

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

Soutenue publiquement le lundi 26 octobre 2020

Par MENG Alice

**POINT SUR L'UTILISATION
DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES**

Membres du jury :

Président, directeur, conseiller de thèse : Pr. Delphine ALLORGE, PU-PH, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Dr Nicolas KAMBIA, MCU, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Dr Louise CARTON, PHU, Faculté de Médecine

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

Soutenue publiquement le lundi 26 octobre 2020

Par MENG Alice

**POINT SUR L'UTILISATION
DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES**

Membres du jury :

Président, directeur, conseiller de thèse : Pr. Delphine ALLORGE, PU-PH, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Dr Nicolas KAMBIA, MCU, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Dr Louise CARTON, PHU, Faculté de Médecine



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 :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
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 aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire

Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHARAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie

M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique

Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique

M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurie	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

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

En toute honnêteté, cette thèse a mis très longtemps avant de voir le jour et je devrai remercier énormément de personnes pour m'avoir soutenue tout au long de ce travail.

Tout d'abord, j'aimerais remercier du fond du coeur le Professeur Delphine Allorge. Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse, et vous avez été plus que bienveillante.

Je tiens également à remercier le Docteur Nicolas Kambia, ainsi que le Docteur Louise Carton. Merci d'avoir accepté de faire partie du jury, et un grand merci pour votre réactivité.

A mes parents, vous représentez énormément pour moi. Je suis extrêmement fière de vous, je vous aime tellement. Je sais que vos vies n'ont pas été faciles, mais vous avez tout fait pour que nous, vos enfants, ne manquons de rien. Avec tous les aléas de la vie, vous arrivez à garder le sourire, et je tenais à vous dire que je serai toujours là pour vous.

A mes beaux-parents, les meilleurs que l'on puisse avoir ! Merci de m'avoir acceptée si facilement dans la famille. Vous savez déjà ce que je pense de vous. Vous aussi vous avez traversé des moments difficiles et pourtant vous respirez la joie de vivre. N'oubliez pas de vous reposer. J'espère un jour qu'Alex sera aussi bon cuisinier que belle-maman, il faudra lui apprendre vos recettes.

Alex TAN, *my love*, tu ne pourras malheureusement pas être présent pour ce grand jour, un océan nous sépare. J'ai hâte que nous puissions à nouveau être réunis physiquement. Tu me manques horriblement, tu ne sais pas à quel point. Sache que cette thèse, je te la dédie. Je t'aime plus que tout.

Hélène, ma soeur adorée. Je sais que tu l'attendais toi aussi cette thèse ! Merci d'avoir toujours été là, de toujours me faire de bons petits plats et merci d'avoir apporté Yin dans nos vies. Etre la marraine de ce petit cochon est un honneur. Kevin, mon beau-frère, je te remercie également de m'apporter le sourire.

Estelle, Alex, Eric, les enfants, et toute l'équipe de la Pharmacie Kuoch...Merci à tous !

ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION	17
I. OPIACES ET OPIOIDES	19
A. SUBSTANCES OPIACEES ET OPIOIDES	19
1. DEFINITION	19
2. MODE D’ACTION	20
3. EFFETS INDESIRABLES	22
4. EFFETS TOXIQUES	22
B. SUBSTANCES ILLICITES, L’HEROINE EN EXEMPLE	23
1. DEFINITION	23
a. DROGUE	23
b. DEPENDANCE	24
2. HISTOIRE	25
3. MODE D’ACTION	26
4. DEPENDANCE ET TOLERANCE	26
5. DYNAMIQUE ET CHIFFRE DU MARCHE	28
6. EFFETS NEFASTES	29
a. EFFETS DE L’USAGE CHRONIQUE	29
b. OVERDOSE	30
c. CONSEQUENCES SOCIALES ET SOCIETALES	31
C. MEDICAMENTS OPIACES/OPIOIDES	32
1. INDICATIONS	32
a. OPIACES/OPIOIDES ANTALGIQUES	32
b. OPIACES/OPIOIDES ANTITUSSIFS	34
c. MEDICAMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES (MSO)	34
2. REGLES DE PRESCRIPTION	35
II. TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES	37
A. GENERALITES	37
1. HISTORIQUE	37
2. PREVENTION ET REDUCTION DES RISQUES	38
a. TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES	38
b. STERIBOX 2®	38
c. SALLES DE CONSOMMATION A MOINDRES RISQUES	39
3. POPULATION RECEVANT UN TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACES	40
B. TSO DISPONIBLES EN FRANCE	41
1. LA METHADONE	41

2.	LA BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE (BHD)	43
3.	LA BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE/NALOXONE (BHD/NLX).....	45
4.	OROBUPRE®	47
C.	REGLES DE PRESCRIPTION	48
III.	POINT SUR L'UTILISATION DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES	50
A.	DONNEES SUR LES PRESCRIPTIONS.....	50
1.	GENERALITES	50
2.	METHADONE	51
3.	BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE.....	52
B.	USAGES DES TSO NON CONFORMES AU CADRE MEDICAL	53
1.	DETOURNEMENT DES TSO	53
2.	TRAFIC	54
3.	MESUSAGE.....	55
C.	EVOLUTION DES DECES LIES AUX OPIACES/OPIOIDES	57
1.	HEROINE	57
2.	DECES DUS AUX MSO	58
D.	SUBOXONE®	59
1.	UTILITE DU SUBOXONE®	59
2.	UNE STIGMATISATION DES PATIENTS	59
3.	USAGE NON CONFORME.....	60
a.	OPPIDUM.....	60
b.	TEMOIGNAGES	60
E.	OROBUPRE®	62
1.	TEMOIGNAGES	62
2.	MESUSAGE.....	62
IV.	MESURES EN COURS ET A VENIR.....	63
A.	PLAN GOUVERNEMENTAL 2018-2022.....	63
B.	OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES MEDICAMENTS ANTALGIQUES.....	64
C.	LES ATTENTES	65
1.	PRIMO-PRESCRIPTION DE LA METHADONE EN VILLE	65
2.	ACCES FACILITE A LA NALOXONE	65
3.	NOUVELLES SPECIALITES	66
	CONCLUSION	68
	BIBLIOGRAPHIE	70

ABREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales

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

BHD : Buprénorphine Haut Dosage

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

CMU-C : Couverture Maladie Universelle Complémentaire

CNAM : Caisse National d'Assurance Maladie

CSAPA : Centres de Soin, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CSP : Code de la Santé Publique

DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances

DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux

EGBS : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires Simplifié

FDA : Food and Drug Administration

IASP : International Association for the Study of Pain

INPS : Institut National de Police Scientifique

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

IV : Intraveineuse

MILD&CA : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives

MSO : Médicaments de Substitution aux Opiacés

NLX : Naloxone

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

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

SINTES : Système d'Identification National des Toxiques et Substances

SNC : Système Nerveux Central

STUPS : Système de Traitement Uniformisé des Produits Stupéfiants

TSO : Traitements de Substitution aux Opiacés

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VO : Voie Orale

INTRODUCTION

Le 12 juillet 2017, la ministre des Solidarités et de la Santé, Mme Agnès Buzyn, signe un arrêté à effet immédiat : les médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine, de la noscapine ou l'un de leurs sels, sont désormais inscrits sur la liste des médicaments disponibles uniquement sur ordonnance, quelle que soit la quantité de principe actif [1].

L'arrêté pris en urgence fait suite aux signalements de plusieurs cas d'abus et de mésusage de médicaments antitussifs opiacés, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes. Ces médicaments sont en effet utilisés dans des cocktails connus sous le nom de « Purple Drank » à des fins « récréatives » ou de « défonce ».

Les demandes récurrentes de délivrance de CODOLIPRANE[®], de NEOCODION[®]...ont été monnaie courante pendant de nombreuses années, mais ne touchaient pas spécifiquement les jeunes. Ces médicaments contenant 20 mg ou moins de codéine étaient exonérés à la réglementation des substances vénéneuses, c'est-à-dire délivrables sans prescription, jusqu'au 12 juillet 2017. Ils sont aussi détournés en substitution de drogues illicites telles que l'héroïne afin de prévenir les effets du sevrage.

En France, il existe deux molécules utilisées dans le traitement substitutif aux opiacés (TSO) : la méthadone (METHADONE[®]) et la buprénorphine haut dosage (BHD : SUBUTEX[®], SUBOXONE[®], OROBUPRE[®]).

Les prescriptions se font majoritairement en médecine de ville.

D'après le tableau de bord TSO 2019 de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), l'estimation globale du nombre de personnes ayant eu une prescription de médicaments substitutifs aux opiacés (MSO) est d'environ 180 000 personnes entre 2011 et 2017 [2].

Le SUBUTEX[®] et ses génériques sont prescrits à hauteur de 61 % des patients. La METHADONE[®] concerne 38 % des patients.

La BHD est prescrit majoritairement pour deux raisons.

D'une part, elle présente moins de risque d'entraîner des effets toxiques que la méthadone, son effet antagoniste partiel sur les récepteurs opioïdes limitant la dépression du système respiratoire par effet plafond.

D'autre part, la prescription initiale peut être faite par tous les médecins, y compris généralistes, ce qui la rend plus accessible.

Ces TSO ont été vite détournés dans un marché parallèle. La pénurie d'héroïne observée au début des années 2010 a accentué ce phénomène [3]. La méthadone et surtout la BHD plus accessible sont devenues à la fois drogue et médicament.

Il a donc fallu réagir face au détournement de ces médicaments.

Le SUBOXONE[®], médicament associant de la BHD et de la naloxone (NLX), un antagoniste opiacé, a été mis sur le marché français en 2012.

Cette spécialité a été mise sur le marché afin de dissuader le mésusage par voie intraveineuse. En effet, la NLX étant un antagoniste des récepteurs aux opiacés, son injection induit un syndrome de sevrage, tandis que pris par voie sublinguale ou orale, la NLX est dégradée.

Dans certains pays comme les Etats-Unis, le SUBOXONE[®] est prescrit majoritairement par rapport au SUBUTEX[®]. A la différence de la France, ces deux médicaments ont été introduits simultanément sur le marché américain.

En France, le SUBOXONE[®] représente une part minoritaire dans les TSO. Il constituait seulement 5% du remboursement des TSO en 2017 [2].

Quel est donc l'état actuel des traitements de substitution aux opiacés, notamment la place actuelle du SUBOXONE[®] dans le traitement de la pharmacodépendance aux opiacés ?

I. OPIACES ET OPIOIDES

A. SUBSTANCES OPIACEES ET OPIOIDES

1. DEFINITION

Les opiacés sont des substances dérivées de l'opium, un produit sédatif d'origine naturelle qui provient de la culture du pavot à opium ou *Papaver somniferum* (Figure 1).



Figure 1 : Illustration du pavot somnifère par Walter Hood Fitch. *British Flora* (1924).

L'opium est le latex exsudé par le pavot somnifère.

On distingue les molécules présentes naturellement dans l'opium comme la morphine, la codéine, la thébaïne, la papavéraldine, la papavérine...de celles obtenues par héli-synthèse à partir des précédentes : l'héroïne, l'hydromorphone, l'oxymorphone, l'hydrocodone, l'oxycodone...

Le terme opiacé est réservé aux dérivés naturels de la plante.

Un opioïde est une substance de synthèse, d'héli-synthèse ou naturelle ayant des effets similaires à ceux de l'opium, apparenté ou non chimiquement aux opiacés.

Par exemple, la méthadone, entièrement synthétique, est un opioïde et ne devrait pas être qualifiée d'opiacé.

Il s'agit en fait d'une substance morphinomimétique, une substance chimique exerçant un effet physiologique semblable à celui de la morphine.

2. MODE D'ACTION

Les substances opiacées et opioïdes sont des psychotropes. Elles miment les effets des peptides opioïdes endogènes ou endomorphines que sont les enképhalines, les endorphines et les dynorphines.

Les substances opiacées/opioïdes se fixent de manière réversible et spécifique à des récepteurs membranaires du système nerveux.

Ces récepteurs sont différenciés en trois classes : μ , δ et κ (Tableau 1). Ils sont particulièrement nombreux dans les voies neuronales qui véhiculent les stimulations douloureuses et dans les régions limbiques qui contrôlent les émotions.

En mimant les effets des endorphines et des enképhalines sur ces récepteurs aux opiacés, les substances opiacées/opioïdes augmentent le seuil de perception de la douleur.

Bien que ces trois récepteurs soient médiateurs de l'analgésie, le récepteur μ est celui qui prédomine pour cet effet.

Les opiacés exercent leur effet antalgique central en inhibant la transmission nociceptive, en accroissant les contrôles inhibiteurs descendants et en bloquant les contrôles facilitateurs descendants.

Tableau 1 : Effets pharmacologiques des récepteurs aux opiacés.

	Récepteurs	Effets pharmacologiques
μ	μ_1	Analgésie supraspinale+++, analgésie périphérique
	μ_2	Analgésie spinale, myosis, dépression respiratoire, euphorie, dépendance physique, diminution de la motilité gastrique
δ	δ	Analgésie spinale
κ	κ_1	Analgésie spinale, myosis
	κ_2	Dysphorie, désorientation, dépersonnalisation
	κ_3	Analgésie supraspinale

L'agonisme des récepteurs μ et δ entraîne une action euphorisante et une dépendance physique, tandis que celui des récepteurs κ entraîne des troubles de l'humeur (dépression).

Les récepteurs μ sont aussi exprimés au niveau intestinal et sont responsables d'une diminution de la motricité intestinale.

Chaque opiacé/opioïde a une affinité particulière vis-à-vis de ces récepteurs. En fonction des affinités pour ces récepteurs, les substances opiacées/opioïdes sont classées (Tableau 2) selon différents types :

- les **agonistes complets ou purs** qui stimulent les trois types de récepteurs ;
- les **agonistes partiels** lorsque les effets sont plus modérés que ceux des agonistes complets ;
- les **agonistes antagonistes** qui stimulent un récepteur et inhibent un autre ;
- les **antagonistes** qui bloquent les trois types de récepteurs.

Tableau 2 : Classification des opiacés/opioïdes en fonction du profil d'affinité pour les récepteurs aux opiacés d'après Somogyi 2007 [4].

	Opiacés/opioïdes
Agonistes complets	-Morphine -Fentanyl -Méthadone
Agonistes partiels	-Codéine -Pentazocine
Agonistes antagonistes	-Buprénorphine (agoniste partiel des récepteurs μ et antagoniste des récepteurs κ) -Nalorphine
Antagonistes	-Naloxone -Naltrexone

L'activité agoniste partielle de la buprénorphine lui confère un index thérapeutique élevé en limitant ses effets dépresseurs, notamment sur les fonctions cardio-respiratoires. Son antagonisme aux récepteurs κ engendre un état de manque lorsqu'elle est associée à un autre opiacé.

3. EFFETS INDESIRABLES

Il existe plusieurs effets indésirables liés aux opiacés. Ces effets sont communs, mais plus ou moins intenses en fonction du profil d'affinité pour les récepteurs aux opiacés. De même, la relation dose-efficacité-tolérance est très variable d'un individu à l'autre.

Les nausées et les vomissements sont fréquents, mais ne sont pas propres à ces molécules.

