l'usage des professionnels - Asud.org  
<http://www.asud.org/wp-content/uploads/2016/03/2016-ODU-PACA-Petit-guide-du-droit-des-usagers-à-lusage-des-professionnels.pdf>  
(Page consultée en novembre 2018)

88 : Non-délivrance des TSO : L'Observatoire des Droits des Usagers tire la sonnette d'alarme - [asud.org](http://www.asud.org)  
<http://www.asud.org/2018/11/03/traitements-de-substitution-aux-opiacés-lodu-tire-la-sonnette-dalarme/>  
(Page consultée en décembre 2018)

89 : Mari, E. « Ces pharmacies qui refusent de servir les ex-toxicomanes » - Le Parisien, 2/11/2018  
<http://www.leparisien.fr/societe/ces-pharmacies-qui-refusent-de-servir-les-ex-toxicomanes-02-11-2018-7933866.php>  
(Page consultée en décembre 2018)

90 : Tableau de bord des traitements de substitution aux opiacés, 2018 – Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies  
<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO180206.pdf>  
(Page consultée en janvier 2019)

91 : Enquête DRAMES de 2016 - [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)  
[https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5dfc3b8f413db7130062b63ca842b298.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5dfc3b8f413db7130062b63ca842b298.pdf)  
(Page consultée en janvier 2019)

92 : Usages de BHD non conformes au cadre médical - De la buprénorphine au Subu : observations récentes du dispositif TREND – Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies - Mai 2017  
[https://bdoc.ofdt.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=24801](https://bdoc.ofdt.fr/doc_num.php?explnum_id=24801)  
(Page consultée en février 2019)

93 : Conférence de B. Kieffer, « Addiction : des mécanismes vers de nouveaux traitements » - 17 mars 2015 à l'Académie des Sciences  
<https://www.youtube.com/watch?v=vWMACXfHygg>  
(Page consultée en février 2019)

94 : La dépendance aux opiacés, Le moniteur des pharmacies - Cahier formation n°3192 du 30/09/17

95 : Journée d'échange partenarial de la Commission des Stupéfiants et des Psychotropes du 21 juin 2018 - « Quelles sont les évolutions attendues dans la prise en charge médicamenteuse des troubles liés à l'usage des opioïdes »  
[https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/013b152fefc4971ab4e436b60ca307b8.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/013b152fefc4971ab4e436b60ca307b8.pdf)

(Page consultée en mars 2019)

96 : Pourchon, F. Histoire de l'héroïne – asud.org

<http://www.asud.org/2013/01/23/histoire-5/>

(Page consultée en avril 2018)

97 : Un Chinois fumant la pipe à opium

<http://ggwzforever.blogspot.com/2014/08/ah-hock-coolie.html>

(Site consulté en mai 2019)

98 : Héroïne Bayer – Wikipedia.fr

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Héroïne>

(Page consultée en mai 2019)

99 : Papaver Somniferum - Flore alpes - Photo N°5 : Lecci - Corse - 22/04/2010

[https://www.floreAlpes.com/fiche\\_papaversomniferum.php?zoomphotod=5&PHPSESSID=00b85e2dfd3b7ff8cc697e63933e2d2b](https://www.floreAlpes.com/fiche_papaversomniferum.php?zoomphotod=5&PHPSESSID=00b85e2dfd3b7ff8cc697e63933e2d2b)

(Page consultée en mai 2018)

100 : Black tar – Wikipedia.fr

[https://en.wikipedia.org/wiki/Black\\_tar\\_heroin](https://en.wikipedia.org/wiki/Black_tar_heroin)

(Page consultée en mai 2018)

101 : El Adnani, A. Drogue. Bientôt un vaccin contre la dépendance à l'héroïne. 2017

<https://www.h24info.ma/monde/drogue-bientot-vaccin-contre-dependance-a-lheroine/>

(Page consultée en mai 2019)

102 : Beneytou, A. Sarlat : Alcool, violence, drogue, le cocktail mène à la prison. Sudouest.fr, 2013 – Photo de Lartigue, S.

