

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2005



THESE N° 327/1

Les mésusages de la buprénorphine haut dosage

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 10 Octobre 2005 à Limoges

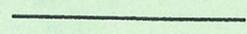
par

Nicolas JARRY

né le 6 janvier 1980 à BERGERAC (24)

JURY

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD	Président
Monsieur le Docteur Pierre COGNARD	Juge
Monsieur le Docteur Francis COMBY	Juge
Madame le Docteur Marie-Laure FERAL	Juge
Monsieur le Docteur Pierre VILLEGIER	Juge



Remerciements

Tout d'abord, je tenais à remercier l'ensemble des membres du jury qui a accepté de juger ce travail qui doit marquer la fin d'un cursus universitaire de six années passées à la faculté de Pharmacie de Limoges.

Ensuite, mes pensées vont pour monsieur Provost, pharmacien à Creysse (24), et son équipe officinale qui m'ont permis de découvrir le métier de pharmacien d'officine, lors de mon premier stage officinal.

Je n'oublie pas non plus madame Brutus, pharmacienne à Isle (87), et son équipe, qui, eux, ont apportés les compétences finales à ma formation lors du stage officinal de fin de sixième année.

Enfin, et je ne peux pas ne pas les citer, je remercie l'ensemble des membres de ma famille, ainsi que ma compagne qui m'ont soutenus dans les bons comme dans les mauvais moments pendant ces années d'étude éprouvantes, et ces derniers mois qui le furent encore plus.

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur CHULIA Dominique

Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACIE GALENIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE – CHIMIE MINERALE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE – HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMTOLOGIE
EA KIM Leng	PHARMACODYNAMIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOFTI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUE ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLLES Philippe	INFORMATIQUE

PROFESSEUR ASSOCIE

BAMBA Moriféré

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel ANGLAIS

SOMMAIRE

I. <u>Première partie : l'historique</u>	p.13
A. Introduction	p.13
B. Le contexte politique	p.14
C. L'évolution des concepts jusqu'à la notion d'addiction	p.15
II. <u>Deuxième partie : Le bon usage de la buprénorphine haut dosage</u>	p.19
A. Bases pharmacologiques de la dépendance	p.19
B. Action des opioïdes	p.20
1. Les opioïdes endogènes	p.21
2. Les récepteurs aux opioïdes	p.21
a) Les récepteurs μ	p.22
b) Les récepteurs δ	p.22
c) Les récepteurs κ	p.23
d) Les récepteurs σ	p.23
3. Action des opioïdes agonistes au niveau cellulaire	p.23
4. Adaptations neuronales suite à l'usage chronique d'opioïdes	p.24
5. Action des opioïdes sur les différents systèmes neuronaux	p.25
6. Les effets centraux et périphériques des opioïdes	p.26
a) Les effets centraux	p.26
b) Les effets périphériques	p.26
7. Les effets endocriniens	p.27
8. Les effets immunologiques	p.27
9. Les complications somatiques	p.28
C. Système de récompense et dépendance	p.28
1. Le système de récompense	p.28
2. Action des opioïdes	p.29
3. Dépendance et récompense	p.30
D. La notion d'anesthésie affective	p.31

E. La notion de conditionnement	p.32
F. La tolérance	p.34
1. Définition	p.34
2. La théorie des processus opposés	p.34
3. La tolérance, un effet conditionné	p.35
G. Conclusions	p.35
H. La buprénorphine	p.37
1. Données pharmaceutiques	p.37
a) Présentation commerciale	p.37
b) Formules chimiques	p.38
c) Présentation galénique	p.39
2. Données pharmacologiques	p.40
a) Pharmacodynamie	p.40
b) Pharmacocinétique	p.42
I. Le cadre législatif	p.45
1. Indication	p.46
2. La prescription et la dispensation	p.46
J. Le soin : les modalités de prise en charge nécessaires à la mise en œuvre et au suivi du traitement de substitution aux opiacés	p.48
1. Bilan préalable	p.48
a) Contexte de la demande	p.48
b) Diagnostic avéré de dépendance aux opiacés	p.48
c) Évaluation globale (trajectoire et état de santé)	p.49
2. Initialisation du traitement	p.50
a) Informer	p.50
b) Définir un cadre de soin avec le patient	p.52
c) Travailler en réseau tout en respectant la confidentialité	p.52

d) Mise en œuvre du traitement de substitution aux opiacés	p.53
3. Adaptation du traitement	p.54
a) Posologies	p.54
b) Tenir au courant le pharmacien	p.55
c) Veiller aux mauvaises utilisations	p.55
d) Prévenir et traiter les effets secondaires	p.55
e) Les comorbidités	p.56
4. L'arrêt d'un traitement de substitution aux opiacés	p.59
a) Pourquoi arrêter un traitement de substitution aux opiacés?	p.59
b) Comment arrêter un traitement de substitution?	p.59
III. <u>Troisième partie : les mésusages de la buprénorphine haut dosage</u>	p.61
A. Les chiffres récents concernant la buprénorphine haut dosage	p.61
B. Le cadre de l'usage	p.62
C. Les différents types de mésusages	p.63
1. Les pratiques non réglementaires	p.63
a) Changement de la voie d'administration de la buprénorphine	p.63
b) Prises fractionnées dans la journée	p.64
c) L'augmentation des doses de buprénorphine	p.65
2. La polyconsommation	p.65
3. Le nomadisme médical	p.65
4. Le trafic et le marché parallèle	p.66
D. Les risques médicaux encourus	p.68
1. Problèmes de santé	p.68
a) Les effets secondaires désirés et indésirables	p.68
b) Les différentes affections observées	p.69

c) Le syndrome de sevrage ou d'abstinence	p.69
d) Décès par potentialisation benzodiazépines / buprénorphine	p.70
2. Cas particulier de l'injection	p.70
a) Complications locorégionales	p.71
b) Complications systémiques	p.71
c) Les risques de contamination	p.72
3. Complications avec risque vital	p.72
<u>IV. Quatrième partie : les réponses proposées pour diminuer les mésusages de la buprénorphine haut dosage</u>	p.74
A. Agir au niveau de l'utilisateur : la prévention par l'information	p.75
B. Agir au niveau des professionnels de santé	p.76
1. Améliorer l'organisation des soins	p.76
a) Lutter contre un isolement des prescripteurs	p.76
b) Coordonner l'offre de soins	p.77
2. Le travail en réseau	p.78
a) Formation des professionnels	p.78
b) Contact entre médecins et pharmaciens fréquent et régulier	p.80
C. Agir au niveau du produit et de la réglementation	p.80
1. La méthadone, une alternative à encourager ?	p.80
a) Homogénéisation des cadres réglementaires	p.80
b) Primo prescription de méthadone en ville	p.81
2. Amélioration de la galénique de la buprénorphine haut dosage	p.81
a) Eviter la possibilité d'injection des comprimés de buprénorphine haut dosage	p.81
b) Mise à disposition de formes injectables de buprénorphine haut dosage	p.82
c) Association de la buprénorphine haut dosage à un antagoniste morphinique	p.82

3. La question de l'alternative par l'héroïne	p.83
4. Une possibilité à mieux évaluer : la méthadone injectable	p.84
V. <u>Cinquième partie : conclusion générale</u>	p.85
Annexes	p.91
Bibliographie	p.96
Table des matières	p102
Serment de Galien	p105

I. Première partie : l'historique

A. Introduction

La buprénorphine est un opioïde semi-synthétique dérivé de la thébaine découvert en 1973 aux Etats-Unis par Alan Cowan et John Lewis. (37)

Dès la fin des années soixante dix, aux Etats-Unis, elle est présentée comme une alternative éventuelle aux prescriptions massives et plus ou moins risquées de méthadone. Malgré la publication dans des revues spécialisées de quelques articles dithyrambiques, la Food and Drug Administration (équivalent de l'Agence du médicament aux Etats-Unis) ne donnera pas son aval pour la commercialisation de cette molécule dans l'indication de substitution aux opiacés chez des personnes dépendantes. (47)

Ainsi, au début des années quatre-vingt, c'est en Australie et surtout en Europe que sont décrites les premières expériences avec cette molécule. Il s'agissait alors de prescriptions détournées du médicament alors disponible, le TEMGESIC° (commercialisé par les laboratoires Reckitt & Colmann), celui-ci n'ayant officiellement pour seule indication que le traitement de la douleur.

En France, la buprénorphine n'est alors accessible que sous forme injectable jusqu'en 1990, puis sous forme sublinguale hydrosoluble faiblement dosée (0,2 milligrammes) et donc possiblement injectable. De nombreux professionnels constatent, à cette époque, un accroissement des cas de détournements et de toxicomanies graves par injection de ce produit.

Alors que la communauté médicale internationale s'interroge encore sur la possibilité d'un développement de la prescription de buprénorphine, c'est en France qu'une forme haut dosage de la buprénorphine (commercialisé sous le nom de SUBUTEX°

par les laboratoires Shering-Plough) est mise sur le marché en février 1996 dans une indication de substitution. Cette commercialisation s'explique en grande partie par le contexte administratif et politique qui règne alors.

B. Le contexte politique

Guidée par les événements de santé publique qui sont apparus entre 1970 et aujourd'hui, la politique française est en grande partie responsable de l'évolution concernant les traitements de substitution aux opiacés, et notamment de la mise sur le marché de la buprénorphine haut dosage.

Jusqu'en 1993, cette politique est essentiellement axée sur une réduction du trafic et de l'usage de drogues avec d'une part un volet médical limité au sevrage et à l'abstinence et d'autre part des interventions dites spécialisées extrêmement hétérogènes, qui ont concerné de moins en moins de personnes en ne s'accordant que sur un seul point, celui du consensus anti-substitution. L'une des seules mesures exceptionnelles de cette période date de 1987 avec la mise en vente libre du matériel d'injection. Entre les années quatre-vingt et 1993, l'institution qui reçoit le plus d'usagers de drogues est la prison. (44)

Depuis 1994, la politique conserve un axe de lutte contre le trafic mais avec un volet médical pragmatique fondé, pour cause de Sida, sur la réduction des risques et des méfaits liés aux usages de drogues, développant ainsi l'accès aux traitements de substitution. Le choix de la buprénorphine haut dosage fait en France est alors dicté par la situation engendrée par la politique menée jusqu'alors. En effet, d'une part, les pouvoirs publics sont mis en cause dans la politique menée contre le Sida et d'autre part, la réticence des professionnels spécialistes en toxicomanie envers les pharmacothérapies de substitution se traduit sur le terrain par l'existence en 1992 de seulement trois centres délivrant de la méthadone. (47) Or, le retard en matière de

méthadone fait que le coût financier représenté par l'ouverture de nouveaux centres de dispensation est très important. Ceci pousse donc les pouvoirs publics à privilégier le recours à la buprénorphine en médecine de ville.

C. L'évolution des concepts jusqu'à la notion d'addiction

Les substances, hier appelés drogues et aujourd'hui dites psychoactives, et les pratiques qui sont qualifiées maintenant d'addictives modifient le fonctionnement psychique humain et la perception du quotidien.