La sédation est un effet souvent recherché par les utilisateurs d'opiacés, bien qu'elle ne peut être maîtrisée et, par conséquent, peut poser des problèmes dans la vie de tous les jours, surtout lorsque celle-ci s'accompagne de somnolence. Elle apparaît en générale dès les premières prises, puis s'estompe au fil du temps.

La constipation est un effet indésirable très fréquent. Elle est à la fois extrêmement désagréable, mais aussi dangereuse (risque d'occlusion intestinale). Elle nécessite souvent une prise en charge, notamment médicamenteuse.

La vasodilatation peut provoquer des hypotensions orthostatiques.

L'inhibition de la toux peut poser problème en exposant au risque d'encombrement bronchique.

La prise en continue d'opiacés/opioïdes entraîne une tolérance, ainsi qu'une dépendance physique à ces substances.

4. EFFETS TOXIQUES

Un surdosage de substances opiacées/opioïdes peut se manifester par des effets psychodysléptiques tels que des troubles visuels, de la confusion, des cauchemars, des hallucinations, mais aussi des difficultés à respirer. Ils peuvent être majorés par la prise d'autres psychotropes, notamment des dépresseurs centraux.

Une overdose d'opioïdes peut être identifiée par l'association de 3 symptômes constituant un toxidrome caractéristique, désigné comme « la triade de l'overdose aux opioïdes » : la contraction des pupilles ou myosis serré dit punctiforme, les troubles de la conscience pouvant aller jusqu'à un coma calme et profond, et la dépression respiratoire.

La dépression du centre respiratoire est dose-dépendante et potentiellement létale.

B. SUBSTANCES ILLICITES, L'HEROINE EN EXEMPLE

1. DEFINITION

a. DROGUE

Une « drogue » est une substance psychotrope ou psychoactive qui perturbe le fonctionnement du système nerveux central (sensations, perceptions, humeurs, sentiments, motricité) ou qui modifie l'état de conscience [5].

Le terme « drogue » désigne à la fois :

- les **drogues illicites** comme l'héroïne, la cocaïne...
- les **drogues licites** comme la nicotine, l'éthanol ou les médicaments.

Il existe différentes classifications des substances psychoactives.

La classification de Pelicier et Thuillier (1991) classe les drogues en fonction de leurs effets sur le système nerveux central (SNC) (Tableau 3) :

- les **dépresseurs** ralentissent certaines fonctions ou sensations ;
- les **stimulants** augmentent les sensations et certaines fonctions organiques comme le rythme cardiaque ;
- les **hallucinogènes ou perturbateurs** modifient les perceptions visuelles, auditives et corporelles.

Tableau 3 : Classification de Pelicier et Thuillier et exemple de psychotropes.

	Drogues
Dépresseurs	Alcool, hypnotiques (barbituriques), tranquillisants (benzodiazépines), neuroleptiques, analgésiques (opiacés, morphine, héroïne, produits de synthèse)
Stimulants	Mineurs (café, nicotine), majeurs (amphétamines, cocaïne), stimulants de l'humeur ou antidépresseurs
Hallucinogènes ou perturbateurs	Chanvre indien, solvants (éther, colles), hallucinogènes (LSD, mescaline)

Les drogues opiacées (opium, héroïne, morphine...) agissent en tant que dépresseurs du système nerveux central.

b. DEPENDANCE

Il existe plusieurs classifications pour établir un diagnostic de dépendance, telles que le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) de l'Association américaine de Psychiatrie et la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé (CIM-10) de l'Organisation Mondiale de la Santé [6].

Le DSM-5 établit 11 critères :

- le besoin impérieux et irrésistible de consommer la substance ou de jouer (« craving ») ;
- la perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance ou au jeu ;
- l'énorme temps consacré à la recherche de substances ou au jeu ;
- l'augmentation de la tolérance au produit addictif ;
- la présence d'un syndrome de sevrage, c'est-à-dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation ou du jeu ;
- l'incapacité de remplir des obligations importantes ;
- l'usage même lorsqu'il y a un risque physique ;
- les problèmes personnels ou sociaux ;
- le désir ou efforts persistants pour diminuer les doses ou l'activité ;
- les activités réduites au profit de la consommation ou du jeu ;
- la poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques.

Lorsque 2 à 3 critères sont présents, l'addiction est dite faible. Entre 4 et 5 critères, l'addiction est dite modérée. La présence de plus de 6 critères établit un diagnostic d'addiction sévère.

Depuis 2013, le DSM 5 regroupe la dépendance et l'abus sous l'appellation de «troubles liés à une substance».

2. HISTOIRE

L'héroïne (*diacétylmorphine*) (Figure 2) est un opiacé semi-synthétique obtenu par acétylation de la morphine. Elle a été découverte en 1874 par C.R.A Wright. En 1898, elle est de nouveau synthétisée par H. Dreser, un chimiste allemand de la firme BAYER. Il préconise d'employer ses propriétés apaisantes contre la douleur et la toux [7].

Il s'agit d'une substance qui, à la base de son histoire, était vendue en pharmacie en tant qu'antitussif, notamment chez les tuberculeux. Elle fut présentée comme ne donnant pas d'accoutumance, et pouvait être utilisée comme traitement des addictions à la morphine.

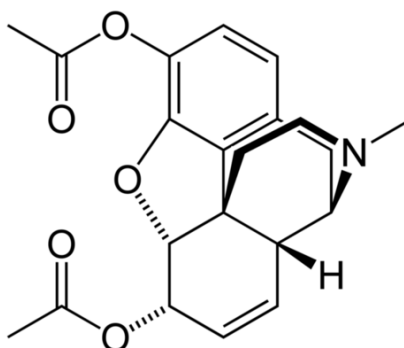


Figure 2 : Structure chimique de la molécule d'héroïne.

Les dangers de son utilisation sont vite apparus. L'héroïne est en effet autant, voire plus, addictive que la morphine. Elle fut inscrite sur les premières listes de substances toxicomanogènes soumises à contrôle, aussi bien en droit international (1912) qu'en droit français (1916).

La Convention Unique sur les Stupéfiants de 1961 fait figurer l'héroïne dans la liste I des stupéfiants et dans la liste IV des stupéfiants ne présentant pas d'avantages thérapeutiques.

L'héroïne est l'opioïde le plus recherché en tant que drogue car elle a un effet rapide et très puissant.

Elle se présente en général sous la forme de poudre brune, plus rarement blanche. Sa composition est très variable. Elle peut en effet être coupée ou adultérée avec d'autres produits comme la caféine, le paracétamol...

3. MODE D'ACTION

L'activité analgésique de l'héroïne est deux fois plus importante que celle de la morphine. L'héroïne possède une action psychotrope puissante et une injection intraveineuse induit des effets euphorisants importants.

L'héroïne franchit la barrière hémato-encéphalique facilement.

Dans le cerveau, elle est désacétylée en 6-monoacétylmorphine (6-MAM) qui est un métabolite actif, puis en morphine qui se lie aux récepteurs opiacés de type μ .

La voie dopaminergique est stimulée. Le sujet ressent alors des effets euphorisants, analgésiques et anxiolytiques.

La demi-vie de l'héroïne est très courte (3-10 minutes).

Les effets de l'héroïne sont décrits en 3 étapes :

- le **flash** : il arrive au moment où l'héroïne arrive au cerveau. Une sensation soudaine et irradiante de chaleur se produit de façon très rapide et brève ;
- le **plateau** : la sensation de bien-être, de chaleur et de relaxation profonde peut durer 3-4 heures. Les angoisses sont calmées.
- la **descente** : les effets de l'héroïne diminuent progressivement et la somnolence s'installe pendant plusieurs heures. Les fonctions cérébrales, cardiaques et respiratoires sont diminuées. Un état de fatigue et de déprime peut s'installer.

4. DEPENDANCE ET TOLERANCE

Dès la première consommation, il s'installe une dépendance qui se renforce après chaque dose avec une tolérance au produit, c'est-à-dire qu'il faudra une dose plus importante du produit pour atteindre les mêmes effets ressentis lors des premières prises.

En effet, les récepteurs μ se lient normalement à des neuropeptides morphiniques endogènes, comme les β -endorphines, les Leu-enképhalines, les Met-enképhalines. Ces substances sont secrétées lors d'activités physiques intenses, d'une excitation ou d'une douleur.

L'utilisation répétée de l'héroïne, agoniste opiacé puissant, induit une diminution du nombre des récepteurs aux opiacés (*down-regulation*), empêchant ainsi une stimulation excessive du neurone qui risquerait d'épuiser ses capacités de réponses aux stimulations.

La synthèse des peptides morphiniques endogènes est par ailleurs diminuée, il y a une carence en endorphines.

Si l'héroïne n'est plus administrée, le sujet ressentira les effets du manque, connus sous le terme de syndrome de manque ou syndrome de sevrage : douleurs, anxiété, spasmes musculaires, insomnies...

Il s'agit à la fois de douleurs physiques et psychologiques.

La prise de l'héroïne est ressentie comme une récompense par l'organisme.

La dépendance à l'héroïne est décrite en trois étapes :

- la **lune de miel** : l'usager consomme pour le plaisir. Il ressent un effet de bien-être total. C'est la période pour laquelle cette notion de plaisir prédomine.

La prise d'opiacés lui semble contrôlée. Cependant, c'est aussi à ce moment là qu'une tolérance et une dépendance s'installent.

- la **gestion du manque** : c'est la dépendance physique qui commence. L'usager consomme pour éviter l'état de manque. C'est la période pendant laquelle l'usager « jongle » entre les moments de plaisir et les phases de manque.

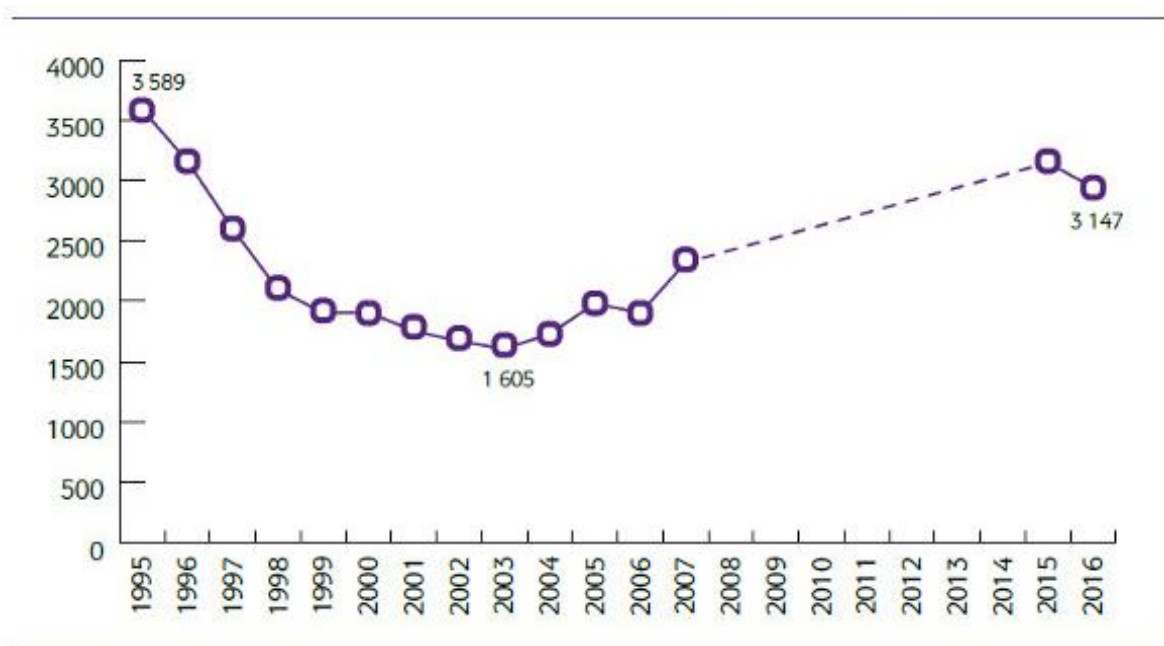
Les médicaments contenant de la codéine, plus facile d'accès, permettent aussi de palier à l'effet de manque, bien que la sensation de plaisir soit beaucoup moins forte.

- la **galère** : c'est la descente aux enfers. Le manque se fait sentir à chaque instant. L'héroïnomane sera alors capable de tout pour assurer sa consommation.

Il est centré sur la recherche de sa drogue et l'apaisement de sa souffrance physique et psychique.

5. DYNAMIQUE ET CHIFFRE DU MARCHÉ

En France, le marché de l'héroïne est fortement déterminé par la proximité des Pays-Bas et de la Belgique. Ces derniers sont deux grands pays de stockage de l'héroïne en provenance de la route des Balkans. Il est de ce fait fortement régionalisé avec une large disponibilité du produit dans le nord et le nord-est de la France et une moindre présence dans le sud [8].



Note : Les données ont été indisponibles de 2009 à 2015.

Figure 3 : Evolution du nombre de saisies d'héroïne inférieures à 5 g de 1995 à 2016. Source : OCRTIS [8].

Le nombre de saisies inférieures à 5 g d'héroïne est un indicateur de la vigueur du trafic de proximité. Il atteint un niveau très élevé au cours de ces dernières années (3 147 en 2016 contre 1 605 en 2003) [8] ([Figure 3](#)).

La pureté de l'héroïne varie. En 2017, les échantillons saisis par la police dans la rue (< 10 g) présentent un taux de pureté moyen de 14 % d'après l'Institut national de police scientifique (INPS) et ceux collectés dans le cadre du dispositif Système d'identification national des toxiques et substances (SINTES) de l'OFDT (n=49) de 16 % ([Figure 4](#)) [9].

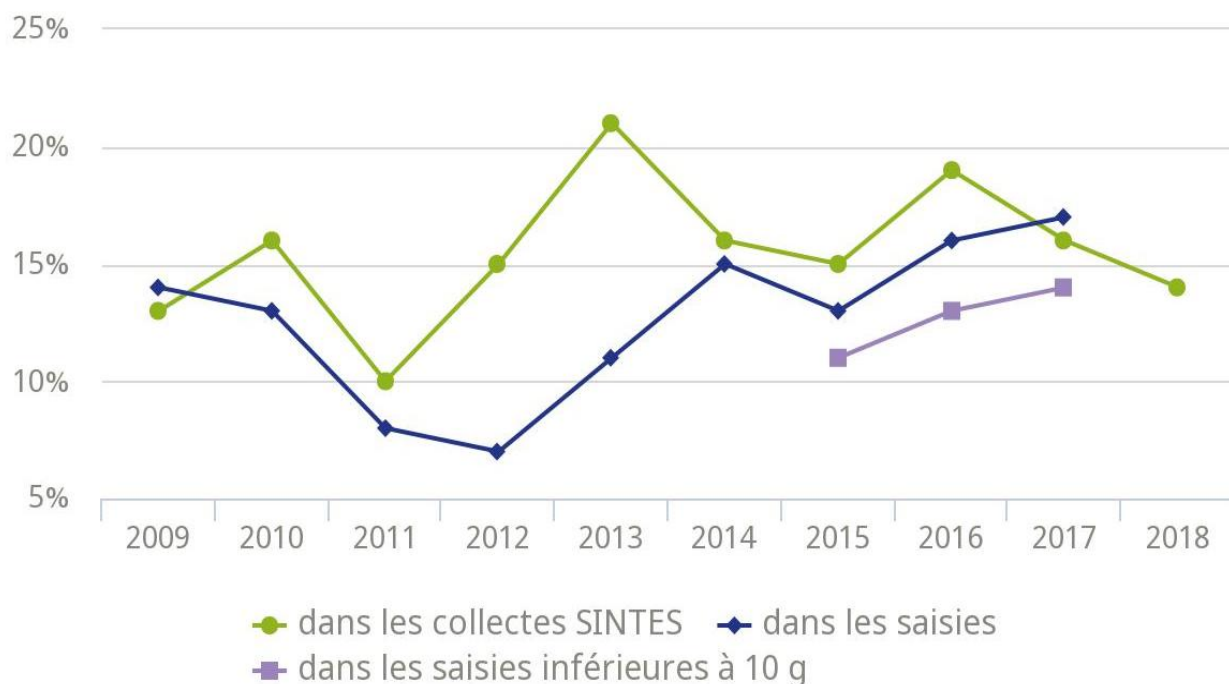


Figure 4 : Evolution des teneurs moyennes dans les échantillons d'héroïne.
Source : données STUPS (INPS), SINTES (OFDT) [9].