<https://www.sudouest.fr/2013/08/27/alcool-violence-drogue-le-cocktail-amene-en-prison-1151661-1980.php>

(Page consultée en juin 2018)

103 : Métabolisme de l'héroïne

<http://c.21-bal.com/pravo/9007/index.html?page=5>

(Page consultée en juin 2018)

104 : Les récepteurs à endomorphines

<http://goutezauplaisir.blogspot.com/p/les-recepteurs-endomorphines.html>

(Page consultée en mai 2019)

105 : Carlezon, W ; Krystal, A. "Kappa-Opioid Antagonists for Psychiatric Disorders: From Bench to Clinical Trials." Depression and anxiety. 2016, 33(10) : 895-906

106 : Vikram R.Rao & Steven Fickbeiner. NMDA and AMPA receptors : old channels, new tricks. TRENDS in neurosciences. 2007, 30 : 288

107 : Réduction des risques – Cedragir Addictions

<https://www.cedragir.fr/page-31-0-0.html>

(Page consultée en juillet 2018)

108 : Kit Strawbag version C – Laboratoire Terpan, la boutique

<http://shop.terpan.fr/fr/prevention-sensibilisation/43-strawbag-version-b.html>

(Page consultée en juillet 2018)

109 : Yolande Gauthier – Méthadone en gélules : prescription possible pour 28 jours – Le moniteur des Pharmacies – 2014

110 : Commencer un traitement par Méthadone – Psychoactif.org

[https://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Commencer un traitement de méthadone](https://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Commencer_un_traitement_de_méthadone)

(Page consultée en août 2018)

111 : Subutex – Psychoactif.org

[https://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Fichier:Buprenorphine boîte.JPG](https://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Fichier:Buprenorphine_boite.JPG)

(Page consultée en août 2018)

112 : Collin, A.H. Buprénorphine : les recommandations de l'Académie nationale de médecine contre le détournement – Le Moniteur des Pharmacies – Juillet 2015

<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/150702-buprenorphine-les-recos-de-l-academie-nationale-de-medecine-contre-le-detournement.html>

(Page consultée en août 2018)

113 : Suboxone, un traitement substitutif aux opiacés paré contre le détournement – Le Moniteur des Pharmacies – Janvier 2012

<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/suboxone-un-traitement-substitutif-aux-opiaces-pare-contre-les-detournements.html>

(Page consultée en août 2018)

114 : Stover, MW ; Davis, JW. Opioids in pregnancy and neonatal abstinence syndrome. Semin Perinatol. 2015 ; 39(7) : 561-565

115 : Viallefont, P. Délivrance de la Buprénorphine à Haut Dosage et de la Méthadone à l'officine. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2011, 170p

116 : Saby, AM. Quels sont les freins et les limites de la dispensation du traitement de substitution aux opiacés dans les pharmacies d'officine ? Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Grenoble, 2014, 197p.

117 : Tressens, G. De l'héroïne aux traitements de substitution aux opiacés. Etude officinale en Limousin. Perspectives. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Limoges, 2013, 131p.



# ANNEXES

## Annexe 1 : Questionnaire diffusé sur Facebook à l'attention des officinaux

---

### Enquête sur la prise en charge des patients toxicomanes à l'officine

Dans le cadre de ma thèse "L'addiction à l'héroïne et sa prise en charge", ce questionnaire a pour objectif d'analyser la délivrance des Traitements de Substitution aux Opiacés et d'étudier le rapport qu'ont les officinaux avec les patients toxicomanes.

**Vous êtes**

- Pharmacien
- Préparateur
- Etudiant

**Dans quelle région se situe votre officine ?**

Sélectionner ▼

**Il s'agit d'une officine**

- De quartier
- De centre ville
- De centre commercial
- En milieu rural

**Combien de patients sous TSO avez-vous ?**

- <5
- 5 à 10
- >10

**La majorité est sous**

- Méthadone
- Subutex
- Buprénorphine
- Suboxone

**Le médecin vous prévient-il systématiquement quand il vous envoie un nouveau patient toxicomane ?**

- Oui
- Non

**Avez-vous déjà refusé l'accueil d'un nouveau patient toxicomane ?**

- Oui
- Non

**Si oui, pour quelle(s) raison(s) ?**

Votre réponse

---

**Avez-vous déjà rencontré des problèmes avec cette patientèle ?**

Oui

Non

**Si oui, de quel type ?**

Vol

Agression verbale

Agression physique

Autre : \_\_\_\_\_

**Avez-vous déjà avancé ou délivré plus tôt que prévu un TSO sous la pression d'un patient toxicomane ?**

Oui après accord du médecin

Non

**Soupçonnez-vous votre patientèle toxicomane de mésusage (revente illicite/injection IV de Subutex) ?**

Non

Pour certains

Pour la plupart ou la totalité

**Considérez-vous que les Stéribox encouragent la toxicomanie ?**

Oui

Non

**Êtes-vous capable de faire une démonstration du Stéribox si on vous le demande ?**

Oui

Non

**Trouvez-vous certains prescripteurs laxistes concernant la prescription de TSO (délivrance totale ou chevauchement systématiques ; ordonnances non sécurisées ou non conformes) ?**