Au milieu du XIX^{ème} siècle, la notion de toxique et de drogue est créée. Au début du XX^{ème} siècle, les personnes usant de ces produits toxiques sont incluses dans une catégorie appelée « toxicomane » ou « drogué ». Jusqu'alors, seul le produit psychotrope est considéré comme à l'origine des troubles, et responsable de l'intoxication. Pour lutter contre ces conduites, les attitudes préventives ou thérapeutiques logiques étaient donc l'éradication pur et simple du produit toxique, de la drogue. L'abstinence absolue et définitive en cas de dépendance était donc à la base des thérapies mises en place lors de cette période. Cette rupture avec le toxique était censée inscrire le toxicomane, ou plus exactement l'ex-toxicomane, dans une démarche de santé et de vie harmonieuse. Toutefois, il était reconnu que le sevrage était la condition nécessaire mais toujours insuffisante à cet objectif de désintoxication. (44)

Vers 1910, le mot toxicomanie apparaît. Il est rendu au fil des décennies synonyme d'interdit et de délinquance.

Sous le terme générique de toxicomanie sont donc incluses des pratiques très différentes et des consommations hétérogènes. La différenciation se fait d'abord sur la chimie des substances psychoactives et leurs modes de consommation.

Jusqu'à la fin des années soixante-dix, le statut du toxicomane, dépendant à l'héroïne par exemple, n'est pas considéré par les intervenants en toxicomanie comme celui de malade à part entière, mais comme celui de malade et délinquant.

C'est l'apparition du Sida au cours des années quatre-vingt qui va faire évoluer le statut de l'usager de drogue comme malade ou délinquant vers celui de consommateur à protéger de ses vulnérabilités personnelles et environnementales. Ils ne sont alors plus des malades d'emblée mais des personnes ayant des pratiques à risque et qu'il est possible d'informer des conséquences des usages et abus de substances psychoactives.

Ainsi, les toxicomanes, alors usagers de drogues, sont devenus, en l'espace d'une vingtaine d'années et sous l'impulsion d'une politique de réduction des risques induite par l'apparition du virus du Sida, des personnes ayant des pratiques addictives. La différence est aussi portée sur les modalités de prises des substances : l'usage, occasionnel ou festif, les abus nocifs, aigus ou chroniques, et les dépendances.

Auparavant, l'Organisation Mondiale de la Santé, dès 1969, avait abandonné le mot toxicomanie pour le remplacer par celui de pharmacodépendance.

Aujourd'hui, les concepts de toxicomanie, trop flou, et de pharmacodépendance, trop restrictif, tendent à être remplacés par la notion d'addiction.

Le mot addiction est tiré du droit romain ancien et s'associe à la notion d'esclavage. Repris au Moyen-âge pour indiquer une contrainte par le corps en cas d'endettement, il revint en France au sujet de l'alcoolisme avant d'être discuté pour l'ensemble des dépendances. En 1990, Goodmann a proposé des critères pour tenter de définir cette notion :

- échecs répétés pour résister à l'impulsion de s'engager dans un comportement spécifique ;
- tension interne croissante avant d'initier le comportement ;
- sentiment de plaisir ou de soulagement en entreprenant le comportement ;
- sentiment de perte de contrôle pendant la réalisation du comportement ;
- au moins cinq des manifestations suivantes :
 - préoccupations fréquentes pour le comportement ou les activités préparatoires à sa réalisation ;
 - fréquence du comportement plus importante ou sur une période de temps plus longue que celle envisagée par le sujet lui-même ;
 - efforts répétés pour réduire, contrôler ou arrêter le comportement ;
 - temps considérable passé à préparer le comportement, le réaliser ou récupérer de ses effets ;
 - réalisation fréquente du comportement lorsque des obligations occupationnelles, académiques, domestiques ou sociales doivent être accomplies ;
 - abandon ou réduction d'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisir ;
 - poursuite du comportement malgré la connaissance de l'exacerbation des problèmes physiques, psychologiques ou sociaux, déterminés par le comportement ;
 - besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence du comportement pour obtenir l'effet désiré (ou effet diminué si le comportement ne modifie pas son usage) ;
 - agitation ou irritabilité si le comportement ne peut être poursuivi.

Aujourd'hui, cette notion tend à être simplifiée, tout en étant précisée, et la proposition accessible au plus grand nombre faite en Angleterre consisterait à voir l'addiction comme un excessif appétit, cette théorie de l'excès pouvant conduire les objectifs thérapeutiques, non plus vers la seule abstinence, mais plutôt vers le contrôle de la consommation par le sujet dans un but de modération. (44)

II. Deuxième partie : Le bon usage de la buprénorphine haut dosage

A. Bases pharmacologiques de la dépendance

La dépendance aux opiacés est définie comme « une dépendance psychologique intense se manifestant par un besoin irréprensible de consommation d'opiacés, par le développement de la tolérance qui conduit à une augmentation incessante des doses pour le maintien de l'effet initial, et par une dépendance physique qui croît avec l'importance des prises et la durée de l'intoxication. »

La dépendance psychique se matérialise par une envie irréprensible, un besoin impératif de consommer le produit, une compulsion et se traduit par une recherche active aux dépens de toute autre activité sociale ou lucrative par exemple. Ce comportement compulsif est aussi appelé « craving ».

La tolérance se traduit par une diminution de l'effet de la substance, ce qui oblige l'individu à augmenter les doses pour obtenir l'effet escompté, puis pour se maintenir dans un état émotionnel satisfaisant. Cette tolérance explique pourquoi certains usagers peuvent s'administrer des doses qui pourraient s'avérer être mortelles chez un sujet naïf (qui n'a pas de passé avec le produit).

La dépendance physique se manifeste, lors de l'abstinence volontaire ou subie, par un syndrome de sevrage ou état de manque. Pour l'héroïne, il apparaît entre quatre et six heures après la dernière prise et connaît un pic dans les trente-six à soixante douze heures. Il est très redouté par les toxicomanes. Les symptômes sont une anxiété, une augmentation de la fréquence respiratoire au repos, une sudation excessive, une rhinorrhée, des larmoiements, une mydriase, une pilo-érection, des

bouffées de chaleur ou une sensation de froid avec frissons, des myalgies et une anorexie.

L'action pharmacologique des drogues et les phénomènes neurobiologiques qui surviennent lors de la consommation de substances psychoactives potentiellement toxicomanogènes montre une certaine régularité dans l'action de ces substances sur le cerveau. Selon toute vraisemblance, la pharmacodépendance s'accompagne donc d'un dérèglement neuronal. Il est complexe, pas encore totalement élucidé, mais apporte un recul et des moyens pour les professionnels de santé amenés à s'occuper de personnes pharmacodépendantes.

La notion de système de récompense permet de comprendre l'aspect motivationnel du comportement animal ou humain aussi bien dans le cadre de l'addiction que dans celui de n'importe quel comportement.

Sont à distinguer les effets d'une consommation « unique » et ponctuelle, d'un usage maîtrisé, de ceux d'une consommation chronique et abusive. Ces distinctions constituent le premier pas vers la compréhension de l'installation de la pharmacodépendance.

B. Action des opioïdes

Les substances dites opioïdes sont définies comme celles se liant aux récepteurs aux opioïdes et ayant une activité intrinsèque de par cette liaison. Leur origine peut être naturelle et ce sont alors les opiacés extraits à partir du suc de la capsule de pavot (*Papaver somniferum*) dont font partie la morphine ou la codéine.

A partir de ces opiacés, il est possible de produire des opioïdes semi-synthétiques comme l'héroïne ou la buprénorphine. Ces deux molécules présentent une structure chimique de base identique, et leurs propriétés vont varier en fonction de cette structure sur le plan pharmacocinétique et pharmacodynamique.

Certains opioïdes peuvent être totalement synthétiques. C'est le cas de la méthadone en particulier.

1. Les opioïdes endogènes

Si depuis l'isolement de la morphine en 1805 par Sertürner, la notion de système opioïde endogène était suspectée ; elle n'a été mise en évidence que bien plus tard en 1975, par Hughes et Kosterlitz. (40) L'action de ces peptides est la même que les opioïdes vus précédemment. Ils interagissent avec les mêmes récepteurs.

On distingue trois familles de peptides opioïdes endogènes, définies par le précurseur protéique dont ils sont issus :

- La pro-opiomélanocortine est le précurseur de la β -endorphine, elle-même précurseur de la α -endorphine, de la δ -endorphine et de la γ -endorphine.
- La pro-enképhaline A donne après hydrolyse, la (Met⁵)enképhaline.
- La pro-dynorphine ou pro-enképhaline B contient les séquences de la α -néoendorphine qui elle-même fournit la β -néoendorphine, de la dynorphine A et de la dynorphine B et enfin la (Leu⁵)enképhaline. La dynorphine est un composé dont l'action est dysphorique via les récepteurs κ , et qui interviendrait dans le syndrome de sevrage.

2. Les récepteurs aux opioïdes

Il existe quatre types de récepteurs aux opioïdes décrits dans la littérature dont trois principaux. La classification se fait en fonction de leur ligand de prédilection.

a) Les récepteurs μ

Ils sont situés majoritairement au niveau supraspinal. En particulier au niveau du système mésolimbique dopaminergique, dans le nucléus accumbens, dans l'hypothalamus et l'hippocampe.

Ils vont intervenir dans les phénomènes d'euphorie, de dépendance, d'analgésie, de dépression respiratoire, de sédation, du myosis et des troubles de la motilité du tube digestif (via les récepteurs périphériques situés sur la musculature lisse du tube digestif).

On en distingue deux sous-types, μ_1 et μ_2 . Les μ_1 sont médiateurs de l'effet analgésique et leurs ligands endogènes sont les peptides opioïdes. Les μ_2 semblent être les médiateurs de la dépression respiratoire.

Parmi les opioïdes exogènes, c'est la morphine et ses métabolites actifs qui ont une forte affinité pour ce type de récepteur. La buprénorphine en est également un agoniste puissant.

Parmi les opioïdes endogènes, c'est la β -endorphine qui en est le ligand favori.

Ces récepteurs μ sont très importants car impliqués dans le phénomène de dépendance. Ils sont aussi responsables de l'effet analgésique supraspinal et des propriétés renforçantes des opiacés.

b) Les récepteurs δ

Ils interviennent dans les processus d'analgésie et d'euphorie, la β -endorphine est le peptide opioïde qui présente la plus grande affinité pour ce récepteur.

c) Les récepteurs κ

Leur activation entraîne une dysthymie, une dysphorie, une analgésie, une sédation. Leur ligand endogène prioritaire est la dynorphine A. La buprénorphine exerce une action antagoniste sur ce type de récepteur.

d) Les récepteurs δ

Certains auteurs ne les citent même pas, car leur action est encore discutée.

Avec les peptides opioïdes endogènes, les récepteurs opioïdes forment le système opioïde endogène chargé de traiter les messages nociceptifs.