L'utilisateur estime que plus le prix de l'héroïne est élevé, et plus son produit est pur. La pureté de l'héroïne est en fait extrêmement variable quel que soit son prix de vente [10].

En 2017, les données du dispositif TREND de l'OFDT font état d'un prix moyen autour de 40 € le gramme d'héroïne brune.

6. EFFETS NEFASTES

a. EFFETS DE L'USAGE CHRONIQUE

La consommation régulière de l'héroïne entraîne une dégradation physique et psychique.

Les effets à long terme incluent :

- une altération de la dentition ;
- une inflammation des gencives ;
- une perte d'appétit allant jusqu'à l'anorexie ;
- des constipations fréquentes ;
- des frissons et sueurs ;
- une dépression ;

- une impuissance masculine, une frigidity chez les femmes ;
- une altération de la mémoire associée à une détérioration des performances intellectuelles ;
- des douleurs musculaires et osseuses ;
- une altération du système immunitaire...

La voie injectable est la voie la plus rapide pour obtenir l'effet de l'héroïne. Il apparaît en moins d'une minute et diminue en 3 à 5 heures.

Cependant, la répétition des injections peut endommager les veines, entraîner des infections des valves cardiaques et des vaisseaux sanguins. L'amputation est parfois le seul recours possible à l'infection lorsque les veines sont sévèrement touchées.

Les échanges de seringues entre usagers exposent à un risque de transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite C et B (VHC, VHB)...

La consommation régulière d'héroïne a des effets néfastes sur le corps et sur le psychisme. L'association d'opioïde avec de l'alcool et d'autres substances sédatives augmente les risques de dépression respiratoire et de décès.

b. OVERDOSE

L'intoxication aiguë en cas d'overdose à l'héroïne est identifiée par « la triade de l'overdose aux opioïdes » : coma, bradypnée et myosis bilatéral serré.

Le décès fait suite à un arrêt respiratoire.

La variabilité de la pureté de l'héroïne est un facteur de risque de surdosage.

La caféine et le paracétamol sont les deux substances de coupe retrouvées le plus fréquemment dans l'héroïne vendue aux consommateurs. En 2008, cette association représente près de 80% de la composition moyenne des poudres. Un surdosage en paracétamol entraîne une toxicité hépatique potentiellement très sévère [10].

Des excipients tels que du mannitol, du lactose et du talc sont habituellement utilisés. Le talc peut avoir de grave conséquence lorsque l'héroïne est injectée (risque d'abcès).

D'autres substances peuvent aussi être présentes comme la kétamine, la cocaïne, l'amphétamine...

Il existe d'autres facteurs pouvant augmenter le risque de surdosage : l'injection, la tolérance réduite (après une désintoxication par exemple), certaines affections pathologiques (SIDA, maladie du foie, pneumopathie...).

En France, le nombre de décès par surdosage en opiacés/opioïdes était au plus haut dans les années 1990. L'apparition des traitements de substitution aux opiacés (TSO) et la désaffectation de l'héroïne ont permis une baisse des cas mortels liés à une overdose [11].

En 2018, d'après les données DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances), les décès en lien direct à l'héroïne ont reaugmenté (109 décès en 2017 et 130 décès en 2018) [12].

c. CONSEQUENCES SOCIALES ET SOCIETALES

L'héroïne est une drogue illicite extrêmement addictive.

La personne dépendante à l'héroïne consacre beaucoup de temps à la recherche et à la consommation de sa substance.

Le besoin incessant de se procurer de l'héroïne peut mener à des comportements dangereux du fait du côtoiement du milieu. La perte financière peut aussi mener à des activités criminelles.

Des répercussions négatives se retrouvent dans le milieu familial, social et professionnel.

Par ailleurs, la consommation de substance illicite est considérée comme un délit. Il peut être sanctionné par le paiement d'une amende forfaitaire de 200 €. Si l'auteur des faits ne paie pas l'amende, un procès peut avoir lieu devant le tribunal correctionnel. L'amende passe à 3 750 € maximum et l'usager de drogue risque un an de prison maximum (article L.3421-1 du code de la santé publique).

A tous les stades du processus pénal, les juges peuvent recourir à une mesure d'obligation de soins.

C. MEDICAMENTS OPIACES/OPIOIDES

1. INDICATIONS

a. OPIACES/OPIOIDES ANTALGIQUES

Les opiacés et opioïdes sont largement utilisées en thérapeutique pour leurs propriétés analgésiques.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe les antalgiques selon trois paliers en fonction de l'intensité des douleurs traitées (Tableau 4). Ces paliers ont été définis en 1986, puis révisés en 1996 :

- les **antalgiques de niveau I** : pour les douleurs légères à moyennes ;
- les **antalgiques de niveau II** : pour les douleurs moyennes à intenses ;
- les **antalgiques de niveau III** : pour les douleurs très intenses, voire rebelles.

Tableau 4 : Classification des antalgiques en fonction de leur puissance d'action.

	Médicaments
Antalgique de niveau I	Paracétamol, aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène, kétoprofène, naproxène...)
Antalgique de niveau II	Codéine, dihydrocodéine, dextropropoxyphène, tramadol
Antalgique de niveau III	Morphine et ses dérivées

Les médicaments antalgiques dérivés des opiacés de niveau II sont la codéine, la dihydrocodéine et le tramadol.

La codéine se retrouve associée au paracétamol dans plusieurs spécialités (CODOLIPRANE[®], KLIPAL[®], PRONTALGINE[®]...), mais aussi à de l'ibuprofène (ANTARENE CODEINE[®]).

Le tramadol est un opioïde utilisé seul (TOPALGIC[®], CONTRAMAL[®]...) ou en association avec du paracétamol (IXPRIM[®], ZALDIAR[®]...).

Ces associations sont à utiliser avec prudence car le paracétamol est hépatotoxique en cas de surdosage.

Les douleurs très intenses sont prises en charges par les antalgiques de niveau III. Il s'agit de la morphine et de ses apparentés (buprénorphine, fentanyl, hydromorphone, nalbuphine, oxycodone, péthidine).

Ces antalgiques ne sont plus réservés aux cas extrêmes ou aux soins palliatifs. Leur utilisation est requise lorsque les antalgiques de niveau II sont insuffisants et que la cause de la douleur a bien été identifiée.

En 2010, une nouvelle classification a été proposée par l'IASP (International Association for the Study of Pain) qui classe les antalgiques selon leur mécanisme d'action.

Cette classification se distingue par :

- les **antalgiques anti-nociceptifs** : non opioïdes (paracétamol, AINS), opioïdes (codéine, morphine, oxycodone), les cannabinoïdes ;
- les **anti-hyperalgésiques** : antagoniste NMDA (kétamine), antiépileptiques (gabapentine, prégabaline, lamotrigine), néfopam ;
- les **modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs ou excitateurs** : antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ;
- les **modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphérique** : anesthésiques locaux, Carbamazépine, Oxcarbamazépine, Topiramate, Capsaïcine ;
- les **antalgiques à effets mixtes** : Tramadol.

b. OPIACES/OPIOIDES ANTITUSSIFS

Les opiacés sont aussi utilisés pour leurs propriétés antitussives chez les adultes (Tableau 5). Ils bloquent le réflexe de la toux en agissant directement sur le cerveau.

Ils sont utilisés dans le traitement symptomatique des toux sèches. Ils ne doivent pas être utilisés en cas d'insuffisance respiratoire ou de toux liée à l'asthme.

Ces médicaments contiennent de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine, de la noscapine, ou de la pholcodine.

Tableau 5 : Antitussifs opiacés.

Principe actif	Nom du médicament
Codéine	EUCALYPTINE LE BRUN [®] , EUPHON [®] , NEO-CODION [®] , PADERYL [®] , POLERY [®] , PULMOSERUM [®] , TUSSIPAX [®]
Dextrométhorphan	DEXTROCIDINE [®] , NODEX [®] , PULMODEXANE [®] , TUSSIDANE [®]
Ethylmorphine	VEGETOSERUM [®]
Noscapine	TUSSIDAL [®]
Pholcodine	BIOCALYPTOL [®] , DIMETANE [®] , HEXAPNEUMINE [®]

c. MEDICAMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES (MSO)

En France, il existe deux principes actifs possédant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les traitements substitutifs des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique : la buprénorphine et la méthadone.

Les traitements de substitution aux opiacés (TSO) seront traités plus en détails dans la partie II.

2. REGLES DE PRESCRIPTION

Les médicaments opiacés et opioïdes nécessitent obligatoirement une prescription médicale afin de pouvoir être délivrés.

Depuis la publication de l'arrêté du 12 juillet 2017, une prescription médicale est nécessaire pour l'obtention d'un médicament contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine. Avant cette date, il était possible d'acheter sans ordonnance un médicament contenant 20 mg ou moins de codéine selon les conditions d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses alors en cours.

Cette décision d'imposer une prescription médicale pour ces médicaments a été prise par la ministre de la santé, Mme Agnès Buzin, suite au constat d'une augmentation inquiétante de leur consommation et d'un détournement de leur usage par certains adolescents et jeunes adultes à but de "défonce" (cocktails "Purple Drank").

Les antalgiques de niveau III sont soumis à la réglementation des stupéfiants.

La prescription de ces spécialités doit être effectuée sur une ordonnance sécurisée (art. R. 5132-5 du Code de la santé publique) et il doit être indiqué en toutes lettres (art. R. 5132-29 du Code de la santé publique) :

- le nombre d'unités thérapeutiques par prise,
- le nombre de prises,
- le dosage des spécialités.

La durée de prescription des médicaments classés comme stupéfiants ne peut jamais excéder 28 jours. Elle peut être réduite à 3 jours, 7 jours ou 14 jours pour certains médicaments (art. R. 5132-30 du CSP).

Pour certains médicaments, la délivrance doit être fractionnée. Dans ce cas, le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance la durée de traitement correspondant à chaque fraction. Toutefois, il peut exclure ce fractionnement pour des raisons particulières tenant à la situation du patient. Il doit alors porter sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois ».

Une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance, sauf si

le prescripteur en décide autrement par une mention expresse portée sur l'ordonnance (art. R.5132-33, 2^e alinéa du CSP).

Une copie de toute ordonnance comportant la prescription d'un ou plusieurs médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants est conservée pendant trois ans par le pharmacien.

Des médicaments relevant des listes I et II peuvent, pour des motifs de santé publique, être soumis en totalité ou en partie au régime particulier des stupéfiants, mesures restrictives pour répondre également à une politique de lutte contre le mésusage (art. R.5132-39 du CSP et L.162-4-2 du CSS).

La prise en charge par l'assurance maladie de certaines spécialités susceptibles de faire l'objet d'un détournement ou de mésusage est subordonnée à l'inscription par le prescripteur du nom du pharmacien chargé de la délivrance. Elle peut être également subordonnée à l'établissement d'un protocole de soins ; ce protocole est toujours obligatoire pour la prescription de méthadone sous forme de gélules (arrêté du 1^{er} avril 2008). (Source : VIDAL 2019).

II. TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES

A. GENERALITES

1. HISTORIQUE

En France, la consommation de substances opiacées (opium, héroïne) a réellement débuté à partir du début des années 1970.

Les informations relayées par la presse et la situation aux Etats-Unis avec la déclaration par le président, Richard Nixon, d'une « guerre à la drogue », engendrent un sentiment de menace et l'arrivée d'un fléau.

L'opinion publique amène l'état français à réagir.

La loi du 31 décembre 1970 constitue le cadre légal dans lequel s'inscrit la politique française de lutte contre la drogue. Elle propose une alternative thérapeutique à la répression de l'usage, la gratuité des soins et l'anonymat pour les usagers souhaitant se faire traiter. Les toxicomanes se soignaient alors dans les unités de soins psychiatriques.

En 1971, les ministères de la Justice et de la Santé établissent une liste des établissements agréés pour organiser des cures de désintoxication [13].

Au cours des années 1980, l'épidémie de SIDA chez les usagers de drogues vient remettre en cause ce modèle de prise en charge.

En 1993 est adopté le plan triennal 1993-1996. Il prévoit entre autres une amélioration de la prise en charge des toxicomanes et la mise en place d'un programme de substitution en autorisant la méthadone.

L'objectif thérapeutique est le sevrage de ces personnes dépendantes par un traitement à base de dérivés morphiniques ou morphinomimétiques pour compenser les effets du manque (syndrome de sevrage) ressentis à la suite de l'arrêt de leur consommation.

2. PREVENTION ET REDUCTION DES RISQUES

a. TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES

Les TSO s'inscrivent dans une prise en charge à la fois médicale, psychologique et sociale, dont peuvent bénéficier les personnes dépendantes aux opiacés (héroïne, morphine, codéine).

En France, il existe deux principes actifs possédant une AMM dans les TSO : la buprénorphine et la méthadone.

La méthadone obtient en mars 1995 une AMM dans l'indication de « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ».

La buprénorphine haut dosage (BHD) a été mise sur le marché français en 1996, quelque mois après la méthadone.

En mars 2012, le SUBUTEX[®] fait lui aussi son entrée sur le marché français.

Une nouvelle formulation en lyophilisat de BHD est commercialisée depuis novembre 2018 sous le nom d'OROBUPRE[®].

b. STERIBOX 2[®]

La STERIBOX[®] est une trousse imaginée en 1991 par le Dr Elliot Imbert et l'équipe de la future association Apothicom afin de diminuer les risques de transmission de pathologies infectieuses par voie injectable.

Elle fut d'abord testée sur la commune d'Ivry-sur-Seine puis diffusée à l'échelle nationale en 1992 et 1994 [14].

La STERIBOX[®] répond aux objectifs de santé publique suivants :

- prévenir la contamination par le VIH, des hépatites et d'autres agents infectieux
- inciter au dépistage volontaire du VIH et du VHC
- inciter à une vaccination VHB
- inciter à l'utilisation de préservatifs
- protéger la population des risques de contamination par les seringues souillées.

Chaque trousse contenait deux seringues de 1 mL, deux ampoules d'eau PPI, deux tampons d'alcool, un préservatif, ainsi qu'une notice d'utilisation et une boîte en carton destinée à contenir une seringue usagée.