Jamais

Parfois

La plupart du temps

**Avez-vous déjà été confronté(e) à des vols/falsifications d'ordonnance ?**

Oui

Non

**Êtes-vous souvent confronté(e) à des chevauchements ?**

Oui

Non

**Êtes-vous souvent confronté(e) à des patients nomades ?**

Oui

Non

**Avez-vous des patients sous Subutex refusant le générique ?**

Oui

Non

Si oui, pour quelle(s) raison(s) ?

Votre réponse

---

Pensez-vous que le Subutex devrait faire partie du régime des stupéfiants, au même titre que la méthadone ?

- Non
- Oui

Donnez-vous des conseils hygiéno-diététiques à chaque patient toxicomane ?

- Oui
- Non
- À la plupart

Êtes-vous capable d'expliquer à votre patientèle les signes cliniques de sur/sous-dosage de TSO ?

- Oui
- Non

Selon vous, les patients toxicomanes devraient-ils pouvoir bénéficier d'entretiens pharmaceutiques, au même titre que ceux sous AVK ?

- Oui
- Non

**Si non, pour quelle(s) raison(s) ?**

Manque de temps

Manque de rentabilité

Manque de formation nécessaire

Autre : \_\_\_\_\_

**Pensez-vous que votre cursus universitaire vous forme suffisamment sur les TSO (cadre légal/mécanismes d'action/El...)?**

Oui

Non

**Commentaire libre/Suggestion ?**

Votre réponse \_\_\_\_\_



REÇU le 05 JUIN 2019

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : CONARD Justine INE : 0303054840X

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 09 07 2019 à 18 h. 15 Amphithéâtre ou salle : Pauling

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

conard

Avis du directeur de thèse

Nom : GRESSIER

Prénom : Bernard

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Professeur B. GRESSIER  
Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier

Date : 03/06/2019

Signature:

Avis du président du jury

Nom : BELARBI

Prénom : Karim

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 03/06/2019

Signature:

Décision du Doyen

- Favorable
- Défavorable

Le Doyen B. Décaudin  
B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
Année Universitaire 2018/2019

**Nom** : CONARD  
**Prénom** : Justine

**Titre de la thèse** : L'addiction à l'héroïne et sa prise en charge

**Mots-clés** : héroïne ; dépendance et tolérance à l'héroïne ; overdose ; politique de réduction des risques ; Stéribox ; traitements de substitution aux opiacés ; Subutex ; Méthadone ; Suboxone ; mésusage des TSO ; enquête officinale sur les TSO

---

**Résumé** : Si l'héroïne apparaît de manière marginale dans les statistiques en population générale, elle est néanmoins encore largement consommée dans des quartiers sensibles ou encore parmi des populations en état de précarité. On compte aujourd'hui près de 160 000 héroïnomanes en France.

Elle devient responsable chez les consommateurs d'une dépendance physique et psychologique accrue, ainsi que de nombreuses comorbidités somatiques, psychiques et sociales.

La mise sur le marché des traitements de substitution aux opiacés depuis les années 90 (Méthadone, Subutex et Suboxone) ont permis de soulager l'état de manque des toxicomanes tout en les sortant de l'illégalité et en leur assurant un accès aux soins global. Cependant, cette solution montre ses limites : overdoses de TSO, revente sur le marché noir et surtout un mésusage du Subutex par administration intraveineuse.

Une enquête a été réalisée dans le cadre de cette thèse sous forme de questionnaire et a été diffusée sur internet à l'attention des officinaux à l'échelle nationale. Elle a permis de décrypter les délivrances de TSO en officine et d'analyser les rapports avec les patients toxicomanes au quotidien.

---

**Membres du jury** :

**Président** : Docteur Karim BELARBI

Maître de Conférences en Pharmacologie – Faculté de Pharmacie – Université de Lille

**Assesseur(s)** : Professeur Bernard GRESSIER

Professeur de Pharmacologie (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille

Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

**Membre(s) extérieur(s)** : Docteur Emilie DELEDEUILLE

Docteur en Pharmacie – Pharmacien assistante – Pharmacie Vanwelden de Mouchin