3. Action des opioïdes agonistes au niveau cellulaire

La fixation de la morphine est réversible et spécifique aux récepteurs μ . L'interaction entre la molécule et le récepteur opioïde provoque une réponse neuronale via différents effecteurs. On distingue des effets inhibiteurs et activateurs.

Les effets activateurs surviennent à des concentrations en opiacés faibles, ils entraînent une activation transitoire de la neurotransmission en particulier mésolimbique.

Les effets inhibiteurs s'exercent à des concentrations mille fois supérieures, et sont responsables de l'action inhibitrice sur les neurones GABAergiques.

Les récepteurs aux opioïdes sont des récepteurs à sept hélices transmembranaires couplés aux protéines hétérotrimériques G. La liaison du ligand à son récepteur va provoquer la dissociation de la protéine G en trois sous-unités α , β , et γ . Cela aboutit à une inactivation de l'Adényl-cyclase (l'AC) et donc une diminution de la concentration en Adénosine Mono Phosphate Cyclique (l'AMPc) cellulaire. Ceci inhibe la protéine kinase A (la PKA), enzyme phosphorylante.

L'absence de phosphorylation de certains facteurs de transcription par la PKA induit une modification de l'expression génomique de la cellule, et donc de la synthèse protéique.

L'activation du récepteur aux opioïdes va également induire une hyperpolarisation du neurone par modification de la perméabilité ionique de la membrane cellulaire. Ceci a pour conséquence l'inhibition de la libération de neurotransmetteurs.

Les cellules cibles de l'action inhibitrice des opiacés sont des neurones GABAergiques, interneurons régulateurs d'autres transmissions neuronales. Les opiacés vont donc augmenter l'activité neuronale, en particulier dopaminergique en levant l'inhibition qu'exerce sur ce système les interneurons inhibiteurs GABAergiques.

4. Adaptations neuronales suite à l'usage chronique d'opioïdes

L'organisme met en place un certain nombre de mécanismes pour contrecarrer, s'adapter à la présence d'opioïdes. Ces modifications rétablissent un équilibre précaire, un état résultant de l'interaction entre la substance et le cerveau de l'individu. Ces modifications peuvent être de différents types, peuvent toucher le système opioïde ou d'autres systèmes neuronaux compensateurs.

En particulier, on observe des variations de l'activité cellulaire. Elles sont induites via les récepteurs μ . Dans le locus coeruleus, dans le noyau accumbens et dans l'amygdale, la concentration d'AC augmente, celle d'AMPc également, conduisant à l'activation de la PKA et donc la phosphorylation de nombreuses protéines cellulaires dont les facteurs de transmission CREB et cPhos. Cette augmentation de protéines phosphorylées déborde les systèmes de régulation de la cellule. Ces protéines ont alors une durée de vie allongée ce qui perturbe la cinétique du fonctionnement

cellulaire. Ce phénomène pourrait expliquer en partie la rémanence à très long terme de la pharmacodépendance aux opiacés et le risque de rechute même après de longue période d'abstinence.

D'autres mécanismes d'adaptation peuvent être mis en place par la cellule pour se prémunir d'une trop forte concentration extracellulaire en neurotransmetteurs. Ces modifications font partie du système de régulation homéostasique de l'organisme qui tend à préserver l'intégrité de son fonctionnement. Dans le cas de l'usage de drogue, l'équilibre ainsi établi est précaire, et est responsable de l'apparition, à l'arrêt de la consommation d'un syndrome de sevrage, ou encore de la tolérance. Pour autant, le modèle de désensibilisation des récepteurs évoqué précédemment ne semble pas pouvoir expliquer l'ensemble des modifications observées. (23)

5. Action des opioïdes sur les différents systèmes neuronaux

Le fonctionnement du système nerveux central est perturbé par l'administration chronique d'opioïdes.

Les perturbations touchent essentiellement les voies dopaminergiques et noradrénergiques. Les voies dopaminergiques seront principalement impliquées dans le phénomène de dépendance psychique. La voie noradrénergique intervient plutôt dans le phénomène de dépendance physique.

Cette distinction entre dépendance physique et dépendance psychique est discutée, mais elle permet d'expliquer certains phénomènes comme la persévérance de la dépendance psychique longtemps après l'arrêt de la drogue et le syndrome de sevrage.

D'après des publications récentes, il semblerait qu'il y ait des perturbations au niveau d'autres systèmes neuronaux comme le système opioïde endogène, ou les systèmes sérotoninergiques, glutamatergiques, GABAergiques et cholinergiques. (3)

Les troubles observés peuvent être de différentes natures en fonction du système étudié, et du moment considéré (état de manque, administration récente par exemple). La tolérance, le craving, le syndrome de sevrage sont des expressions de ces perturbations neuronales.

6. Les effets centraux et périphériques des opioïdes

a) Les effets centraux

Par effets centraux, on entend effets au niveau du système nerveux central.

Du point de vue qualitatif, ces effets sont superposables quelle que soit la molécule considérée. Par contre, la cinétique, l'intensité de chaque effet, variera d'une molécule à l'autre en fonction de sa liposolubilité, de son affinité pour les différents récepteurs aux opioïdes. La voie d'administration est également un critère important dans la rapidité et dans l'intensité de l'action de la molécule.

Ces effets centraux sont résumés dans le tableau 1 des annexes.

b) Les effets périphériques

Certains effets dits périphériques vont découler d'effets au niveau central, ils ont donc déjà été traités.

D'autres vont découler de l'activité sur les récepteurs de la musculature lisse. En particulier, la constipation, les troubles de la vidange gastrique, le manque d'appétit, les troubles de la miction, ou l'hypotension orthostatique.

7. Les effets endocriniens

L'utilisation chronique des opioïdes n'est pas sans conséquence sur l'activité endocrine de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

On observe une augmentation de la sécrétion des taux de prolactine, d'hormone de croissance, d'insuline-like growth factor, de pro-opio-mélano-cortine, d'hormone corticotrope, d'ocytocine, et d'hormone antidiurétique. En revanche, le taux de gonadotrophine releasing hormone (donc ceux de l'hormone lutéinisante et de l'hormone folliculostimulante), ainsi que celui de l'hormone thyroïdienne sont diminués par la consommation d'opioïdes.

On a observé aussi un hypogonadisme secondaire et donc des troubles du cycle menstruel de type oligoménorrhée ou aménorrhée.

Enfin l'activité sécrétoire surrénallienne est également perturbée avec une diminution de la sécrétion surrénallienne d'adrénaline et de noradrénaline, et une augmentation des taux circulants de corticostéroïdes.

8. Les effets immunologiques

On observe chez plus de 90% des usagers de drogues une hyper-gammaglobulinémie à immunoglobuline G (IgG) et immunoglobuline M (IgM). La cause en serait des stimulations antigéniques répétées du système immunitaire, dues elles-mêmes aux infections à répétition liées à l'usage de la voie parentérale.

Les perturbations d'origine immunologique, des usagers de drogues sont également en relation avec la contraction fréquente du virus de l'immunodéficience humaine (V.I.H) par ces usagers de la voie intraveineuse.

9. Les complications somatiques

Elles sont surtout dues à l'utilisation de la voie intraveineuse, et à la mauvaise pureté et qualité des produits injectés. On a observé notamment des abcès, des lymphangites, des phlébites, des troubles pulmonaires, des complications musculo-squelettiques.

La plus grave de ces complications est bien entendu la mort par surdose, intervenant par dépression de la fonction respiratoire.

C. Système de récompense et dépendance

1. Le système de récompense

Le cerveau est constitué de neurones dont l'organisation en réseau permet de traiter les informations sensorielles et d'induire les modifications psychiques ou comportementales adaptées.

Le traitement des informations se fait « par étage », une présélection étant réalisée par un premier réseau de neurones régulateurs qui vont orienter l'activation de « l'étage supérieur » décisionnel et moteur.

Le premier étage comprend, entre autre le système dopaminergique. Celui-ci est en particulier responsable de la modulation du circuit de la « récompense » cérébral. Ce circuit joue un rôle majeur dans les processus appétitifs, motivationnels et décisionnels. Il intervient également dans les processus d'apprentissage, la mémoire immédiate, l'humeur joyeuse, l'expression de la pensée et l'action visant un but précis. Il va indiquer à l'individu l'état physique ou psychique dans lequel il se trouve ou va se trouver. Il est fondamental pour la compréhension du comportement.

Le circuit dopaminergique méso-cortico-limbique qui nous intéresse ne fait pas partie de ce système de récompense, mais y est fortement lié puisque qu'il en régule

l'activité. Les corps cellulaires des neurones de ce circuit méso-cortico-limbique se trouvent dans le noyau tegmental ventral. Les axones sont projetés vers le noyau accumbens, le tubercule olfactif, le cortex préfrontal, le cortex singulé et l'amygdale (qui sont des structures cérébrales du circuit de la récompense).

L'hypothalamus, impliqué lui aussi dans la régulation des comportements, fait partie de ce système mais ne reçoit pas d'afférence dopaminergique, toutes les informations qu'il reçoit sont d'abord filtrées par les structures précitées. Par contre, il renvoie des projections vers l'aire tegmentale ventrale, et exerce ainsi un rétrocontrôle de l'activité dopaminergique. (58)

2. Action des opioïdes

Une substance dite hédonique, est une substance dont l'administration induit une sensation de plaisir. Ces substances sont potentiellement addictives du fait de leurs propriétés hédoniques. L'administration d'une telle substance provoque une hyperactivation du système méso-cortico-limbique et une augmentation de la concentration extracellulaire de dopamine dans le noyau accumbens. Les opioïdes activent, via ce circuit dopaminergique, le système de la récompense cérébrale. Ils agissent de façon indirecte. Ils vont lever l'inhibition GABAergique qui s'exerce habituellement sur la voie dopaminergique. (58)

Par ce mécanisme, la prise d'héroïne par voie intraveineuse ou par inhalation, induit une sensation de plaisir intense. On parle alors de « flash », ou de « planète ». Cette sensation est souvent décrite comme orgasmique et sera associée non seulement à la prise de drogue mais également à l'environnement lors de la prise. Cette sensation de plaisir va motiver le renouvellement de l'expérience. Or, celle-ci va s'amoinrir et le sujet prendra le produit pour éviter le manque. Il sera

progressivement incapable de maîtriser sa consommation, et la recherche deviendra un besoin irrépressible : on parle alors de « craving ».

3. Dépendance et récompense

Le système de récompense préexiste à toute administration de drogue. Il est activé par des stimuli naturels positifs (par exemple l'apaisement de la soif par la boisson).

Des substances très différentes en matière d'effet pharmacologique pur sont susceptibles d'induire une pharmacodépendance répondant à la définition. Les psychostimulants (cocaïne), ou les opiacés (héroïne), dont la pharmacodynamie est très différente, peuvent induire une dépendance.