En 1999, une 2^{ème} version, la Stéribox2[®] (Figure 5), est développée afin de répondre à de nouvelles exigences sanitaires. Le dispositif a été enrichi par deux STERICUP[®] contenant chacune un filtre en coton et un tampon sec stérile.



Figure 5 : STERIBOX 2[®].

Les STERIBOX 2[®] sont disponibles en pharmacies au prix conseillé de 1 euro, dans des distributeurs automatiques et auprès d'associations.

Aujourd'hui, plus de 3 millions de STERIBOX 2[®] sont distribués en France chaque année [14].

c. SALLES DE CONSOMMATION A MOINDRES RISQUES

Une salle de consommation à moindres risques (SCMR), communément appelée « salle de shoot », est un espace offrant aux usagers de drogues un cadre sécurisé, garantissant des conditions d'hygiène et la sécurité de l'injection.

Ces SCMR ont un double objectif : (1) de santé publique en réduisant les contaminations (VIH, VHB, VHC...) ainsi que les risques d'overdoses ; et (2) de tranquillité publique en diminuant les nuisances à l'usage de drogues en milieu urbain.

Cette structure permet aux usagers d'être en contact avec des professionnels soignants, ainsi que des assistants sociaux ou des éducateurs.

Plusieurs services sont proposés comme l'accompagnement social et médical, des soins primaires, la récupération de matériel usagé...

3. POPULATION RECEVANT UN TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACES

Entre 2011 et 2017, en France, le nombre de bénéficiaires d'une délivrance de MSO en ville s'est stabilisé autour de 162 500 personnes.

En 2017, près de 110 millions d'euros ont été remboursés par l'Assurance Maladie pour l'ensemble des MSO délivrés en ville. Le suivi de la population ayant reçu un remboursement de TSO permet d'apporter un renseignement sur les « anciens » consommateurs aux opiacés [15].

D'après le tableau de bord TSO 2019 de l'OFDT, la population remboursée de TSO était à plus de 3/4 masculine entre 2011 et 2017.

En 2017, l'âge moyen des bénéficiaires d'un MSO est de 40.6 ans. Les bénéficiaires d'une prescription de BHD sont d'un âge moyen de 41.8 ans, soit un âge plus élevé que les bénéficiaires de la méthadone (38.3 ans). Les personnes de moins de 35 ans représentent moins du tiers des bénéficiaires de MSO contre une petite moitié en 2011.

La population bénéficiaire d'un MSO a vieilli de 4.3 ans entre 2011 et 2017 ([Figure 6](#)).

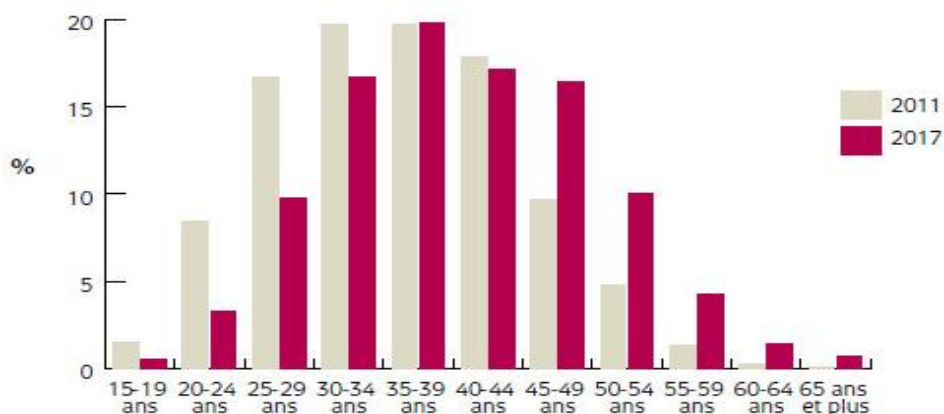


Figure 6 : Evolution de la répartition par classe d'âge des bénéficiaires de MSO remboursés en ville entre 2011 et 2017. Source : données issues de l'EGBS, CNAM, extraction OFDT [15].

En 2017, les bénéficiaires d'un remboursement de MSO sont 40 % à être affiliés à la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C) [15]. La CMU-C est principalement réservé aux personnes ayant de faibles ressources financières, un plafond d'attribution étant défini pour bénéficier de la CMU-C.

B. TSO DISPONIBLES EN FRANCE

1. LA METHADONE

La méthadone ([Figure 7](#)) est un médicament soumis à une prescription initiale réservée aux médecins exerçant en Centres de soin, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou aux médecins hospitaliers à l'occasion d'une hospitalisation, d'une consultation ou en milieu pénitentiaire.

Figure 7 : Flacon de METHADONE[®] 40 mg.



Mode d'action :

La méthadone est un agoniste des récepteurs aux opiacés qui agit principalement sur les récepteurs opioïdes μ . Comme les autres opiacés/opioïdes, elle possède des propriétés analgésiques et antitussives et entraîne un syndrome de dépendance pharmacologique. Cependant, ses propriétés euphorisantes sont faibles [16].

Au contraire de l'héroïne, la méthadone agit très lentement. Son action dure 24 heures, elle limite l'envie d'héroïne et minimise les sentiments de plaisir, d'euphorie ou de sédation propres à l'héroïne.

Effets indésirables :

- Lors de la mise en route du traitement :

euphorie, vertiges, nausées, vomissements, hypersudation, constipation, œdème...

- Lorsque le patient est stabilisé :

hypersudation, nausées, constipations, variations de poids, troubles de la sexualité...

Galéniques :

- le sirop : dosé à 5, 10, 20, 40 ou 60 mg (AMM en 1995) ;

- la gélule : dosée à 1, 5, 10, 20 ou 40 mg (AMM en 2007).

La méthadone est généralement prescrite à une posologie entre 60 et 100 mg/jour.

Seule la forme sirop permet l'initiation du traitement. La forme gélule ne peut être utilisée qu'en relais chez les patients traités et stabilisés par la forme sirop depuis au moins un an.

Depuis 2011, les conditions de renouvellement des gélules sont désormais similaires à celles de la forme buvable : il n'y a plus nécessité de renouveler semestriellement les prescriptions par les CSAPA.

Le sirop contient beaucoup de sucre, il est donc à éviter chez le diabétique. La prise de poids est fréquente chez les patients. C'est d'ailleurs une des principales raisons pour laquelle le patient demande à changer de galénique.

Par ailleurs, il est plus facile et plus accommodant dans la vie de tous les jours, particulièrement au travail, d'avaler une gélule que de boire un sirop.

La forme buvable est préférée par certains patients, par habitude d'administration, et aussi dans les cas de dépannage. En effet, les fonds de flacons sont parfois récupérés afin de pouvoir se dépanner d'un jour de traitement.

La méthadone est toxique chez le sujet naïf dès une dose faible de l'ordre de 1mg/kg en une prise. Chez les individus tolérants, la toxicité dépend de la quantité absorbée et de l'intensité de la tolérance individuelle. L'overdose à la méthadone, potentiellement létale, induit une dépression respiratoire, une dépression du système nerveux central et un myosis, comme avec toute substance opioïde.

2. LA BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE (BHD)

La buprénorphine est utilisée à la fois dans le traitement antalgique et dans le traitement de substitution aux opiacées.

En tant qu'antalgique, elle est dosée à 0,2 mg sous le nom de TEMGESIC® et est utilisée dans le traitement des douleurs intenses.

En tant que TSO, la buprénorphine est dite « à haut dosage » ou « à haute dose », d'où son abréviation BHD. En effet, elle est disponible sous différents dosages à 0,4, 2 et 8 mg, sous le nom de SUBUTEX® (Figure 8) et de ses génériques BUPRENORPHINE® (ARROW, BIOGARAN, MYLAN, SANDOZ, TEVA).



Figure 8 : SUBUTEX® 8 mg.

Depuis 2008, les formes génériques comprennent des dosages supplémentaires par rapport à leur princeps, à savoir les dosages à 1, 4 et 6 mg.

Ce sont des comprimés sublinguaux qui doivent être maintenues sous la langue jusqu'à complète dissolution, soit environ 5 à 10 minutes, en raison d'un premier passage hépatique important.

Le SUBUTEX® fait partie des médicaments qui ne sont pas soumis à l'obligation de substitution par un générique.

Depuis le 1^{er} janvier 2020, le médecin précise sur l'ordonnance la mention « non substituable » ainsi que la raison médicale « MTE » pour médicament à marge thérapeutique étroite. La mention « MTE » est restreinte par l'arrêté ministériel du 12 novembre 2019 à certains principes actifs, dont la buprénorphine.

Le SUBUTEX® est un assimilé de stupéfiant, inscrit sur la liste I. La BHD est initiée en médecine de ville.

Mode d'action :

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste morphinique qui se fixe au niveau des récepteurs cérébraux μ et κ . Son activité dans le traitement de substitution aux opiacés est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs opioïdes μ qui, sur une période prolongée, peut réduire au minimum le besoin en drogues chez les patients toxicomanes [16].

L'initiation de la BHD se fait toujours 4 à 6 heures après la dernière prise de stupéfiant ou lors de l'apparition des premiers signes de manque.

En effet, la BHD est la molécule qui a le plus d'affinité pour les récepteurs μ . Ainsi, si elle est consommée avec de l'héroïne, ou même de la méthadone, elle déplace ces substances de leurs liaisons aux récepteurs μ et s'y lie à leur place.

Il survient alors un syndrome de manque : sueur froide, sensation de lourdeur, fatigue, nez qui coule, maux de ventre, diarrhées, mal de dos, douleurs articulaire...

La posologie initiale usuelle est de 2 à 4 mg/j en une prise quotidienne. La dose maximale est de 24 mg/j. Il survient un effet plateau à cette dose jusque 32 mg : l'efficacité n'augmentera plus, mais les effets perdureront plus longtemps.

Effets indésirables :

Constipation, nausées, vomissements, céphalées, somnolence, sueurs, vertiges, hypotension orthostatique...

La BHD a une dose létale élevée, et présente donc un faible risque de surdosage chez l'héroïnomane, sauf en cas d'association avec des benzodiazépines, des hypnotiques, de l'alcool...

Des cas d'hépatite aiguë grave ont été rapportés suite à la prise de SUBUTEX® 8mg, notamment lors d'un mésusage par la voie IV et à haute dose [16]. Ces atteintes hépatiques peuvent être favorisées par d'autres facteurs tels que les infections virales (hépatite B ou C), l'abus d'alcool et les maladies génétiques (dysfonctionnement mitochondrial).

La BHD est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère. Un bilan hépatique et la recherche d'une hépatite virale sont recommandés avant de commencer le traitement.

3. LA BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE/NALOXONE (BHD/NLX)

Le SUBOXONE[®] est l'association de la BHD et de la naloxone (NLX) avec un rapport de 4/1.

Il se présente sous forme de comprimés sublinguaux à deux dosages de BHD/NLX : 2 mg/0,5mg et 8 mg/2 mg (Figure 9).



Figure 9 : SUBOXONE[®] 2 mg/0,5mg.

La posologie initiale est de 1 ou 2 comprimés à 2 mg/0,5mg par jour en une prise. Le SUBOXONE[®] a une AMM pour une posologie maximale de 24 mg de BHD/j.

Il existe pour les patients stabilisés, deux autres schémas alternatifs afin de faciliter le bon usage du médicament :

- pour une prise quotidienne inférieure à 12 mg/jour : il s'agit de prendre son médicament un jour sur deux, en doublant la posologie habituelle sans dépasser 24 mg/j.
- pour une prise quotidienne inférieure à 8 mg/jour : il s'agit de prendre son médicament trois fois par semaine : par exemple en doublant la dose le lundi et mercredi, et en triplant celle du vendredi.

Mode d'action :

Au-delà de l'effet pharmacologique de la BHD, la NLX présente dans le SUBOXONE[®] est un antagoniste des récepteurs opioïdes μ . Lorsqu'elle est administrée par voie orale ou sublinguale, aux posologies habituelles, chez des patients présentant un syndrome de sevrage aux opioïdes, elle n'expose qu'à peu ou pas d'effets pharmacologiques en raison de son métabolisme presque complet lors du premier passage hépatique.

Cependant, en cas d'administration intraveineuse, la présence de NLX dans le SUBOXONE[®] provoque des effets antagonistes opioïdes marqués ainsi qu'un syndrome de sevrage aux opioïdes, dissuadant donc de toute utilisation abusive du produit par voie intraveineuse [16].

L'ajout de la NLX à la BHD est par conséquent destiné à empêcher le mésusage du produit par voie IV ou inhalée.

Effets indésirables :

- Très fréquents : constipation, insomnie, céphalée, nausées, hypersudation.
- Fréquents : perte de poids, nervosité, dépression, fourmillements, larmoiement, augmentation de la tension artérielle, diarrhées, urticaire, impuissance...

Chez un patient dépendant aux opiacés, il faut respecter un délai minimum de 6 heures entre la prise de SUBOXONE[®] et la dernière prise d'opiacés, au risque de voir apparaître les signes du sevrage.

Chez un patient recevant de la méthadone, la dose de ce dernier est d'abord diminuée à une posologie maximale de 30 mg/j. Le délai minimal avec la SUBOXONE[®] est d'au moins 24 h après la dernière prise de méthadone.

Chez un patient recevant de la BHD seule, le passage au SUBOXONE[®] ne nécessite pas de précaution particulière.

Tout comme la BHD seule, avant de débiter le traitement, un bilan hépatique et une recherche d'hépatite virale sont recommandés.

4. OROBUPRE®

OROBUPRE® (Figure 10) est une nouvelle spécialité de la famille des TSO, commercialisée fin 2018. Il s'agit d'une nouvelle forme orale de BHD, avec la même indication [18].



Figure 10 : OROBUPRE® 8 mg.

Il s'agit d'un médicament hybride* du SUBUTEX®. En effet, bien qu'ayant le même principe actif, OROBUPRE® se distingue par sa formulation et son mode d'administration.

(*) Remarque : un médicament hybride d'une spécialité de référence ne répond pas à la définition d'un médicament générique car il comporte des différences. S'il contient bien le même principe actif, il peut par exemple être présenté sous un dosage, une forme pharmaceutique ou une voie d'administration qui est différent de ceux du médicament de référence.

OROBUPRE® se présente sous la forme d'un comprimé de lyophilisat oral à placer sur la langue, au contraire du SUBUTEX® qui est un comprimé sublingual.

Sa dissolution rapide, de l'ordre de 15 secondes, améliore le confort de prise et la biodisponibilité de la BHD.

OROBUPRE® n'est pas interchangeable avec d'autres spécialités à base de BHD, car sa biodisponibilité est différente.

Il est disponible sous deux dosages : 2 et 8 mg.

Le traitement est instauré avec une augmentation progressive des doses. La dose initiale recommandée est de 2 mg et la dose maximale de 18 mg/j ne doit pas être dépassée.

Après obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration d'OROBUPRE® peut être réduite selon deux schémas :

- une administration tous les 2 jours en doublant la dose quotidienne ajustée individuellement,
- une administration réduite à 3 fois par semaine, en faisant attention de ne jamais dépasser 18 mg/j.

C. REGLES DE PRESCRIPTION

La délivrance de la méthadone, de la BHD et de la BHD/NLX est effectuée par une pharmacie d'officine ou par un CSAPA. La délivrance et la prescription des TSO sont soumises à des règles spécifiques (Tableau 6).

Le nom de la pharmacie choisi par le patient doit être porté sur l'ordonnance.

La posologie et la durée du traitement doivent être écrites en toutes lettres.

Tableau 6 : Règles de prescription de la méthadone, de la BHD et de la BHD/NLX.

	METHADONE	BHD	BHD/NLX
Liste	stupéfiant	I	I
Prescription	-initiation en CSAPA ou par un médecin hospitalier -relai par un médecin généraliste affilié à un réseau	médecin généraliste	médecin généraliste
Durée maximale de prescription	Sirop : 14 jours Gélule : 28 jours*	28 jours	28 jours
Délivrance fractionnée	7 jours maximum (sauf mention « délivrance en une seule fois »)	7 jours maximum (sauf mention « délivrance en une seule fois »)	7 jours maximum (sauf mention « délivrance en une seule fois »)
Ordonnance	sécurisée	sécurisée	sécurisée
Contre-indications	âge < 15ans, hypersensibilité au principe actif, insuffisance respiratoire grave, traitement concomitant avec un agoniste/antagoniste morphinique		
Conservation des ordonnances	3 ans		

Un arrêté paru au journal officiel du 17 octobre 2014 modifie les conditions de prescription de la méthadone gélule. Elle peut ainsi être prescrite pour une durée maximale de 28 jours. Cet arrêté s'engage dans un désir d'améliorer la prise en charge des patients traités par méthadone gélule. En effet, d'après l'ANSM : "pour les patients stabilisés au plan médical et des conduites addictives, une consultation tous les 14 jours ne se justifie plus d'un point de vue clinique".

Il ne peut y avoir de chevauchement dans la délivrance de ces médicaments, sauf si le prescripteur en décide autrement, par une mention expressément portée sur l'ordonnance (Art. R.5132-33 du code de la santé publique).

L'ordonnance doit être « sécurisée » (Figure 11). Elle est composée de papier filigrané blanc naturel sans azurant optique. L'identification du prescripteur est pré-imprimée, ainsi qu'un carré en micro-lettres où doit être indiqué le nombre de médicaments prescrits.

Docteur Z. MODELE MEDECIN GENERALISTE 7 rue des xxx 59000 LILLE Tél. : xx.xx.xx.xx.xx	Le 01/01/2019 Mr. Yves xxx
59 1 xxxxx x	
 <i>Un comprimé de Suboxone huit mg par jour à faire fondre sous la langue.</i>	
<i>Traitement pour vingt huit jours à délivrer en une seule fois par la pharmacie xxxxx, rue xxxx, 59000 LILLE</i>	
 <i>Signature</i>	
1	

Figure 11 : Exemple d'une ordonnance sécurisée pour la prescription de SUBOXONE®.

III. POINT SUR L'UTILISATION DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES

A. DONNEES SUR LES PRESCRIPTIONS

1. GENERALITES

En 2017, le nombre de bénéficiaires d'une délivrance de MSO est estimé à environ 180 000 personnes. Ces données concernent les personnes ayant eu des délivrances en ville (environ 162 500 personnes), ainsi que dans les CSAPA, dans les structures hospitalières et en prison.

Le SUBUTEX[®], ainsi que ses génériques, est le MSO le plus remboursée (61%). La méthadone concerne 38 % des bénéficiaires et le SUBOXONE[®] n'a été remboursé qu'à 5 % de l'ensemble des personnes recevant un MSO [15].

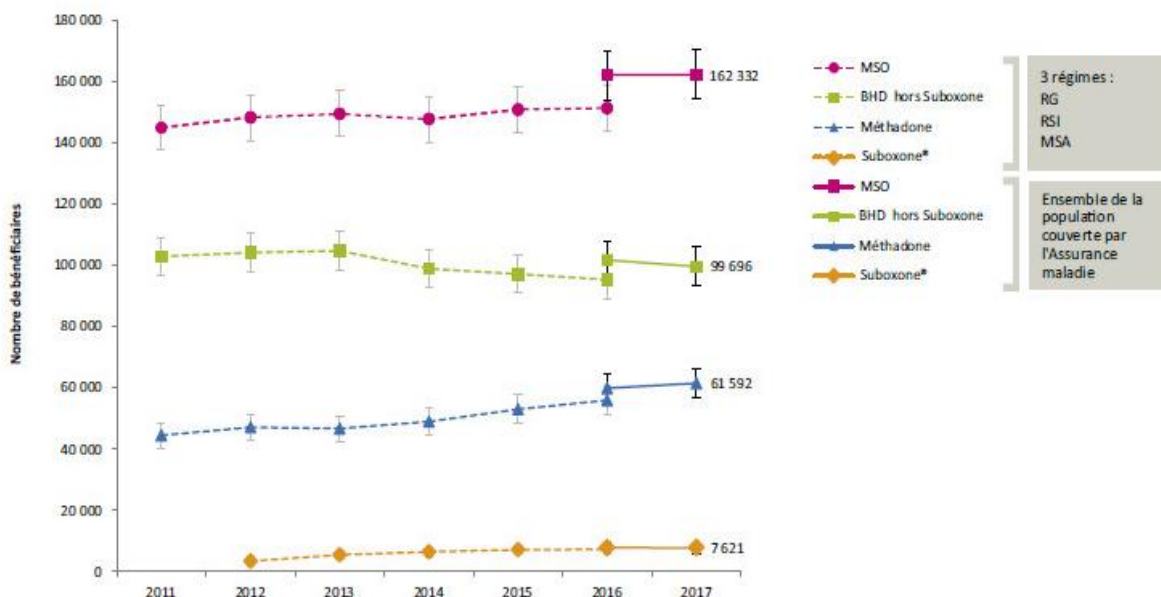


Figure 12 : Evolution du nombre estimé d'assurés sociaux ayant eu au moins un remboursement de MSO en ville dans l'année (2011 à 2017) suivant le type de MSO.
Source : données issues de l'EGBS, CNAM, extraction OFDT [15].

Le nombre de bénéficiaires d'un MSO a augmenté légèrement entre 2011 et 2017, mais de manière non-significative (Figure 12).

2. METHADONE

Le nombre de bénéficiaires de la méthadone est en hausse entre 2011 et 2017 (Figure 12).

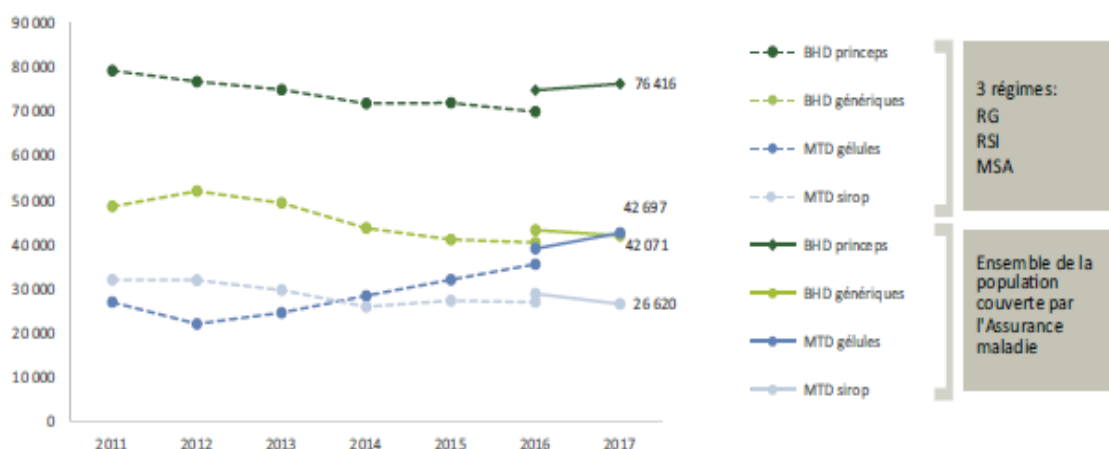


Figure 13 : Evolution du nombre estimé d'assurés sociaux ayant eu au moins un remboursement en ville selon la galénique de la méthadone et le caractère princeps ou générique de la BHD entre 2011 et 2017. Source : données issues de l'EGBS, CNAM, extraction OFDT [15].

Le nombre de bénéficiaires de la méthadone de la forme gélule a nettement progressé alors que celui de la forme sirop a légèrement diminué entre 2011 et 2017 (Figure 13).

En 2011, plus de la moitié des bénéficiaires de la méthadone s'était vue prescrire la forme sirop. La tendance s'est progressivement inversée au cours des années, et depuis 2014, la forme gélule de la méthadone est majoritairement prescrite par rapport à la forme sirop (Figure 14).

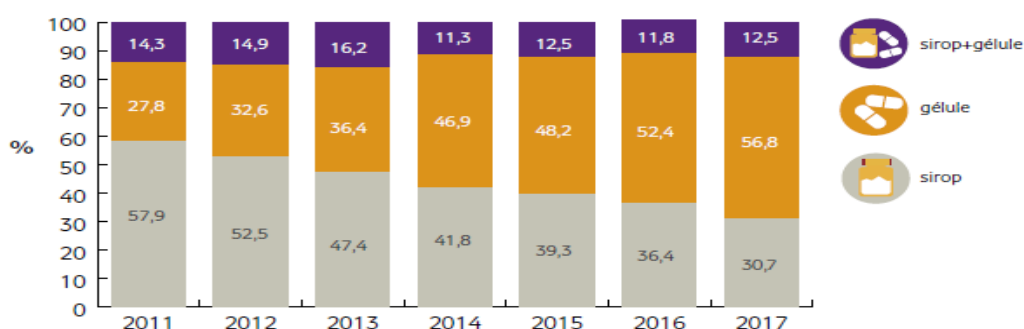


Figure 14 : Evolution de la répartition des bénéficiaires selon la forme galénique de la méthadone remboursée en ville entre 2011 et 2017. Source : données issues de l'EGBS, CNAM, extraction OFDT [15].

3. BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE

Le nombre de bénéficiaires de la BHD (SUBUTEX[®] et génériques) hors SUBOXONE[®] est en baisse non significative entre 2011 et 2017 (Figure 12).

En 2017, cette diminution s'interrompt pour le princeps mais se poursuit pour les génériques (Figure 13).

Le nombre de bénéficiaires de SUBOXONE[®] a doublé depuis son introduction en 2012, mais ce traitement reste peu fréquemment prescrit et remboursé par rapport aux autres MSO (Figure 12).

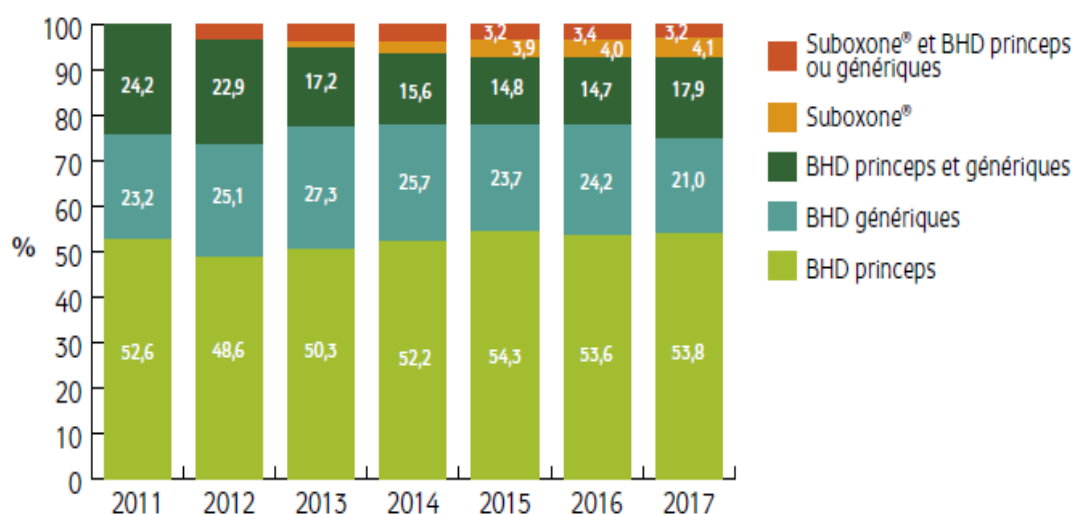


Figure 15 : Evolution de la répartition des bénéficiaires selon la BHD remboursée en ville entre 2011 et 2017 : princeps, génériques ou SUBOXONE[®]. Source : données issues de l'EGBS, CNAM, extraction OFDT [15].

Parmi les bénéficiaires de remboursements de la BHD, le SUBUTEX[®] est prescrit à plus de 50 % entre 2011 et 2017.

En 2017, la part des génériques de la BHD, parmi les bénéficiaires de la BHD, était de 21 %, et la part du SUBOXONE[®] était à seulement 4 % (Figure 15).

L'introduction du SUBOXONE[®] en 2012 a peu modifié la répartition des bénéficiaires de la BHD.

B. USAGES DES TSO NON CONFORMES AU CADRE MEDICAL

1. DETOURNEMENT DES TSO

Le développement des TSO s'est accompagné d'un détournement des MSO pour un usage « récréatif ».

D'après les données de l'Enquête national dans les Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (ENa-CAARUD) de 2015, parmi les usagers récents de BHD (SUBOXONE® inclus) vu en CAARUD, 66 % indiquent un objectif de sevrage, 32 % font l'usage de la BHD pour la gestion de manque en l'absence du produit habituel, 13 % l'utilisent pour se « défoncer » et 8 % pour gérer une descente.

La méthadone est utilisée par 4 % de ses usagers afin de se « défoncer » (Figure 16) [19].

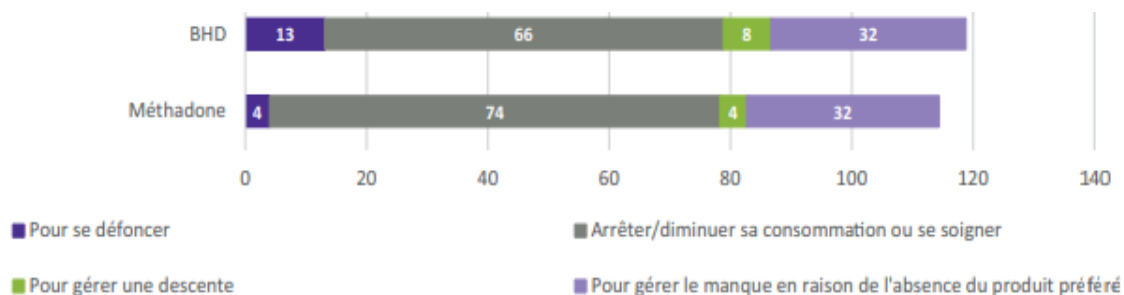


Figure 16 : Effets recherchés lors de la consommation de la BHD et de la méthadone utilisés au cours du dernier mois avant l'enquête par les usagers (en %) des CAARUD en 2015. Source : OFDT [19].

La BHD a un double statut aux yeux des usagers qui en font un usage non conforme au cadre médical.

Parmi ceux qui suivent un TSO, ils la perçoivent comme un médicament non satisfaisant. Ils critiquent la dépendance engendrée par le produit mais aussi son potentiel d'abus et de détournement.