Le point commun de tous les produits induisant une assuétude, est d'augmenter la libération de la dopamine dans le noyau accumbens. C'est la voie neurobiologique commune des addictions, qui a été mise en évidence en 1988. (58)

La libération de dopamine va activer le circuit de la récompense. La dopamine ne va pas intervenir directement dans la sensation de plaisir, mais dans son annonce et dans sa recherche. D'autres systèmes neuronaux seraient, pour autant, également impliqués (noradrénergiques, glutamatergiques). (3)

La réflexion qui s'impose alors est la compréhension du passage de la simple consommation à l'abus puis à la dépendance. Ce comportement dans la consommation est d'autant plus difficile à comprendre que les sensations désagréables sont devenues majoritaires et que le toxicomane souffre de sa dépendance.

La notion de stimulation du circuit de la récompense doit être affinée. En fait, le circuit méso-cortico-limbique avertit l'organisme qu'une récompense va avoir lieu et sélectionne ainsi le comportement à adopter pour obtenir cette récompense. Si la récompense est obtenue, le niveau de dopamine revient à la normale (message

retour de l'hypothalamus). Par contre si elle n'est pas obtenue alors qu'elle était annoncée, elle redescend en deçà du niveau initial (absence de message retour de l'hypothalamus). Ces taux de dopamine anormalement bas seraient à l'origine de ce besoin de consommer, du comportement compulsif de recherche de produit ou craving. (58) Cela pourrait expliquer la dépendance psychique, ce qui pourrait ouvrir une voie de recherche sur un médicament agissant à ce niveau.

D'autre part, tous les individus ne sont pas égaux, le patrimoine génétique de l'individu et son contexte socioculturel et émotionnel vont intervenir dans la poursuite de la consommation et dans le rapport qui va s'installer entre la personne et le produit. Par exemple, certains génotypes vont impliquer un taux de dopamine cérébral anormalement bas ; la prise de drogue augmentant ces taux, réduit le déficit.

La prise de drogue induit des modifications neurobiologiques, celles-ci étant associées à des variations de l'état psychique de l'utilisateur. L'organisme réagit selon différents processus adaptatifs, principalement des processus de sensibilisation et de rétrocontrôle. Ce principe d'adaptation a pour rôle de préserver l'homéostasie de l'organisme. Dans le cas des addictions, ces modifications peuvent participer au développement de la dépendance et des phénomènes qui l'accompagnent (tolérance, craving).

D. La notion d'anesthésie affective

Certains auteurs donnent une autre interprétation de la dépendance : la toxicomanie serait une forme d'automédication. (31)

L'état émotionnel et la personnalité de l'individu ne lui permettant pas d'établir avec son environnement (familial, social etc.) des relations satisfaisantes, la drogue est une voie pharmacologique permettant d'atténuer l'effort que nécessite l'interaction

avec l'environnement, interaction elle-même nécessaire pour obtenir satisfaction et récompense. Les auteurs parlent alors de notion d'anesthésie affective.

Un état neurobiologique inhabituel avec un état psychique fragile, douloureux, pourrait être à l'origine de la prise de substance, ceci amenant l'individu pour la première fois à se sentir bien. La consommation de substance hédonique serait donc une forme d'automédication pour rétablir l'équilibre homéostasique déficient. Le succès conduit à la répétition voire à la dépendance. Ainsi certains usagers décrivent un usage anxiolytique, stimulant, désinhibiteur, ou encore antidépresseur de leur produit.

Cette théorie sous-tend l'hypothèse neurobiologique des addictions et donc justifie la prise en charge des usagers de drogue par traitement de substitution. (31)

E. La notion de conditionnement

Un autre déterminant de la dépendance psychique est le conditionnement. (33)

L'expérimentation animale explique clairement cette notion.

On appelle stimulus primaire (ou Unconditioned Stimulus) l'administration de substance qui va induire, pharmacologiquement, l'effet « renforçant » (le flash dans le cas de l'héroïne).

Si on ajoute, pendant une phase d'apprentissage, un stimulus secondaire (ou Conditioned Stimulus), associé au primaire (lumière qui s'allume, ou administration confinée dans un compartiment précis de la cage par exemple), l'individu va associer intellectuellement ce deuxième stimulus et les effets stupéfiants ressentis.

Ainsi après cette phase de conditionnement, il sera possible de déclencher la sensation de plaisir simplement en allumant la lumière. Dans le deuxième type d'expérience, dit de préférence de place, l'individu fréquentera plus assidûment le

compartiment où il a l'habitude de recevoir le produit renforçant et de ressentir ses effets stupéfiants.

La phase d'apprentissage est aussi appelée phase de conditionnement positif (car le stimulus positif est renforçant).

On parle de conditionnement négatif quand le stimulus primaire est négatif, qu'il induit des sensations désagréables (par exemple une sensation de manque induite par une abstinence ou par la naloxone qui est un antagoniste morphinique). Dans ce cas, l'individu aura un comportement d'évitement du stimulus secondaire car il va l'associer à la sensation désagréable.

La notion de conditionnement est intéressante en plusieurs points. D'une part, c'est un outil pharmacologique d'étude des propriétés renforçantes d'une substance psychoactive. D'autre part, d'un point de vue pharmacologique, que des critères aussi objectifs que la mort par surdose soient soumis au conditionnement, fait prendre conscience de l'importance du contexte dans lequel la pharmacodépendance se met en place. Enfin, d'un point de vue clinique, la notion de conditionnement explique l'efficacité de l'éloignement physique de la personne toxicomane de son environnement de consommation de drogue dans le traitement de la pharmacodépendance.

C'est le mécanisme invoqué pour expliquer les sursauts de manque, les rechutes lors de la réintroduction de l'individu dans cet environnement de consommation de drogue même après une abstinence prolongée.

F. La tolérance

1. Définition

Au cours de sa trajectoire, le toxicomane voit les effets de la substance qu'il consomme diminuer. La nécessité d'augmenter les doses pour obtenir l'effet recherché se fait sentir. De plus en plus, il consomme le produit, plus pour pallier les désagréments de l'abstinence que pour ressentir le plaisir obtenu lors de la première consommation. Ce phénomène est la tolérance. Elle s'explique par l'adaptation de l'organisme à la présence d'une substance puissamment active sur le cerveau.

2. La théorie des processus opposés

Cette adaptation met en œuvre un certain nombre de processus encore mal définis. Le modèle le plus plausible est celui des processus opposés. (38) Le postulat est le suivant : l'état émotionnel de l'individu, induit par la consommation d'opiacés, est contrecarré par un mécanisme d'origine centrale qui réduit l'intensité de cet état.

Le processus A, par lequel s'exercent les effets immédiats des opioïdes (flash, anesthésie), est dit positif et hédonique. Il est supposé être simple, stable, et corrélé à l'administration de la substance. Il s'exerce par l'action de la substance sur les récepteurs μ .

Le processus B, qui s'oppose au premier, est dit négatif et anhédonique. Il s'observe après un certain délai ; son action est retardée et sera plus longue à disparaître. Les effecteurs de ce processus B ne sont pas encore identifiés. L'hypothèse aujourd'hui la plus fiable est celle où les effecteurs sont différents de ceux qui sont responsables du processus A.

On parle de « between system » (par rapport au « within system » où les effecteurs du processus B sont supposés être les mêmes que ceux du processus A). Le

système noradrénergique supposé intervenir dans l'expression physique du syndrome de sevrage pourrait être un de ces systèmes. D'autre part, aurait été mises en évidence des substances peptidiques inhibitrices de la voie opioïde.

Cette théorie des processus opposés serait valable également pour la dépendance à la cocaïne et aux psychostimulants.

3. La tolérance, un effet conditionné

Comme décrit précédemment, le phénomène de conditionnement affecterait différents paramètres de la pharmacodépendance. La tolérance ferait partie des paramètres sujets au conditionnement. Les expériences de conditionnement tendent à démontrer que le contexte peut intervenir au niveau de la survenue ou pas d'une overdose lors de l'administration de la substance, selon que cette administration aura lieu ou non dans le lieu où le conditionnement a été réalisé (lieu habituel de l'administration de la substance). Le fait qu'un critère aussi objectif que « la survenue d'une overdose » puisse être sujet au conditionnement en démontre l'importance et la fiabilité. Toutefois, il est difficile d'étudier les overdoses par rapport à la qualité du produit utilisé, ce qui met un bémol à cette théorie.

G. Conclusion

Les opiacés sont des substances exogènes dont la cible moléculaire est un système opioïde endogène. La localisation des peptides endogènes dans de multiples aires cérébrales, s'accorde bien avec la grande diversité d'effets des opiacés. Mais les fonctions primaires de ce système restent encore mal élucidées. On en sait par contre plus sur les effets de la consommation de morphiniques à court ou long terme.

La consommation aiguë d'opioïde à forte dose et par voie intraveineuse provoque, entre autre, une sensation de plaisir, dont l'intensité varie en fonction du mode d'administration et du produit consommé.

C'est parce que le produit procure ce plaisir que l'individu peut vouloir répéter la consommation ; c'est parce que l'individu va faire le lien intellectuel entre consommation de la substance et ses effets stupéfiants qu'un abus risque de se développer. Enfin, le passage à la dépendance passe par une perte de contrôle de l'individu sur sa consommation. Il dit vouloir arrêter, mais en est incapable, il éprouve un besoin compulsif de prendre le produit. Cette perte de contrôle est fondamentale. Elle permet de distinguer une situation pathologique de dépendance d'une situation de consommation ponctuelle. Les notions de tolérance et de dépendance physique ne suffisent pas car elles s'appliquent, par exemple, à l'usage de nombreux médicaments (béta-bloquant, insuline).

Tous les individus ne sont pas égaux en terme de risque de passage de l'usage à l'abus et de l'abus à la dépendance. Pour certains, les effets de la molécule vont satisfaire un besoin, restaurer un état émotionnel défaillant, apaiser des souffrances psychiques ou physiques profondes, permettre une certaine anesthésie affective leur facilitant les interactions avec leur environnement familial ou social. En d'autre terme, l'usage de la substance va apporter une réponse efficace à un besoin de l'individu, qu'il soit conscient ou non de la faille. La dépendance devient alors une forme d'automédication.

La consommation chronique d'opiacés va perturber l'organisme, et en particulier au niveau cérébral. Ces désordres sont multiples et intenses. Ce sont les conséquences de ces perturbations sur le comportement qui font supposer que la toxicomanie est

une maladie de la neurotransmission. Les manifestations les plus évidentes sont les syndromes de sevrage physique et psychique qui accompagnent l'abstinence.

La répétition du comportement de consommation de drogues sert au début à reproduire les effets agréables de la substance. Petit à petit, ces effets diminuent, il faut augmenter les doses, consommer de plus en plus souvent, la motivation n'est plus de ressentir ces effets positifs, mais de ne plus ressentir les souffrances liés à la privation c'est le développement de la tolérance.

Les perturbations de la cinétique de libération de neuromédiateurs observées lors des expérimentations sont une des causes de la rémanence du phénomène de dépendance chez un individu. Cela permet d'illustrer la possibilité de rechute même chez des individus abstinents depuis de longues années.

Les situations déclenchantes sont des situations ayant induit un conditionnement positif, c'est-à-dire des situations que l'individu a associées avec sa consommation de produit. Cela explique l'efficacité des post-cures tant que dure l'éloignement de l'individu de son « environnement de consommation de drogue ».