Pour ceux qui ne suivent pas de TSO, elle est une drogue comme les autres, voire une substance qui génère une dépendance plus forte que l'héroïne [20].

La pratique du mésusage peut être une étape vers une prise en charge médicale, mais aussi une porte d'entrée dans l'addiction aux opiacés

2. TRAFIC

Les MSO sont devenus les nouvelles drogues alimentant le trafic. Les modes d'obtention de ces MSO sont variés : marché noir, troc, entourage.

En 2004, l'Assurance Maladie met en place un plan de contrôle afin de lutter contre l'usage de BHD hors cadre médical. Il cible les suspicions de détournements basées sur des consommations très élevées ou sur un nomadisme médical.

L'existence de plusieurs prescripteurs pour un même bénéficiaire est considérée comme un indicateur de trafic de MSO. De même, une dose quotidienne supérieure à 32 mg/j de BHD peut présumer d'usages non conformes.

En 2015, 2,4 % des bénéficiaires d'un remboursement de BHD recevait une dose supérieure à 32 mg/j/ [20]. En 2017, la prescription de MSO par trois prescripteurs ou plus pour un même bénéficiaire concerne 23 % des personnes et la délivrance par trois pharmacies ou plus 9 % des bénéficiaires [15].

En cas de suspicion de fraude, l'Assurance Maladie peut imposer la mise en place d'un protocole de soins ou suspendre les prestations après contrôle médical.

Si la fraude est bien avérée, elle peut porter plainte ou infliger des pénalités financières.

Le plan de 2004 a été renforcé en 2007, en intégrant des actions de contrôle ciblant les professionnels de santé ne respectant pas le cadre de prescription.

En octobre 2016, le Moniteur des Pharmacies fait part d'un trafic de SUBUTEX[®] portant neuf pharmaciens, cinq médecins libéraux et onze autres personnes devant le Tribunal Correctionnel de Paris [21].

L'enquête met à jour une fraude à l'Assurance Maladie, une infraction à la législation sur les stupéfiants et une mise en danger de la vie d'autrui.

Les pharmaciens ont délivré des prescriptions de SUBUTEX[®] et de SKENAN[®] en grande quantité ou sur présentation de lots d'ordonnances, après s'être contentés d'explications téléphoniques des prescripteurs, malgré le signalement de plusieurs caisses primaires.

Le préjudice subi par l'Assurance Maladie a été estimé à 1,17 millions d'euros.

Le trafic de MSO est une affaire d'escroquerie à la sécurité sociale et alimente un marché noir où la vie d'autrui est mise en danger.

3. MESUSAGE

Le passage de la drogue à un traitement de substitution est difficile, tant sur le plan physique que moral. Il n'est pas rare de constater que les patients utilisent mal leur traitement.

Dans les CSAPA, le produit posant le plus de problème ou motivant une prise en charge est un MSO pour 2,5 % des usagers (de l'ensemble des drogues, y compris l'alcool) en 2016.

La BHD est le produit posant le plus de problème ou à l'origine de la prise en charge dans les CSAPA.

En 2017, la voie d'administration de la BHD la plus fréquente est la voie orale (sublinguale) (43 %), devant l'injection (25 %) et le sniff (25 %) ([Figure 17](#)) [20].

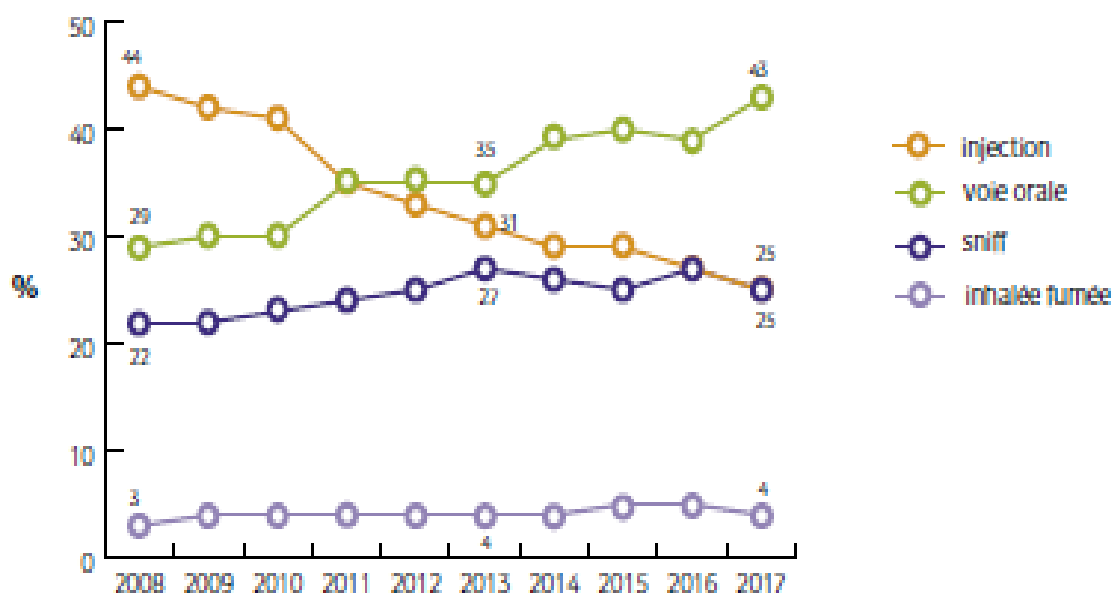


Figure 17 : Mode de consommation habituel de la BHD chez les usagers des CSAPA pour lesquels la BHD est le 1er produit consommé posant le plus de problèmes ou à l'origine de la prise en charge entre 2008 et 2017.

Source : OFDT [20].

Certains patients écrasent le comprimé sublingual pour le sniffer ou le rendre soluble en vue d'une injection. Ils se sentent plus en confiance, par habitude de ce mode d'administration avec leur drogue, mais aussi parce qu'en tant qu'ancien injecteur, laisser un comprimé fondre sous la langue pendant plusieurs minutes apparaît insupportable.

L'injection de la BHD entraîne des complications circulatoires (thromboses, phlébites) et infectieuses (endocardites infectieuses, VIH, VHB, VHC, septicémies, abcès cutanés...). L'usage de filtres à membranes de porosité inférieure à 0,5 µm est recommandé.

L'injection des excipients présents dans les comprimés peut abimer irrémédiablement le système veineux et lymphatique, et déclencher un « syndrome de Popeye », « gant de boxe » ou « syndrome des grosses mains » [22].

Ce syndrome se manifeste par des œdèmes épisodiques, gonflement des mains et/ou des avant-bras, qui se déclarent après chacune des injections et qui se résorbent naturellement. Puis, après plusieurs mois d'évolution, les œdèmes deviennent persistants et sont appariés à des changements tissulaires tels qu'un épaississement de la peau.

Bien que ce syndrome soit indolore, ses répercussions sont considérables de par les gênes qu'il occasionne sur les plans fonctionnels, sociaux, esthétiques ainsi que psychologiques.

Par voie nasale, la poudre provoque des irritations douloureuses et conduit à un écoulement nasal important. Le risque majeur est la perforation de la cloison nasale.

L'inhalation est toxique à la fois pour la gorge et les poumons.

Le mésusage de la BHD est l'une des principales raisons du passage du SUBUTEX[®] à la METHADONE[®] ou au SUBOXONE[®].

En effet, l'injection de la méthadone reste une pratique rare.

D'après l'Ena-CAARUD de 2015, les usagers de la méthadone la consommaient quasi-exclusivement par voie orale, l'injection concernait 3,1 % des usagers de la méthadone [19].

Le risque principal lié à l'usage non conforme des MSO est le décès par surdosage ou overdose.

C. EVOLUTION DES DECES LIES AUX OPIACES/OPIOIDES

1. HEROINE

L'accès au TSO a été une étape importante dans la prise en charge des personnes dépendantes aux opiacés/opioides.

La diffusion des TSO a permis une baisse dans la consommation d'héroïne. Il a été observé, de façon concomitante en France, une diminution régulière du nombre de surdose mortelle à l'héroïne : 564 cas en 1994, 393 cas en 1996 et 143 cas en 1998, soit une diminution de 74,6% en 4 ans [23].

Il a été établi une corrélation linéaire entre l'augmentation du nombre de patients bénéficiant d'un TSO et la diminution du nombre de décès par surdose à l'héroïne observés en France entre 1994 et 1998 [24].

Depuis ces dernières années, les décès liés à l'héroïne semblent se stabiliser (Figure 18). Les décès liés à la cocaïne ont par ailleurs fortement augmenté en 2017 et ont dépassé pour la première fois ceux liés à l'héroïne. En 2018, on constate une réaugmentation des décès liés à l'héroïne (130 cas) qui repasse devant la cocaïne (120 cas).

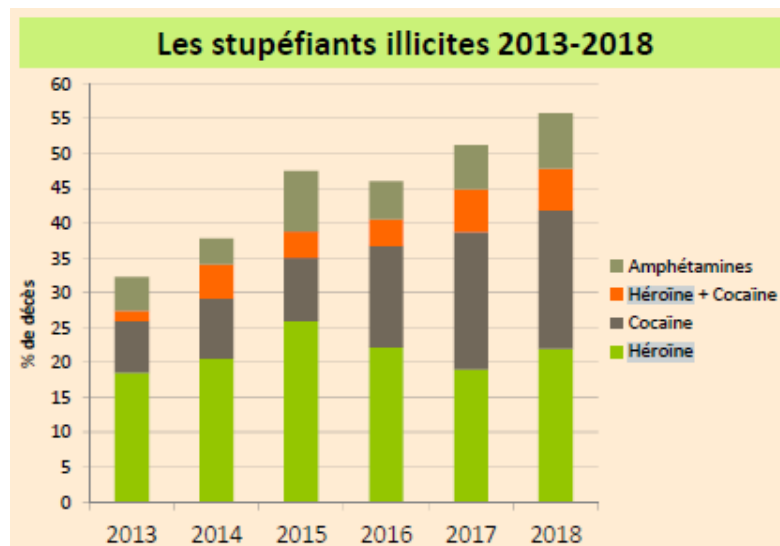


Figure 18 : Pourcentage de décès en relation avec les stupéfiants illicites entre 2013 et 2018. Source : DRAMES 2018 [12].

2. DECES DUS AUX MSO

Le développement des TSO et la désaffection pour l'héroïne ont permis une baisse des overdoses mortelles aux opiacés/opioïdes.

Pourtant, la méthadone est la 1^{ère} substance impliquée dans les décès directement liés à l'abus de médicaments et de substances [24].

D'après les données de l'enquête DRAMES en 2018, 464 décès en lien direct avec la consommation de substances ont été identifiés.

La part des décès impliquant la méthadone était de 35 % (163 décès) et 8 % (35 décès) pour la BHD (Figure 19).

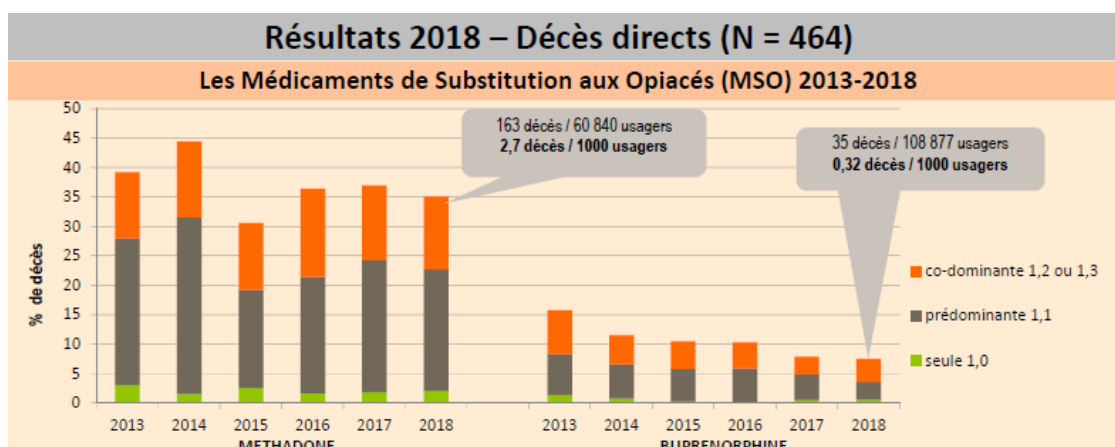


Figure 19 : Evolution des décès liés aux MSO de 2013 à 2018. Source : DRAMES 2018 [12].

En 2018, le nombre de décès lié à la méthadone s'est stabilisé (163 décès pour 60 840 patients traités, soit 2,7 décès/1000 patients) et celui lié à la BHD est en légère diminution (35 décès pour 108 877 patients traités soit 0,32 décès/1000 patients). L'incidence des décès est 8 fois plus élevée avec la méthadone qu'avec la buprénorphine.

Le mésusage des TSO, qui diminue la sécurité d'utilisation de ces médicaments, ne remet pas en cause leur efficacité lorsqu'ils sont pris correctement.

D. SUBOXONE®

1. UTILITE DU SUBOXONE®

Le SUBOXONE® a été mis sur le marché français au début de l'année 2012.

La NLX, un des composés principaux, est destinée à empêcher le mauvais usage de la buprénorphine par voie intraveineuse [25].

La NLX, une petite molécule lipophile, n'agit pas par voie orale. Lorsqu'elle est prise en sniff ou en intraveineuse, elle agit en moins de vingt minutes.

Elle antagonise les récepteurs opioïdes entraînant un arrêt des effets recherchés par le consommateur, mais aussi un syndrome de manque.

Cet effet peut s'apparenter à une punition qui est censée dissuader le patient à ne plus mésuser son TSO par voie IV ou inhalée.

L'association BHD/NLX n'apporte pas d'amélioration sur le bénéfice médical rendu par rapport à la BHD simple, son objectif est de réduire le taux de mésusage.

2. UNE STIGMATISATION DES PATIENTS

Le SUBOXONE® est un médicament prescrit de préférence pour des patients aux antécédents de mésusage.

Pourtant, le laboratoire Indivior France, anciennement Reckitt Benckiser, recommande de proposer systématiquement ce médicament lors des nouvelles inclusions.

Effectivement, réserver le SUBOXONE® pour les patients aux antécédents de mésusage risquerait de renforcer la stigmatisation d'une partie des patients.

L'intérêt de garder la BHD simple sur le marché se pose [26]. Afin de limiter à la fois la diffusion de la BHD sur le marché noir, permettre une diminution de son mésusage, éviter la stigmatisation des patients sous SUBOXONE®, faudrait-il uniquement garder l'association BHD/NLX sur le marché ?

En France, il serait difficile d'envisager une telle décision, le SUBUTEX® ainsi que ses génériques étant les MSO les plus prescrits.

3. USAGE NON CONFORME

a. OPPIDUM

OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) est un dispositif de pharmacosurveillance et de veille sanitaire sur les substances psychoactives du réseau français d'addictovigilance.

L'enquête de 2012 relève les premières citations de SUBOXONE® [27].

Chez les 614 sujets consommant du SUBUTEX®, l'obtention illégale concerne 11 % des individus.

Chez les sujets consommant de la méthadone sous protocole, l'obtention illégale est plutôt basse : 5 % des 1 474 utilisateurs de la forme sirop et 3 % des 841 utilisateurs de la forme gélule.