La pharmacologie de la dépendance pourrait encore apporter en terme de compréhension et donc offrir de nouvelles solutions thérapeutiques. Toutefois, elle n'explique pas à elle seule les comportements observés dans leur globalité.

H. La buprénorphine

1. Données pharmaceutiques

a) Présentation commerciale

Opiïde semi-synthétique dérivé de la thébaïne, la buprénorphine est d'abord commercialisée dans la spécialité TEMGESIC® sous forme de comprimé sublingual dosé à 0.2 mg ou de solution injectable dosée à 0.3mg/ml.

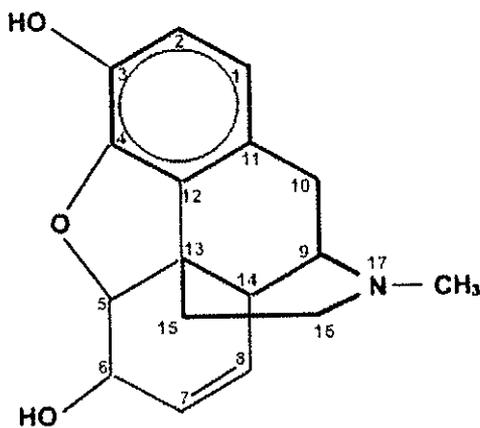
En 1996, dans les conditions indiquées auparavant dans cet exposé, les laboratoires Shering-Plough obtiennent l'autorisation de mise sur le marché du SUBUTEX® ou « Buprénorphine Haut Dosage » (BHD) dans l'indication « *traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique* ». (39) Le SUBUTEX® se présente aussi sous forme de comprimé sublingual mais plus fortement dosé à 0.4mg, à 2mg ou à 8mg.

b) Formules chimiques

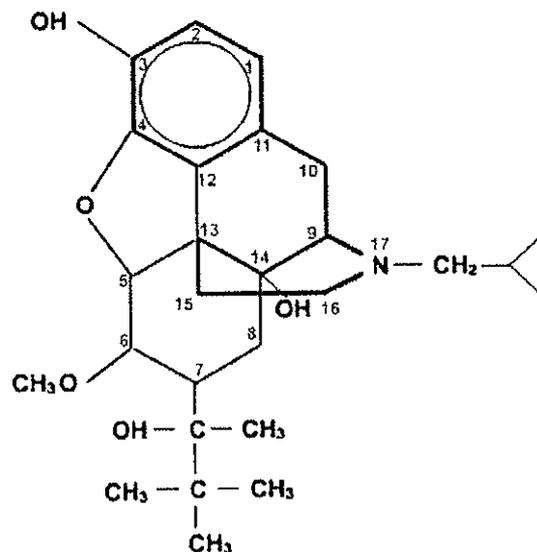
(1) Formule moléculaire

La formule moléculaire de la buprénorphine est $C_{29}H_{41}NO_4$. (39)

(2) Formule développée



Morphine



Buprénorphine

Le squelette est commun avec celui de la morphine ; s'y ajoutent deux chaînes latérales apolaires. C'est la morphologie de cette molécule qui lui confère un profil particulier intéressant pour la substitution.

(3) Dénomination chimique

La Dénomination Commune Internationale de cette molécule est buprénorphine.

Sa dénomination chimique exacte est le 21-cyclopropyl-7 α -[(S)-1-hydroxy-1,2,2-triméthylpropyl]-6,14-endoéthano-6,7,8,14-tétrahydronororipavine. (39)

(4) Caractères organoleptiques

La buprénorphine est une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Elle est très peu soluble dans l'eau et le cyclohexane, mais facilement soluble dans l'acétone, le méthanol, ou l'éther.

Elle se dissout dans des solutions d'acides diluées.

Son point de fusion est de 217 degrés Celsius. (39)

c) Présentation galénique

Il est intéressant de connaître la composition exacte des spécialités à base de buprénorphine haut dosage, et notamment la composition en excipients pour avoir une explication de certains effets indésirables qui apparaissent lors de pratiques non réglementaires (comme, par exemple, l'injection).

(1) Composition

Le principe actif est du chlorhydrate de buprénorphine (qui est donc un sel). La buprénorphine se présente donc sous forme de base.

Les excipients sont nombreux comme dans toute formulation galénique destinée à la voie sublinguale : lactose monohydraté, mannitol, amidon de maïs, polyvidone excipient K30, acide citrique, citrate de sodium, et stéarate de magnésium. (39)

(2) Voie d'administration

Les comprimés de SUBUTEX® sont à absorber par voie sublinguale, donc à laisser fondre sous la langue. Comme elle est dégradée dans l'intestin par N-désalkylation et glycuconjugaison, et qu'elle subit un effet de premier passage hépatique (glycuconjugaison). L'absorption au niveau sublingual est maximale au bout de huit minutes. La biodisponibilité est donc meilleure par voie sublinguale et varie elle aussi entre trente cinq et soixante cinq pour cent en fonction des individus.

2. données pharmacologiques

a) Pharmacodynamie

Les caractéristiques pharmacodynamiques de la buprénorphine lui sont propres et expliquent, en partie, son utilisation comme traitement de substitution aux opiacés.

(1) Affinité

La buprénorphine a une très forte affinité pour les récepteurs μ et κ . La constante partielle de liaison est de loin supérieure (1 000 fois *in vitro* et 2 000 fois *in vivo*) à celle de la morphine pour les récepteurs μ , et elle peut donc déplacer la morphine de son site de liaison.

(2) Profil pharmacologique original

La buprénorphine est un agoniste antagoniste (ou agoniste partiel) des récepteurs aux opiacés. En effet, à doses faibles, elle joue le rôle d'agoniste partiel au niveau des récepteurs μ , et à doses plus élevées, elle exerce une activité antagoniste des récepteurs κ et plus particulièrement du sous-type κ_2 . Par ce profil pharmacologique, les effets de la molécule sont plafonnés, et notamment ceux induits par la stimulation de récepteurs μ .

Il existerait une faible affinité pour les récepteurs de type δ , qui pourrait expliquer l'absence d'effet « flash » lors de l'administration.

(3) Activité agoniste μ

Les effets morphiniques de la buprénorphine sont dus à son activité agoniste sur les récepteurs μ . Son affinité pour ce type de récepteur est élevée et sa demi-vie de fixation est voisine de quarante minutes contre quelques millisecondes pour la morphine. La buprénorphine agit donc à des doses plus faibles que la morphine, avec un effet prolongé. Toutefois, l'effet maximal est inférieur à celui de la morphine, et ce à cause de l'activité agoniste partiel. La courbe Effet / Dose de la buprénorphine s'aplanit contrairement à celle de la morphine qui reste linéaire.

(4) Activité antagoniste κ

L'activité antagoniste morphinique de la buprénorphine s'exerce à plus fortes doses sur les récepteurs de type κ et notamment les sous type κ_2 . Ainsi, avec l'augmentation de la dose de buprénorphine administrée, la progression des effets morphiniques est limitée et ne dépassent pas un seuil plafond. De ce fait, les effets morphiniques physiologiques (dépression respiratoire, analgésie) ou subjectifs (euphorie) de la buprénorphine sont moins importants qu'avec la morphine ou un autre agoniste morphinique pur.

Par son activité particulière, la buprénorphine antagonise les effets des autres opiacés et elle déplace de leur site de liaison ces molécules (par son affinité aux récepteurs plus importante notamment pour les récepteurs de type μ).

(5) Interactions pharmacodynamiques

Les benzodiazépines sont utilisées pour leurs propriétés anxiolytiques, sédatives, myorelaxantes, hypnotiques, et anticonvulsivantes plus ou moins marquées en

fonction de la molécule considérée. Utilisée seule et à doses thérapeutiques, une benzodiazépine n'a aucune incidence sur les centres respiratoires. En revanche, nombreuses publications font état de décès de patients sous traitement par la buprénorphine haut dosage, et la plupart de ces décès est associée à une prise concomitante de benzodiazépines.

Les modèles pharmacologiques avancés pour expliquer l'interaction entre la buprénorphine et les benzodiazépines sont assez discordants et complexes. Le seul élément qui semble certain est que l'interaction est d'ordre pharmacodynamique.

Les études décrites dans la littérature montrent, en grande majorité, que cette association est potentiellement létale, et notamment lorsque les deux produits sont utilisés en dehors des indications thérapeutiques, c'est-à-dire soit à des doses supérieures de buprénorphine ou de benzodiazépines, soit lors d'administration par voie injectable de la buprénorphine haut dosage. (5)

b) Pharmacocinétique

(1) Intérêt de la connaissance pharmacocinétique

Dans le cas des traitements de substitution aux opiacés, la connaissance de la pharmacocinétique prend toute son importance.

En effet, il est intéressant pour une molécule que l'on veut utiliser dans ce cadre, de posséder un profil pharmacocinétique différent de celui de l'héroïne.

La phase d'invasion est la phase de distribution de la substance de son site d'administration vers les sites d'action de la molécule. L'héroïne a une phase d'invasion très courte d'où un effet ressenti par l'utilisateur presque immédiat (notamment dans le cas d'une injection intraveineuse de produit) : on parle de « flash ».

Il faut également tenir compte du taux résiduel du produit et de sa vitesse d'élimination de l'organisme. L'héroïne ne s'accumule pas dans l'organisme et sa vitesse d'excrétion est importante. Le sujet qui s'injecte la substance passe donc d'un état euphorique à un état de manque très rapidement. On parle d'amplitude d'effet ressenti important.

Les deux qualités qu'il est intéressant de retrouver avec une molécule utilisée dans les traitements de substitution aux opiacés sont donc une phase d'invasion relativement longue et une amplitude d'effet ressenti moindre.

(2) Absorption

Par voie sublinguale, l'absorption varie en fonction des individus entre trente cinq et soixante cinq pour cent et elle est maximale au bout de huit minutes. La biodisponibilité, elle aussi, varie en fonction des individus de trente cinq à cinquante cinq pour cent. Cette voie d'administration présente l'intérêt d'éviter l'effet de premier passage hépatique.

Le pic plasmatique est obtenu au bout de quatre vingt dix minutes.

La courbe Effet / Dose est linéaire pour des doses allant de deux milligrammes à huit milligrammes puis s'aplanit pour des doses supérieures. L'utilisation de doses supérieures à seize milligrammes, donc une utilisation au-delà de la posologie maximale recommandée par l'autorisation de mise sur le marché, est d'autant plus risquée qu'elle s'effectue sans un suivi régulier et une prise en charge globale du patient. Toutefois, aux Etats-Unis, nombre de patients ont fait l'objet d'étude à des posologies supérieures au seize milligrammes recommandés en France.

(3) Distribution

Une fois le compartiment plasmatique atteint, la phase de distribution de la buprénorphine est rapide. La demi-vie plasmatique est assez courte, comprise entre trois et cinq heures.