Chez les 75 sujets consommant du SUBOXONE®, une seule personne l'avait obtenu illégalement.

b. TEMOIGNAGES

Sur le forum Psychoactif [28], un forum d'échanges d'expérience et de questions sur les substances psychoactives, certains usagers se demandent si le SUBOXONE® peut être détourné par voie IV ou nasale (Figure 20).

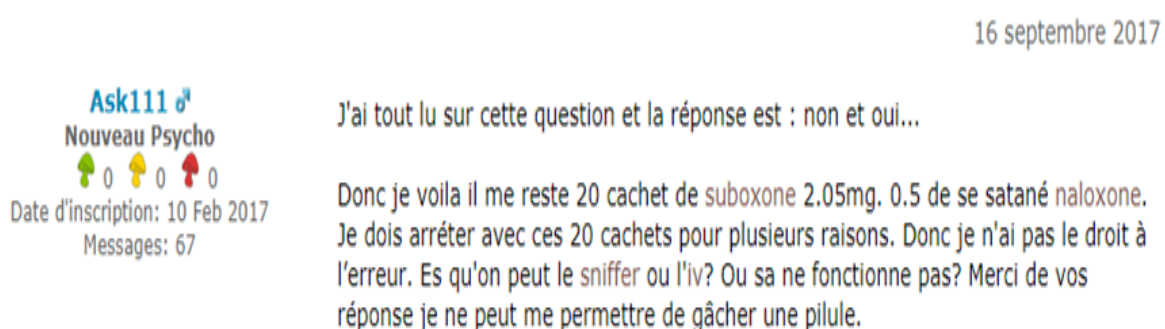


Figure 20 : Message « SUBOXONE®, peut-on le sniffer ou l'IV ? » Source : Psychoactif [28].

Plusieurs témoignages affirment que le SUBOXONE® peut être pris par voie IV (Figure 21) et nasale (Figure 22).



Figure 21 : Témoignages de la prise du SUBOXONE® en injection. Source : Psychoactif [28].

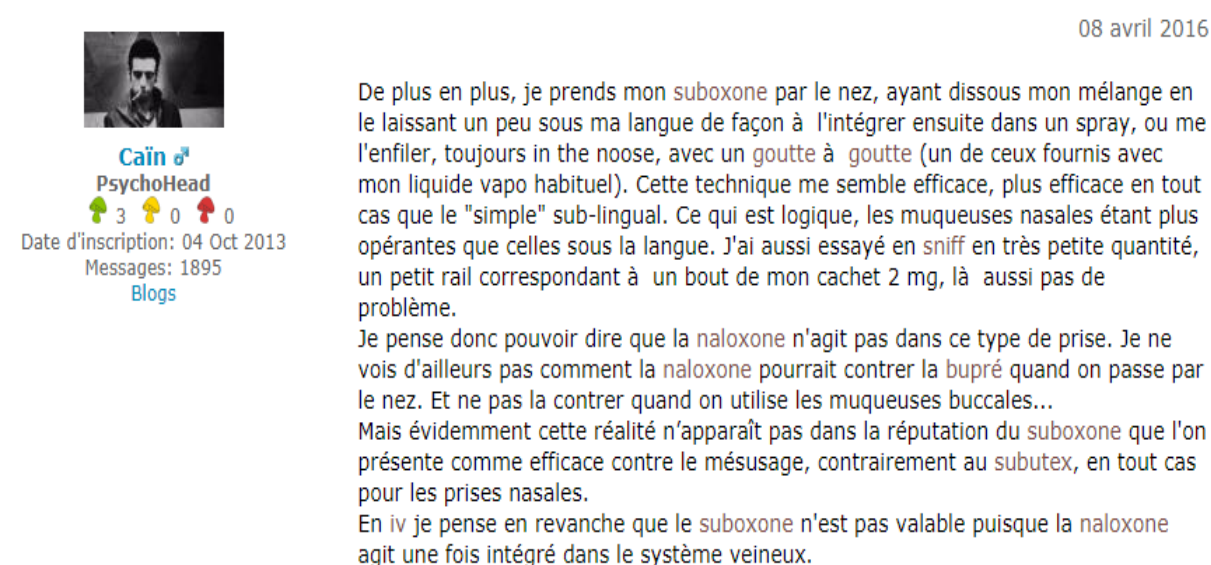


Figure 22 : Témoignage de la prise du SUBOXONE® par voie nasale. Source : Psychoactif [28].

Depuis sa mise sur le marché, les échanges d'expériences d'usage non conforme du SUBOXONE® sont nombreux et s'accompagnent des méthodes de mésusage.

E. OROBUPRE®

1. TEMOIGNAGES

Le FLYER n°79 (mai 2019) [29] délivre des témoignages d'usagers et de cliniciens sur la nouvelle forme de BHD, OROBUPRE®.

Le FLYER est un bulletin de liaison des centres de soins spécialisés pour toxicomanies, des médecins relais, des réseaux de soins, des pharmaciens d'officine, et des structures de soins auprès des usagers de drogues.

Les témoignages de nombreux médecins confirment la nécessité de diminuer la posologie lors d'un changement entre SUBUTEX® (ou l'un de ses génériques) ou SUBOXONE® vers OROBUPRE®.

Les échanges entre médecins et patients informent qu'il est rare que le patient garde 10 minutes leur comprimé sous la langue sans déglutir (SUBUTEX® et génériques, SUBOXONE®), ce qui engendre une moindre absorption et une moins bonne biodisponibilité.

Le passage vers OROBUPRE® améliore pourtant le confort de prise chez les patients et permet un gain de temps avec une dissolution rapide de l'ordre de 15 secondes.

2. MESUSAGE

Selon les témoignages des usagers sous OROBUPRE® [29], l'injection de cette spécialité est douloureuse avec des sensations de brûlures, probablement dues à la présence de menthol.

Il est aussi difficile de transformer le lyophilisat en poudre.

Chez les patients sniffeurs, OROBUPRE® pourrait être une réponse pour renoncer à cette pratique et bénéficier en même temps d'une bonne biodisponibilité de la BHD.

IV. MESURES EN COURS ET A VENIR

A. PLAN GOUVERNEMENTAL 2018-2022

Le SUBOXONE[®] est un acteur dans la lutte contre le mésusage et le trafic de la BHD. Cependant, il ne représente qu'un élément dans cette lutte.

Le 19 décembre 2018, le cabinet du Premier Ministre Edouard Philippe a validé le plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022 [30].

Ce nouveau plan fait suite au plan gouvernemental 2013-2017 de la lutte contre les drogues et les conduites addictives qui visait à améliorer la qualité de la prise en charge des patients et le développement à l'accès aux TSO.

Le plan 2018-2022 comprend 6 principaux axes :

- **La protection dès le plus jeune âge** : avec un système de prévention et de responsabilisation...
- **Une meilleure réponse aux conséquences des addictions pour les citoyens et la société** : en améliorant l'offre en matière de réduction des risques et des dommages, en favorisant la réinsertion des personnes dans le cadre d'un parcours de vie...
- **L'amélioration de l'efficacité de la lutte contre le trafic** : en renforçant les moyens et les compétences dédiées, en limitant l'attractivité des trafics...
- **Le renforcement des connaissances et favoriser leur diffusion** : en resserrant les liens entre chercheurs, décideurs, professionnels et citoyens...
- **Le renforcement de la coopération internationale** : en promouvant sur la scène internationale une politique de lutte contre les drogues.
- **La création des conditions de l'efficacité de l'action publique sur l'ensemble du territoire** : avec une mobilisation dans les outre-mer.

Le plan prévoit aussi de développer la formation initiale et continue des professionnels de santé sur les risques liés à la prescription de médicaments générateurs de conduites addictives tels que les benzodiazépines et les antalgiques opiacés.

B. OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES MÉDICAMENTS ANTALGIQUES

Aux Etats-Unis, en 2017, le Président Donald Trump déclare l'état d'urgence sanitaire suite à l'augmentation rapide de la mortalité par surdose d'opioïdes. En 2016, environ 60 000 décès étaient liés à une overdose aux Etats-Unis.

En France, en 2017, l'unité INSERM 1107 Neuro Dol de l'Université d'Auvergne et les services de pharmacologie médicale et de la douleur du Centre Hospitalier Universitaire de Clermont Ferrant ont initié la structuration d'un Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA) [31].

Il est constitué d'une équipe pluridisciplinaire comprenant des médecins et pharmaciens pharmacologues, des médecins algologues, des psychiatres, des addictologues, des généralistes et des spécialistes des bases de données en santé.

L'OFMA a pour missions principales de participer à la pharmacosurveillance et de promouvoir le bon usage des médicaments antalgiques en France.

Il s'agit de mieux surveiller et sécuriser les médicaments antalgiques, notamment les médicaments antalgiques opiacés/opioïdes, en amont de potentiels phénomènes d'abus et de mésusage.

En effet, en France, entre 2004 et 2017, la prévalence annuelle de prescription de la codéine a augmenté de 150 %, et celle du tramadol à 123 %. La prescription d'opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse a augmenté de 88 %, dont 1180 % pour l'oxycodone [32].

L'augmentation des prescriptions antalgiques opioïdes incite à la prudence afin d'éviter une « crise des opioïdes » similaire aux Etats-Unis.

C. LES ATTENTES

1. PRIMO-PRESCRIPTION DE LA METHADONE EN VILLE

La méthadone, au contraire de la BHD, nécessite une initialisation en CSAPA ou par un médecin hospitalier.

Le plan gouvernemental 2013-2017 a prévu l'extension de l'étude METHAVILLE, lancée en 2012 sur l'initiative de l'ANRS (Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales).

Cette étude a pour but d'évaluer la sécurité et la faisabilité de la primo-prescription de la méthadone en médecine de ville [33] [34].

Les résultats de cette étude montrent une efficacité équivalente de l'initiation de la méthadone entre le secteur spécialisé et les médecins de ville formés et expérimentés.

Une formation à la prescription et à la délivrance des opioïdes/opiacés est indispensable afin de diminuer les risques de surdoses.

La primo-prescription de la méthadone par les médecins généralistes permettrait d'assurer un meilleur accès aux TSO et de lutter contre l'utilisation de la méthadone en « médecine de rue ».

2. ACCES FACILITE A LA NALOXONE

En France, la naloxone utilisée dans le cadre du traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes est disponible sous deux spécialités :

- le NALSCUE[®] : une solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose, qui ne sera plus disponible après décembre 2020 ;
- le PRENOXAD[®] : une solution injectable en IM par seringue préremplie.

Ces spécialités sont disponibles dans les établissements de santé et les centres spécialisés en addictologie. Le PRENOXAD[®] est aussi disponible avec prescription médicale facultative dans les pharmacies d'officine [35].

Dans la feuille de route 2019-2022, établie par le ministère des Solidarités et de la Santé, l'élargissement de la diffusion des kits de naloxone prêts à l'emploi fait partie des objectifs pour prévenir et agir face aux overdoses aux opioïdes [36].

Trois spécialités de NLX ont reçu une AMM européenne :

- NYXOID® (AMM : 10/11/2017) : flacon pulvérisateur en récipient unidose ;
- NALOXONE ADAPT® (AMM : 27/03/2018) : flacon pulvérisateur unidose en verre ;
- VENTIZOLVE® (AMM : 08/10/2018) : flacon pulvérisateur unidose en verre.

L'ANSM annonce la commercialisation prochaine de ces spécialités en France.

3. NOUVELLES SPECIALITES

Le 21 juin 2018 a eu lieu la Journée d'échange partenarial de la Commission des stupéfiants et psychotropes. L'ANSM a publié le compte-rendu des évolutions attendues dans la prise en charge médicamenteuse des troubles liés à l'usage des opioïdes [36].

De nouvelles spécialités sont attendues dans les TSO, notamment :

- **ZUBSOLV®** comprimé sublingual à différents dosages (0,7/0,18 mg, 1,4/0,36 mg, 2,9/0,71 mg, 5,7/1,4 mg, 8,6/2,1 mg, 11,4/2,9 mg).

Il s'agit d'une spécialité à base de BHD associé à la NLX. La biodisponibilité de ZUBSOLV® est supérieure au SUBOXONE® avec un temps de désintégration plus rapide. La dissolution sous la langue du ZUBSOLV® dure 40 secondes alors que le SUBOXONE® nécessite 5 à 10 minutes. Il n'est pas interchangeable avec les autres médicaments contenant de la BHD en raison de sa biodisponibilité potentiellement différente [36].

Il a obtenu une AMM le 14/11/2017.

- **PROBUPHINE®**, implant.

Il s'agit d'un implant sous-cutané contenant 80 mg de BHD. Il est indiqué dans le maintien du traitement de la dépendance aux opioïdes chez les patients qui ont atteint et maintiennent une stabilité clinique prolongée à une dose faible à moyenne de BHD transmuqueuse.

Un geste chirurgical est nécessaire, avec pose simultanée de 4 implants pour une durée de 6 mois.

La demande d'AMM est en cours d'évaluation européenne. Il a été approuvé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) le 26/05/2016.

- **CAM2038** (pas encore de nom commercial) solution injectable à libération prolongée, du laboratoire suédois Camurus.

Il s'agit d'une forme injectable en sous-cutané (SC) de BHD, qui possède la même indication que les formes sublinguales.

L'injection SC se fait soit toutes les semaines (8, 16, 24 et 32 mg), soit tous les mois (64, 96, 128 et 160 mg). L'administration est réservée aux professionnels de santé. L'initiation peut se faire avec ou sans phase préalable avec un traitement par voie orale. La supplémentation en BHD injectable à LP est possible lors de la phase de maintien.

La demande d'AMM est en cours d'évaluation européenne.

Par ailleurs, le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP), une division de l'Agence européenne du médicament, a rendu un avis favorable à la mise à disposition d'une forme injectable de BHD à action rapide (02/03/17). L'objectif est de réduire les risques et les dommages liés à l'injection de comprimé de BHD chez les usagers injecteurs de BHD et/ou d'autres opioïdes et/ou dépendants à l'injection. Il n'y a pour l'instant pas de demande d'AMM déposée à ce jour.

Il y aura donc prochainement d'autres spécialités pharmaceutiques dans le cadre des TSO avec des doses, des modes d'administrations et des durées d'action différentes.

CONCLUSION

Les traitements de substitution aux opiacés sont une prise en charge à la fois médicale, psychologique et sociale des patients. Ces traitements ont permis une meilleure prise en charge des personnes dépendantes aux opiacés/opioïdes.

Entre 2011 et 2017, le nombre de bénéficiaires d'un MSO a augmenté mais de façon non significative. En 2017, le MSO le plus prescrit reste le SUBUTEX[®] (61 %), puis la METHADONE[®] (38 %) et enfin le SUBOXONE[®] (5 %).

Par rapport à la méthadone, la BHD est potentiellement moins dangereuse d'utilisation en ce qui concerne le risque d'overdose. Elle est aussi plus facile à prescrire. Sa très large accessibilité a ainsi permis la médicalisation et l'accès aux soins à un plus grand nombre de personnes dépendantes aux opiacés.

Cependant, ces MSO posent un problème majeur : leur détournement à visée de « défonce », leur mésusage, ainsi que leur trafic.