Cette molécule étant liposoluble, elle diffuse rapidement dans les tissus graisseux, pulmonaires, rénaux, cardiaques, spléniques et cérébraux. De plus, la fixation tissulaire est importante ce qui lui confère une longue durée d'action. Ceci a un intérêt dans la thérapeutique substitutive, celui de maintenir l'état du patient à l'équilibre tout en permettant un intervalle de prise important. L'amplitude d'effet ressenti étant faible, les phases d'euphorie et de manque ne sont que très peu voire pas du tout marquées.

(4) Métabolisme

Le métabolisme de la buprénorphine est principalement hépatique. Deux réactions principales ont été mises en évidence :

- ✓ La N-désalkylation donnant de la norbuprénorphine (N-déalkylbuprénorphine)
- ✓ La glucuroconjugaison donnant de la buprénorphine-3-glucuronide et de la N-déalkylbuprénorphine-glucuronide (par conjugaison de la norbuprénorphine)

Ces métabolites qui sont de faibles agonistes μ ne passent pas la barrière hémato-encéphalique. La buprénorphine est donc la seule active au niveau des sites cérébraux.

(5) Excrétion

L'élimination est à quatre vingt pour cent biliaire (dérivés glycuconjugués), le reste de l'élimination se faisant par voie urinaire. L'insuffisance rénale peut donc augmenter les concentrations circulantes de buprénorphine.

La demi-vie terminale de la buprénorphine se situe entre vingt et vingt-cinq heures, si elle est administrée par voie sublinguale.

Par ailleurs, comme la buprénorphine passe la barrière foeto-placentaire, il existe une excrétion dans le lait maternel.

(6) Interactions pharmacocinétiques

Bien que le métabolisme de la buprénorphine mette en jeu le cytochrome P 450 3A4 au niveau hépatique, aucune interaction pharmacocinétique entre médicaments, qu'ils soient inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques, et buprénorphine n'est suivie de conséquences cliniques notables.

1. Le cadre législatif

Aujourd'hui, les deux seuls médicaments disponibles en France à posséder l'AMM dans «le traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacées dans le cadre d'une prise en charge médico-psychosociale » sont donc la méthadone et la buprénorphine haut dosage, commercialisées respectivement sous les noms de spécialité Méthadone AP/HP° et Subutex°.

La comparaison entre les deux cadres réglementaires qui régissent leur prescription et leur dispensation, notamment, est presque systématiquement faite. Dans cette partie, la priorité sera donnée à la buprénorphine haut dosage, tout en faisant quelques remarques concernant la méthadone.

1. Indication

Comme noté ci-dessus, l'indication de la buprénorphine haut dosage est « le traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacées dans le cadre d'une prise en charge médico-psychosociale ».

Il est intéressant de noter la composante triple qui encadre la mise en place de ce traitement (médicale, psychologique et sociale) qui renvoie à l'intervention coordonnée du médecin, du psychologue ou du psychiatre et des travailleurs sociaux. Le pharmacien quant à lui est un acteur obligatoire de la dispensation de ce type de traitement, et il n'est donc pas mentionné dans l'intitulé de l'indication donné dans l'AMM.

2. La prescription et la dispensation

Le Subutex° et la Méthadone AP/HP° sont des médicaments comme définis à l'article L5111-1 du code de la santé publique : *« on entend par médicaments toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard de maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques »*.

Ils sont donc prescrits par des médecins lors d'une consultation médicale et délivrés par des pharmaciens. Toutefois, le cadre de prescription et de dispensation de ces deux médicaments est bien différent.

Le Subutex° est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses (contrairement à la méthadone inscrite sur la liste des stupéfiants), mais est soumis à certaines obligations communes à la prescription et la dispensation des stupéfiants.

La prescription doit donc se faire sur ordonnances sécurisées et pour une durée maximale de traitement de vingt-huit jours (quatorze jours pour la méthadone). Cette

prescription peut-être effectuée par tout médecin généraliste ou spécialiste, de ville, d'hôpital ou de centre spécialisé de soins aux toxicomanes (seuls les médecins de CSST ou les praticiens hospitaliers peuvent instaurer le traitement par de la méthadone avec un relais possible en ville par un médecin désigné). Les mentions légales qui doivent être présentes sur l'ordonnance sont l'identification par le nom et le numéro Finess du prescripteur, les nom et prénom du patient, et en toutes lettres, le dosage, le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises par jour et la durée de la prescription. Pour la prescription du Subutex°, il est, de plus, recommandé de préciser le nom de la pharmacie qui va délivrer le traitement (cette mention est obligatoire dans le cas de la méthadone). Dans tous les cas, le renouvellement de la prescription est interdit.

La dispensation en pharmacie d'officine se fait pour vingt-huit jours avec un fractionnement pour sept jours sauf mention expresse « à délivrer en une seule fois » (par exemple). Le déconditionnement doit être pratiqué si l'ordonnance est présentée plus de vingt-quatre heures après sa rédaction. Le chevauchement est interdit, sauf mention contraire du prescripteur. L'enregistrement doit se faire sur un registre spécifique paraphé par le maire ou le commissaire de police (ordonnancier classique ou informatique) tenu sans rature, ni blanc, ni surcharge. Le pharmacien doit garder une copie de l'ordonnance pendant trois ans.

Pour ce qui est de la gestion administrative, la commande de Subutex° se fait sans aucune formalité particulière auprès du grossiste répartiteur. Le suivi de comptabilité est inexistant pour ce médicament (la méthadone nécessite une inscription sur un registre de comptabilité des stupéfiants). Enfin, le Subutex° est rangé avec les autres médicaments, contrairement aux autres stupéfiants (dont la méthadone fait partie)

qui doivent être rangés dans une armoire ou un local fermé à clef et muni d'un système d'alerte ou de sécurité renforcée contre toute tentative d'effraction.

J. Le soin : les modalités de prise en charge nécessaires à la mise en œuvre et au suivi du traitement de substitution aux opiacés

Le premier contact entre le médecin et le patient, qui vient demander ou à qui on propose une prise en charge des problèmes qu'il rencontre vis-à-vis des opiacés est primordial. En effet, ce contact conditionne en partie la suite des relations médecin - patient.

1. bilan préalable

a) Contexte de la demande

Plusieurs situations bien identifiées sont retrouvées dans la littérature.

La demande peut intervenir dans le cadre d'une urgence (syndrome de manque le plus fréquemment), ou peut venir du patient qui a besoin de parler de son addiction dans le but de trouver une solution pour « redevenir comme tout le monde ».

Elle peut être plus implicitement liée à une demande de prise en charge de problèmes somatiques, eux-mêmes liés à l'addiction au produit.

Enfin, la demande peut être liée à un signalement par une tierce personne ou un organisme (membre de l'entourage, travailleurs sociaux, injonction thérapeutique).

b) Diagnostic avéré de dépendance aux opiacés

Le médecin doit pouvoir s'assurer de l'absence de consommation abusive, comme définie dans le manuel de diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'*American Psychiatric Association* (DSM-IV), ou d'usage nocif pour la santé, comme

défini dans la Classification internationale des maladies de l'Organisation Mondiale de la Santé (CIM-10). (annexe 3)

En effet, ces deux cas d'usage problématique d'opiacés, bien que nécessitant une prise en charge, ne relèvent pas de la prescription de médicaments de substitution aux opiacés.

c) Évaluation globale (trajectoire et état de santé)

Il est, semble-t-il, utopique de croire que cette évaluation puisse se faire lors du premier contact avec le patient qui demande une prise en charge. Toutefois, il est souhaitable d'essayer de reconstituer l'histoire du patient avec le produit et de son état de santé.

Outre les antécédents personnels, familiaux et médicaux du patient, il est intéressant de connaître la relation au produit qu'il peut entretenir. Ainsi, les circonstances de premières consommations de produits psychoactifs, les produits utilisés, et les modalités d'utilisation de ces produits sont à faire préciser autant que possible. Les polyconsommations doivent être recherchées pour pouvoir adapter à chaque patient la prise en charge.

La recherche de pathologies associées, psychiatriques ou non, complète le bilan médical tout en orientant vers une thérapeutique adéquate.

Le cadre social du patient doit être un axe d'étude important qu'il ne faut pas négliger. Ainsi, la couverture sociale du patient est un élément essentiel de la prise en charge qui peut devenir une barrière à l'observance du traitement, si les dépenses restant à la charge du patient s'avèrent être trop élevées. La connaissance des rapports avec la justice peut apporter des informations supplémentaires quant au contexte de la demande de prise en charge.

2. Initialisation du traitement

L'initialisation du traitement se fait en corrélation avec les informations apportées lors de l'entretien préalable qui aura permis de retracer, en totalité ou en partie, l'histoire du patient.

a) Informer

Le fait d'informer le patient sur les traitements de substitution aux opiacés et leur prise en charge implique la formation des professionnels de santé en amont.

L'information du patient doit se faire en fonction du niveau de compréhension de celui-ci.

Une présentation simple, claire et précise des traitements de substitution aux opiacés doit être faite.

(1) L'explication de la prise en charge

La relation médecin / patient doit être fondée sur un partage des connaissances concernant les traitements de substitution aux opiacés.

Pour une alliance thérapeutique efficace, un cadre de prise en charge doit être décidé : il est alors question des droits et des devoirs de chacune des deux parties (patient et médecin), ainsi que des responsabilités mises en jeu.

Il est ensuite discuté du choix d'un pharmacien, choisi par le patient et avec qui le médecin pourra prendre contact.

L'information concernant le système de soin au niveau local est faite par le médecin pour aider le patient à trouver les réponses aux questions qu'il se pose dans les structures les mieux adaptées. L'apport d'information est dicté par le mode même de prise en charge globale : les réseaux de soins, les structures sociales, les

associations ou encore les centres d'hébergement sont autant de portes ouvertes qui peuvent permettre au patient d'accéder à sa demande initiale.

(2) Les effets recherchés et indésirables des traitements de substitution aux opiacés

La prise en charge médicamenteuse de la dépendance avérée aux opiacés oblige le médecin à apporter au patient toutes les connaissances médicales pratiques concernant les traitements de substitution aux opiacés.

Ainsi, les effets des médicaments de substitution aux opiacés sont à définir avec notamment l'explication des effets indésirables et leur prise en charge symptomatique. De la même façon, les risques encourus en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments et notamment celle de benzodiazépines (avec, en tête, le flunitrazépam et le clorazépate dipotassique) ainsi que les risques liés à une persistance des pratiques à risque doivent être décrits clairement.

En fonction des patients, certains cas particuliers pourront être abordés comme celui de la grossesse et les risques pour le nouveau-né.

Il est aussi important de rappeler la conduite à tenir en cas d'accident dû soit à une surdose, soit à une association buprénorphine haut dosage / héroïne (risque de survenue de syndrome de sevrage) ou méthadone / héroïne (risque de surdose). Le médecin doit faire mention également du risque mortel pour un enfant lors de l'absorption accidentelle de sirop de méthadone.

Les cas épineux de la conduite automobile et de l'exercice d'emplois à risque sont à évoquer également bien qu'il n'y ait toujours pas de recommandations officielles concernant ces deux situations.

b) Définir un cadre de soin avec le patient

Lors de toute première prise en charge, il est primordial de définir ce cadre de soin en concertation avec le patient pour établir un projet (ou contrat moral) qui permettra de suivre une ligne directrice dans le soin au patient.

Le plan de conduite devra être adapté individuellement au cas par cas, et ce en fonction des données recueillies lors des entretiens préalables. La prescription d'un médicament de substitution aux opiacés n'est pas d'emblée obligatoire lors de la première consultation. Toutefois, dans les cas d'urgence, il n'est pas illogique de prescrire un traitement de courte durée dans l'attente d'une consultation au cours de laquelle le projet de soins pourra être discuté et défini.

c) Travailler en réseau tout en respectant la confidentialité

Le secret professionnel doit rester un élément essentiel à la base de la relation thérapeutique. Il doit être réaffirmé au patient. L'échange d'informations avec d'autres professionnels ne devra se faire que dans l'intérêt du patient et bien entendu avec son accord.

Le travail au sein d'un réseau peut donc se faire, et il est même important qu'il puisse se faire, mais jamais au détriment de la confidentialité.

Il est aussi important de rappeler que les services de police n'ont pas accès au dossier médical ni aux données des caisses primaires d'assurance maladie.

La confiance établie entre le patient et son médecin doit être entretenue par un échange d'information tout en restant dans un cadre confidentiel qui ne puisse pas nuire à l'intérêt du projet de soin et donc à la santé du patient.

d) Mise en œuvre du traitement de substitution aux opiacés

A partir du cadre de soin défini avec le patient, l'initialisation du traitement se met en place grâce à une collaboration étroite entre les deux parties.

Dans tous les cas, le choix de la mise en œuvre de la prise en charge globale sera donc discuté avec le patient. Toutefois, la décision, concernant le choix thérapeutique, sera prise en dernier lieu par le soignant.

La difficulté ou l'impossibilité d'atteindre les objectifs fixés initialement ne justifie l'abandon pur et simple de la prise en charge. En revanche, ceci doit conduire à une réévaluation ou à une modification des objectifs.

(1) Consultation adéquate

La mise en œuvre d'un traitement de substitution aux opiacés ne peut pas se faire sans une méthodologie rigoureuse qui va nécessiter des consultations de longue durée.

Des consultations régulières et rapprochées, deux ou trois fois par semaine par exemple, sont à mettre en place, au moins lors de l'initialisation du traitement.

(2) Choix de la molécule

Le choix thérapeutique de l'un ou l'autre des médicaments actuellement sur le marché en France dans l'indication du traitement des dépendances aux opiacés doit toujours être argumenté.

Seule des deux molécules qui peut être prescrite pour des patients éloignés des centres spécialisés de soin aux toxicomanes ou des centres hospitaliers, la buprénorphine haut dosage, de par son cadre réglementaire, est plus librement prescrite.

(3) Adaptation posologique individuelle

La recherche des symptômes évoquant un sous-dosage ou un surdosage devrait être effectuée de façon systématique.

(4) Contrôles urinaires

Imposés par la réglementation de la méthadone, ces contrôles permettent de mettre en évidence la présence effective d'opiacés.

La systématisation de ces contrôles urinaires lors de l'initialisation du traitement pourrait avoir un impact positif, et éviter les prescriptions de traitement de substitution aux opiacés chez des usagers non dépendants aux opiacés.

3. Adaptation du traitement

a) Posologies

L'adaptation des posologies se fait jusqu'à suppression complète des symptômes de manque puis une réévaluation est recommandée régulièrement à intervalle de temps plus espacés. L'augmentation de la posologie de buprénorphine se fait en général par palier de un à deux milligrammes tous les un à trois jours. Chaque étape doit être encadrée par le prescripteur lors d'une consultation médicale. Quand les symptômes de manque disparaissent, il est possible de ne revoir le patient que tous les quatre à sept jours.

La stabilisation des posologies est généralement obtenue en dix à quinze jours.

La posologie d'entretien de la buprénorphine haut dosage se situe, dans les cas les plus fréquents entre huit et seize milligrammes par jours. Des posologies hors AMM, au delà de seize milligrammes, sont quelquefois retrouvées mais une comorbidité psychiatrique ou une mauvaise utilisation, dans ces cas là, devraient être recherchés

pour envisager une réévaluation du traitement et éventuellement un passage à la méthadone.

b) Tenir au courant le pharmacien

Le protocole de soin qui entre dans une prise en charge globale de la dépendance aux opiacés fait obligatoirement intervenir le pharmacien comme intermédiaire entre le médecin, le patient et le produit. Il est donc normal qu'il soit recommandé au prescripteur de prendre contact, en présence du patient et après concertation, avec le pharmacien qui délivrera le traitement. Celui-ci sera ainsi mis au courant des modifications du traitement et pourra faire part, en retour, des anomalies observées.

c) Veiller aux mauvaises utilisations

Le prescripteur, dans la mesure du possible doit s'assurer de l'absence de mauvais usages lors du traitement par la buprénorphine haut dosage.

Par l'intermédiaire du pharmacien qui délivre le traitement, il peut se renseigner sur la prise des comprimés de Subutex[®] par voie sublinguale. Lors des consultations, il doit essayer de se renseigner sur les comportements à risque du patient comme l'injection du comprimé ou le sniff, l'utilisation concomitante d'alcool, de benzodiazépines ou de cannabis.

Là encore, la mise en évidence de mauvais usage doit conduire à une réévaluation de la prise en charge médicamenteuse voire du projet de soin dans sa globalité.

d) Prévenir et traiter les effets secondaires

Les effets indésirables de la buprénorphine haut dosage sont une éventuelle source d'arrêt du traitement par les patients. Ils sont donc à ne surtout pas négliger, et leur prévention et leur traitement symptomatique doit être envisagé puis adapté à chaque cas.

La constipation est fréquemment retrouvée.

La prise de poids peut avoir diverses étiologies mais c'est avant tout une contrepartie de l'arrêt de la consommation d'héroïne. Lorsqu'elle devient trop importante, il faut penser à une association avec l'alcool ou avec des médicaments comme en particulier les neuroleptiques.

Les troubles affectant la libido sont aussi relativement fréquent chez ce type de patient. Comme on retrouve là aussi différentes origines à ces troubles, la prise en charge peut être plus spécifique. Cependant les traitements actuels de la dysfonction érectile sont efficaces sur les impuissances.

Chez les femmes en âge de procréer, la nécessité d'une contraception doit être notifiée tout en sachant que la grossesse peut-être envisagée dans un cadre de soin plus surveillé encore.

e) Les comorbidités

Les modalités d'un traitement de substitution des opiacés doivent être adaptées en fonction de la présence associée de caractères pathologiques.

(1) Comorbidités somatiques

Dans les situations d'urgence, la priorité est d'éviter le syndrome de manque qui peut engager le pronostic vital du patient. Ceci doit donc inciter le ou les praticiens à instaurer un traitement de substitution aux opiacés.

En dehors de ces situations d'urgence, seules les insuffisances hépatiques ou rénales sévères sont des contre-indications aux traitements de substitution aux opiacés. Toutefois, il faut tenir compte des interactions médicamenteuses pour adapter les posologies. Ainsi, la prudence est de rigueur avec la buprénorphine dans

le cas d'association à des médicaments hépatotoxiques, ou lors d'atteintes hépatiques (hépatite C ou intoxication alcoolique par exemple).

Pour ce qui concerne la douleur, les traitements de substitution aux opiacés abaissent très peu le seuil de sensibilité à la douleur. Les antalgiques de palier I (paracétamol) sont donc très peu efficaces. Le traitement de la douleur passera donc par une association à d'autres antalgiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens), l'augmentation de la posologie et le fractionnement des prises du médicament de substitution aux opiacés, voire même un passage temporaire à la morphine.

(2) Comorbidités psychiatriques

Chez les patients ayant des conduites addictives, les pathologies psychiatriques sont fréquemment retrouvées. Lors de la prise en charge de la dépendance aux opiacés, chaque sujet doit pouvoir bénéficier d'une évaluation psychiatrique.

On doit distinguer les troubles de l'humeur et les états dépressifs, l'anxiété et les troubles anxieux, la schizophrénie et les troubles psychotiques.

- **Les troubles de l'humeur et les états dépressifs**

Les troubles de l'humeur induits par les opiacés sont transitoires et disparaissent lors du sevrage ou la mise en place du traitement de substitution. Ces troubles ne répondent pas au traitement par les antidépresseurs.

Les états dépressifs caractérisés doivent être considérés comme des dépressions résistantes. Le besoin de recourir aux substances psychoactives est réactivé avec des risques de rechute ou d'évolution vers d'autres addictions. Le passage à l'acte suicidaire est possible. Dans ce cas, il faut adapter les posologies des médicaments de substitution aux opiacés et des antidépresseurs tout en tenant compte de la

toxicité hépatique des antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. (56)

- **L'anxiété et les troubles anxieux**

Les troubles de l'adaptation avec réaction dépressive prolongée sont essentiellement traités par des anxiolytiques autres que les benzodiazépines et même parfois, après avis psychiatrique, par des neuroleptiques sédatifs récents. En effet, ce genre de troubles s'accompagne de risques suicidaires importants.

Les troubles anxieux doivent être détectés et caractérisés pour permettre une prise en charge médicamenteuse et psychothérapique adéquate. Ils favorisent, en effet, le recours aux opiacés. (56)

- **La schizophrénie et les troubles psychotiques**

Les conduites addictives sont fréquemment retrouvées chez les patients schizophrènes. Les traitements de substitution aux opiacés, en réduisant l'appétence vis-à-vis des opiacés, vont apaiser le sujet, mais favoriser l'apparition de troubles psychotiques sous jacents et qui étaient masqués par la prise d'héroïne. De plus, la consommation d'opiacés aggrave l'évolution de la schizophrénie. Les traitements par des neuroleptiques vont améliorer la symptomatologie schizophrénique, et faciliter l'arrêt de la prise d'opiacés illicites.

La prise en charge des psychoses est facilitée par les traitements de substitution aux opiacés. Le consensus s'oriente toutefois plus vers une association des neuroleptiques avec la méthadone, avec des posologies de neuroleptiques augmentées. La prescription de thymorégulateurs semble être indiquée lors de troubles de l'humeur associés. Toutefois, le maniement difficile du lithium, et le risque

d'interaction de la carbamazépine avec la méthadone (réduction de la demi-vie de la méthadone par induction enzymatique) doivent faire préférer d'autres molécules. (56)

4. L'arrêt d'un traitement de substitution aux opiacés

L'arrêt d'un traitement de substitution aux opiacés n'est pas un objectif en soi. La priorité est plus le maintien de la substitution.

a) Pourquoi arrêter un traitement de substitution aux opiacés?