Ces détournements et mésusages entraînent des risques d'overdoses pouvant conduire au décès.

Par ailleurs, la part des MSO dans les substances impliquées dans les décès directement liés à l'abus de médicaments et de substances est importante.

En 2017, la méthadone était impliquée dans 37 % et la BHD dans 8 % de ces décès.

La BHD est aussi connue pour être mésusée. Le SUBOXONE[®], en combinant buprénorphine et naloxone, devait apporter une solution à ce mésusage. Pourtant, l'aura du SUBOXONE[®] de ne pas pouvoir s'injecter ou être sniffée n'a pas eu le succès escompté. Des usagers rapportent qu'il n'y a pas d'effets de manque après injection ou inhalation du SUBOXONE[®], et donnent même des conseils à sa « bonne » préparation.

Malgré un détournement moindre par rapport aux autres MSO, le SUBOXONE[®] reste peu prescrit.

Une évolution des modalités de prescription se met petit à petit en place afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique chez des patients sous TSO.

Depuis 2014, la méthadone sous forme gélule est passée d'une prescription maximale de 14 jours à 28 jours. C'est à partir de cette même année que la forme gélule de la méthadone a été prescrite majoritairement par rapport à la forme sirop.

La méthadone est toujours actuellement soumise à prescription initiale en CSAPA ou par un médecin hospitalier, mais il se pourrait que cela change. Sa prescription en médecine de ville devrait la rendre encore plus accessible. Cette mesure sera sûrement bien accueillie par les patients et les prescripteurs, d'autant qu'elle est réputée non injectable.

En 2018, afin d'optimiser l'efficacité du traitement par SUBUTEX[®], des modifications de posologie ont été apportées, notamment sur la dose maximale journalière qui s'est alignée à celle du SUBOXONE[®], passant de 16 à 24 mg/j.

D'autres alternatives thérapeutiques vont bientôt être mises sur le marché afin d'élargir et améliorer la prise en charge des patients dépendants aux opiacés.

La lutte contre les drogues et les conduites addictives évolue aussi et prévoit de développer la formation initiale et continue des professionnels de santé sur les médicaments addictogènes.

Cela reste une préoccupation importante, au vu notamment de l'actualité sur les surdosages aux médicaments opiacés/opioïdes, comme le tramadol et l'oxycodone et les nombreux décès qui en découlent.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Arrêté du 12 juillet 2017 portant modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses. *Légifrance* [consulté le 16/09/2019]. Disponible en ligne sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000035187458&dateTexte=&categorieLien=id>

[2] Brisacier AC. Tableau de bord « Traitements de substitution aux opioïdes » *OFDT*, mars 2019 [consulté le 16/09/2019]. Disponible en ligne sur : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO190308.pdf>

[3] Rapport national à l'EMCDDA 2017 - Workbook 2 : Usages de substances illicites en populations générale et spécifiques. *OFDT*, 2017 [consulté le 16/09/2019]. Disponible en ligne sur : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/France2017-2-0-UsagesFR.pdf>

[4] Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK. Pharmacogenetics of opioids. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:429–44.

[5] Qu'est-ce qu'une drogue ? *MILD&CA*, 7 août 2015 [consulté le 01/06/2019]. Disponible en ligne sur : <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-droque>

[6] Qu'est-ce qu'une addiction ? *MILD&CA*, 10 août 2015 [consulté le 25/09/2019]. Disponible en ligne sur : <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction>

[7] Richard D, Senon JL, Hautefeuille M, Facy F. *L'Héroïne*. *Revue Toxibase* n°1 (1^{er} trimestre 1998). Pp 1-27

[8] Cadet-Taïrou A, Gandilhon M, Martinez M, Milhet M, Néfau T. *Substances psychoactives, usagers et marchés : les tendances récentes (2016-2017)*. *Tendances*, n° 121, 2017, 8 p.

[9] Héroïne et autres opioïdes. *OFDT*, octobre 2018 [consulté le 01/06/2019]. Disponible en ligne sur : <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/heroine-et-autres-opiaces/>

[10] Lahaie E, Cadet-Taïrou A. *Héroïne composition, prix, connaissances des usagers*. *OFDT*, 55 p. Mai 2014

[11] Evolution du nombre de décès par surdose depuis 1985. *OFDT*, juillet 2018 [consulté le 01/06/2019]. Disponible en ligne sur : <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/evolution-du-nombre-de-deces-par-surdose/>

[12] DRAMES – Résultats de l'enquête 2018. *ANSM*, août 2020 [consulté le 14/08/2020]. Disponible en ligne sur : [https://www.ansem.sante.fr/var/ansem_site/storage/original/application/904eb88dc2a3a1a26c62d68d4937fca2.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansem_site/storage/original/application/904eb88dc2a3a1a26c62d68d4937fca2.pdf)

- [13] Substitution aux opiacés, synthèse des informations disponibles de 1996 à 2001 en France, *OFDT*, 82p. Juin 2003
- [14] Stéribox. *Apothicom* [consulté le 25/09/2019]. Disponible sur : <http://www.apothicom.org/steribox-histoire-clinique.htm>
- [15] Brisacier AC, Tableau de bord « Traitements de substitution aux opioïdes ». *OFDT*, Mars 2019
- [16] Méthadone chlorhydrate, pp.1428-1430 ; Subutex, pp.2216-2219 ; Suboxone, pp.2216-2218. *Vidal*, 2013.
- [17] Commission de la Transparence sur la buprenorphine. *HAS*, 6 décembre 2017, p14.
- [18] Paitraud D. OROBUPRÉ : nouvelle spécialité de buprénorphine. *Vidal*, 13 novembre 2018 [consulté le 02/06/2019]. Disponible en ligne sur : https://www.vidal.fr/actualites/22931/orobupre_2_mg_et_8_mg_lyophilisat_oral_nouvelle_specialite_de_buprenorphine/
- [19] Cadet-Taïrou A, Lermenier-Jeannet A, Gautier S. Profils et pratiques des usagers de drogues rencontrés dans les CAARUD en 2015. *OFDT*, septembre 2018 [consulté le 14/10/19]. Disponible en ligne sur : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxacy9.pdf>
- [20] Milhet M, Cadet-Taïrou A avec les coordinateurs des sites TREND. Usages de BHD non conformes au cadre médical. *OFDT Thema TREND*, mai 2017 [consulté le 11/10/2019]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxmmx5.pdf>
- [21] Navarro AC. Trafic de Subutex : neuf pharmaciens au correctionnel. *Le Moniteur des pharmacies*, 26 octobre 2016 [consulté le 30/09/2019]. Disponible en ligne sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/161026-traffic-de-subutex-neuf-pharmaciens-au-correctionnel.html>
- [22] Békaerta J, Podevin G. *Psychopathologie des mésusages du Subutex® : le syndrome de Popeye*. *L'Encéphale* (2015) 41, 229-237
- [23] Lepère B, Gourarier L, Sanchez M, Adda C, Peyret E, Nordmann F, Ben Soussen P, Gisselbrecht M, Lowenstein W. *Diminution du nombre de surdoses mortelles à l'héroïne, en France, depuis 1994. A propos du rôle des traitements de substitution*. *Annales de médecine interne*, 2001, Vol. 152, n° 3 Suppl., p. 1S5-1S12.
- [24] Brisacier AC, Palle C, Michel Mallaret. *Décès directement liés aux drogues*. *Tendances* 133, juillet 2019. *OFDT*
- [25] SUBOXONE, (buprénorphine/naloxone), traitement de la dépendance aux opioïdes. *HAS*, 10 septembre 2015 [consulté le 30/09/2019]. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2030404/fr/suboxone-buprenorphine/naloxone-traitement-de-la-dependance-aux-opioides

[26] Rolland B, Muysen A, Danel T, Cottencin O. Faut-il retirer la buprénorphine haut dosage du marché français ? , *Revue d'Epidemiologie et de Santé Publique*. Vol.61, n°2, avril 2013

[27] Résultats de l'enquête OPPIDUM 2012. ANSM, octobre 2012 [consulté le 03/06/2019]. Disponible en ligne sur :

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/45436a0d0205379043b0e3de2be48648.pdf

[28] IV SUBOXONE fonctionne malgré la naloxone. *Psychoactif*, novembre 2017 [consulté le 21/10/2019]. Disponible en ligne sur : <https://www.psychoactif.org/forum/t28478-p1-suboxone-fonctionne-malgre-naloxone.html#divx>

[29] Bara J, Masseron P, Vosgien V, Jehanne C, Merlin P, Robinet S. *Saison 2 : Orobupré*®. LE FLYER, N°75 p. 11, mai 2019

[30] Plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022. *MILD&CA*, janvier 2019 [consulté le 08/11/2019]. Disponible en ligne sur : <https://www.drogues.gouv.fr/la-mildec/le-plan-gouvernemental/mobilisation-2018-2022>

[31] OFMA : Missions de l'Observatoire. OFMA, [consulté le 31/08/20]. Disponible en ligne sur : <http://www.ofma.fr/page-d-exemple-2/missions-de-l-observatoire/>

[32] OFMA : Prescription des antalgiques opioïdes en France entre 2004 et 2017 : évolution et impact en termes de morbi-mortalité. OFMA, 20 septembre 2018 [consulté le 31/08/20]. Disponible en ligne sur : <http://www.ofma.fr/publications/>

[33] La synthèse des évaluations de quatre actions spécifiques du plan gouvernemental 2013-2017. *MILD&CA*, janvier 2018 [consulté le 02/07/2018]. Disponible en ligne sur : <http://www.drogues.gouv.fr/actualites/synthese-evaluations-de-quatre-actions-specifiques-plan-gouvernemental-2013-2017-ligne>

[34] Carrieri PM, Michel L, Lions C, Cohen J, Vray M, Mora M, Marcellin F, Spire B, Morel A, Roux P. *Methadone Induction in Primary Care for Opioid Dependence: A Pragmatic Randomized Trial (ANRS) Methaville*. Plos One. 13 novembre 2014; e112328: p.e112328.

[35] Cochois I. Surdosage ou overdose aux opioïdes : l'ANSM fait le point sur l'offre thérapeutique de la naloxone en France. *Vidal*, 5 septembre 2019 [consulté le 24/11/2019]. Disponible en ligne sur : https://www.vidal.fr/actualites/23871/surdosage_ou_overdose_aux_opioides_l_ansm_fait_le_point_sur_l_offre_therapeutique_de_la_naloxone_en_france/?cid=Eml_000496

[36] Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes. Feuille de route 2019-2022. *Ministère des Solidarités et de la Santé*, juillet 2019 [consulté le 24/11/2019]. Disponible en ligne sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_prevention_des_surdoses_opioides-juillet_2019.pdf

- [37] Quelles sont les évolutions attendues dans la prise en charge médicamenteuse des troubles liés à l'usage des opioïdes ? Journée d'échange partenarial de la Commission des Stupéfiants et psychotropes du 21 juin 2018. ANSM [consulté le 01/06/19]. Disponible en ligne sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/013b152fetc4971ab4e436b60ca307b8.pdf
- [38] ZUBSOLV. HAS, 16 octobre 2019 [consulté le 24/11/19]. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2892927/fr/zubsolv
- [39] Langlois E. *Les traitements de substitution vus par les patients. Quels sont les enseignements de leur expérience ?* Saint-Denis, OFDT, 2011, 150 p.
- [40] Coppel A. Les intervenants en toxicomanie, le sida et la réduction des risques en France. *Vivre avec les drogues*, A. EHRENBURG, édition du Seuil, Paris, 1996, p.75-108.
- [41] Beck F, Guignard R, Richard JB (INPES), Tovar ML, Stanislas Spilka (OFDT). Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010, *Tendances*, n° 76, OFDT, 6 p. Juin 2011
- [42] Auderset MJ, Held JB, Bloch-Lainé JF, Héroïne, cocaïne... voyage interdit, De La Martinière, coll. *Hydrogène*, 2004
- [43] Stoller KB, Bigelow GE, Walsh SL, Strain EC. Effects of buprenorphine/naloxone in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology* (2001) 154:230–242
- [44] Mendelson J, Jones RT, Fernandez I, Welm S, Melby AK, Baggott MJ,. Buprenorphine and naloxone interactions in opiate-dependent volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 60, 105–114(1996)
- [45] Robinson GM, Dukes PD, Robinson BJ, Cooke RR, Mahoney GN. The misuse of buprenorphine and a buprenorphine-naloxone combination in Wellington, New Zealand. *Drug Alcohol Dependence* (1993) 33;1:81-6
- [46] Daulouède JP, Caer Y, Galland P, Villeger P, Brunelle E, Bachellier J, Piquet JM, Harbonnier J, Leglise Y, Courty P. Preference for buprenorphine/naloxone and buprenorphine among patients receiving buprenorphine maintenance therapy in France: a prospective, multicenter study. *Journal of Substance Abuse Treatment*. Volume 38, Issue 1, January 2010, Pages 83–89
- [47] Barry DT, Moore BA, Pantalon MV, Chawarski MC, Sullivan LE, O'Connor PG, Schottenfeld RS, Fiellin DA. Patient satisfaction with primary care office-based buprenorphine/naloxone treatment. *Journal of General Internal Medicine*, 22 (2007), pp. 242–245
- [48] Finch JW, Kamien JB, Amass L. Two-year experience with buprenorphine–naloxone (Suboxone) for maintenance treatment of opioid dependence within a private practice setting. *Journal of Addictive Medicine*, 1 (2007), pp. 104–110

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : MENG Aude INE : 0873042436K

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 16 / 10 / 2020 à 18h30 Amphithéâtre ou salle : Amphi LUBIE

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 :

Aude Meng

Avis du directeur de thèse

Nom : A. LORGE

Prénom : Delphine

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 11/09/2020

Signature :

[Signature]

Avis du président du jury

Nom : A. LORGE

Prénom : Delphine

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 11/09/2020

Signature :

[Signature]

Décision du Doyen

☒ Favorable

☐ Défavorable

Le 8/10/2020
Le Doyen
[Signature]
B. DÉCAUDIN

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : MENG

Prénom : Alice

Titre de la thèse : Point sur l'utilisation des traitements de substitution aux opiacés

Mots-clés : METHADONE[®], SUBUTEX[®], SUBOXONE[®], OROBUPRE[®], état des lieux, prescription, mésusage

Résumé : Les traitements de substitution aux opiacés (TSO) ont permis une meilleure prise en charge des personnes dépendantes aux opiacés/opioïdes. Cependant, ces TSO ont été à la fois détournés dans un marché parallèle et mésusés. Ces détournements et mésusages entraînent des risques d'overdoses pouvant conduire au décès. La méthadone est d'ailleurs la 1^{ère} substance en France impliquée dans les décès directement liés à l'abus de médicaments et de substances. Le SUBOXONE[®], une combinaison de buprénorphine et de naloxone, devait empêcher le mésusage par voie intraveineuse mais elle reste peu prescrite et semble pouvoir être mésusé. Les TSO font parti intégrante du plan national de mobilisation contre les addictions. D'autres alternatives thérapeutiques devraient bientôt apparaître et améliorer l'offre de prise en charge des patients dépendants aux opiacés.

Membres du jury :

Président : Pr. Delphine ALLORGE, PU-PH, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Dr Nicolas KAMBIA, MCU, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Dr Louise CARTON, PHU, Faculté de Médecine