La demande d'interruption d'un traitement ne peut venir que du patient lui-même, sauf dans les cas exceptionnels ou d'urgence. Sauf cas exceptionnel de dégradation de la clinique du patient en rapport avec une des deux molécules utilisée, le passage à l'autre molécule peut être envisagé et considéré comme un arrêt de traitement.

b) Comment arrêter un traitement de substitution?

Aucune réglementation officielle n'existe sur le protocole d'arrêt de ce genre de traitement. La conduite à suivre sera donc à adapter à la demande du patient.

Le type de demande influe sur la modalité de mise en place d'une interruption de traitement.

Si la demande d'arrêt est brutale et que le sujet veuille interrompre rapidement le traitement, il faut l'informer du risque de syndrome de manque plus ou moins sévère avec la buprénorphine haut dosage. Ce sevrage peut se faire en milieu hospitalier ou pas, mais toujours accompagné de thérapeutiques symptomatiques des effets secondaires au sevrage : benzodiazépines, hypnotiques et antihypertenseurs centraux entre autres. L'arrêt brutal d'un traitement par méthadone ne peut être pas envisagé pour des posologies fortes. (22)

Si la demande se situe dans un contexte plus favorable, le sevrage progressif de buprénorphine pourra s'effectuer en ambulatoire, en diminuant progressivement la posologie de un à deux milligrammes par paliers de deux à sept jours.

La demande peut entrer dans le cadre d'un changement de molécule durant la prise en charge de la dépendance aux opiacés. Il faut alors diminuer progressivement la posologie du médicament que l'on souhaite arrêter avant de changer de molécule. Le passage de la méthadone à la buprénorphine demande une réduction de la dose au moins jusqu'à trente milligrammes et un intervalle d'au moins vingt-quatre heures entre la dernière prise de méthadone et la première de buprénorphine. Le passage de la buprénorphine à la méthadone requiert un intervalle de temps moins important d'environ seize heures. (39)

III. Troisième partie : les mésusages de la buprénorphine haut dosage

A. Les chiffres récents concernant la buprénorphine haut dosage

Il y aurait en France, en fonction des dernières évaluations de 150 000 à 180 000 usagers problématiques de drogues opiacées et /ou de cocaïne.

Selon les sources, en 2003, le nombre de consommateurs estimés de buprénorphine haut dosage en France se situe entre 71 000 et 85 000, contre 11 000 à 17 000 pour la méthadone. (15)

Si on prend comme référence le nombre de 79 000 patients ayant reçu une prescription, le nombre de patients intégrés dans un processus thérapeutique est au maximum de 52 000. On dénombre environ 22 000 patients dits « intermittents de la substitution, c'est-à-dire recevant des prescriptions de produits substitutifs de manière irrégulière. Enfin, environ 6 % des personnes recevant une prescription sont à l'origine d'un trafic de revente important, soit environ 5 000 personnes. (15)

Les consommateurs hors prescription de buprénorphine haut dosage sont difficilement dénombrables. Seuls 4 000 personnes ont pu être repérées comme consommateurs ne recevant jamais de prescription et donc s'approvisionnant uniquement au marché noir. (15)

Le cadre réglementaire de la buprénorphine haut dosage en fait un produit facilement accessible. Le développement de mésusages, ou usage non conforme à l'utilisation thérapeutique prévue, se fait donc de plus en plus ressentir.

Ainsi, les dernières tendances en matière de drogues et dépendance font état d'une augmentation constante des différents types de mésusages. Toutefois, est-ce vraiment une augmentation sensible ou une meilleure étude du phénomène, notamment grâce à une quantification rendue possible par l'intermédiaire des données de l'Assurance Maladie. ?

B. Le cadre de l'usage

Il est intéressant de définir le cadre de l'usage qui permet une meilleure compréhension du phénomène. On définit, ainsi, plusieurs types de cadres.

L'usage thérapeutique à proprement parler est le cadre majoritairement retrouvé (52000 des 79000 usagers ayant reçu au moins une prescription). (15)

L'autosubstitution entre dans le cadre de l'usage de type thérapeutique mais en dehors d'un protocole médical établi. Ainsi, parmi les structures de première ligne, 18% des usagers ne s'approvisionnent qu'au marché noir et 13% mêlent prescription et approvisionnement illégal. Les motivations ayant entraîné ce type d'utilisation sont diverses : l'absence de couverture sociale, l'insuffisance des dose prescrites par le médecin, un besoin d'anonymat notamment chez les mineurs, le besoin de s'injecter le produit. (7)

L'usage toxicomaneque entre plus dans une logique d'utilisation du médicament comme une drogue parmi d'autres. L'héroïne qui fait alors défaut est remplacée par la buprénorphine. Les usagers peuvent alors être soit des personnes préalablement dépendantes à un opiacés, soit des personnes pour qui la buprénorphine haut dosage est le premier opiacé consommé ou à l'origine d'une dépendance. Lors de ce type d'usage, les effets recherchés appartiennent à trois catégories : la défonce, la recherche de performance, et l'effet tranquillisant et anxiolytique. (7)

L'usage non substitutif de la buprénorphine haut dosage correspond à un usage chez des personnes n'ayant jamais été dépendantes aux opiacés ou n'en ayant jamais consommé. (27, 28) Selon l'enquête menée en 2002/2003, un quart des personnes interrogées entre dans le cadre de l'usage non substitutif.

C. Les différents types de mésusages

1. les pratiques non réglementaires

a) Changement de la voie d'administration de la buprénorphine

La buprénorphine haut dosage doit être administrée par voie sublinguale, une fois par jour, de préférence le matin. Le comprimé doit être gardé sous la langue durant un temps de dispersion d'environ une dizaine de minutes, et ce malgré l'amertume du produit.

Pour autant, chez certains usagers, elle est sniffée par poursuite des pratiques expérimentées soit avec l'héroïne, soit avec la cocaïne. Cette pratique peut aussi permettre de retrouver un nouvel effet « flash ».

D'autres encore, vont l'injecter par voie intraveineuse. Cette pratique est surtout retrouvée chez les sujets injecteurs d'héroïne ou chez des sujets qui recherchent un effet plus marqué du traitement de substitution. La préparation de la buprénorphine haut dosage pour l'injection est relativement comparable à celui de l'héroïne : le comprimé est écrasé puis dilué avec de l'eau, puis chauffé dans un Stericup^o ou une cannette découpée utilisée comme coupelle ou une cuillère et éventuellement filtré avant d'être injecté à l'aide d'une seringue de un millilitre (certains usagers utilisent des seringues de 2 ou 2,5 millilitres dans laquelle ils diluent directement le comprimé avec de l'eau, ceci pour obtenir une préparation plus rapidement). (8) La voie

injectable est retrouvée avec des prévalences très différentes en fonctions des enquêtes et des populations étudiées. Ainsi, cette pratique serait plus courante chez les sujets suivis en médecine libérale que chez ceux traités en centre de soins spécialisés en toxicomanie. (21) De la même manière, l'injection est retrouvée plus souvent chez des patients qui cherchent à se défoncer que chez les patients qui le font pour se soigner.

Certaines pratiques comme la fumette sont peu documentées mais retrouvée dans les témoignages d'usagers. C'est une pratique d'inhalation à chaud qui peut être retrouvée chez des usagers ayant des pratiques, vis-à-vis d'autres drogues, similaires (gros fumeurs de tabac, fumeurs de crack). (27) Deux modes de consommation fumée sont rapportés (sites d'observation de Paris) : dans le premier cas, le comprimé est écrasé, mélangé à du tabac et roulé comme « un joint » ; dans le second cas, la cigarette est détassée, le comprimé est écrasé puis aspiré à laide de la cigarette afin que le produit se disperse dans le tabac, puis la cigarette est fumée. (8)

b) Prises fractionnées dans la journée

Le fractionnement des prises est très souvent corrélé dans la littérature aux pratiques de sniff et d'injection de buprénorphine haut dosage.

En effet, la demi-vie de la buprénorphine utilisée par voie sublinguale est assez longue (vingt à vingt-cinq heures), mais la buprénorphine utilisée par voie injectable, ou orale subit l'effet de premier passage hépatique, ce qui diminue sa demi-vie et donc oblige à une multiplication des prises dans la journée.

c) L'augmentation des doses de buprénorphine

L'augmentation des doses par le patient peut être considéré comme un mauvais usage subi dans la mesure où le patient ne reçoit pas une posologie adaptée à sa dépendance. La recherche des signes de sous dosage déjà évoquée, doit donc bien faire partie des critères à évaluer tout au long de la prise en charge du patient.

Toutefois, le dépannage récurrent d'un compagnon ou d'une compagne peut pousser un patient à demander au prescripteur des doses plus importantes de médicament.

2. La polyconsommation

Avec l'augmentation de la durée de traitement, de nouveaux profils de consommation apparaissent clairement.

Le recours à l'alcool et aux benzodiazépines est de plus en plus fréquent chez les patients traités soit par méthadone, soit par buprénorphine.

L'usage concomitant et abusif de benzodiazépines est risqué sur le plan somatique et reconnu comme facteur de mauvais traitement, pouvant masquer une pathologie psychiatrique surtout en cas d'injection des benzodiazépines.

La majoration d'une consommation d'alcool peut faire craindre des accidents par dépression respiratoire et est également reconnue facteur de mauvais traitement.

3. Le nomadisme médical

La polyprescription correspond à la consultation par un patient de plusieurs médecins différents, simultanément, dans le but d'obtenir une dose journalière de médicament supérieure à la dose prescrite par un seul médecin.

Il y a donc des chevauchements d'ordonnances. Seuls les organismes de sécurité sociale, par l'intermédiaire des médecins inspecteur de santé publique sont habilités

à déceler les dérives de certains patients ayant recours à cette méthode. En effet, la plupart du temps, la polyprescription s'accompagne d'une délivrance dans plusieurs officines, ceci ne permettant pas au pharmacien de percevoir ce type de mésusage. La question qui vient à l'esprit est : comment faire pour qu'un médecin généraliste puisse être informé qu'il est en situation de polyprescripteur ? La réponse n'est pas possible à donner mais il est indispensable de réussir à trouver une solution qui puisse convenir à tout le monde (professionnels de santé, organismes de sécurité sociale, associations d'usagers, intervenants en toxicomanie).

La polyprescription n'induit pas obligatoirement que le patient soit un revendeur. Elle peut répondre notamment à un besoin ressenti de doses plus importantes que celles prescrites par le médecin référent, celles-ci étant jugées trop faibles. Les patients injecteurs de buprénorphine peuvent également être amenés à rechercher des doses plus fortes pour palier à la multiplicité des doses sur une journée.

Ce type de mésusage est plus souvent rapporté dans la région parisienne, peut être aussi, car le phénomène y est étudié de façon plus approfondie. (14)

Le risque engendré par les chevauchements répétés de prescription, connus ou inconnus du prescripteur est la surdose qui peut être dangereuse pour le patient.

4. Le trafic et le marché parallèle

Le trafic est une pratique confirmée par la très grande majorité des enquêtes de terrain retrouvées dans la littérature.

Elle consiste à l'échange ou à la revente des médicaments de substitution obtenus à l'origine sur prescription médicale. La plupart du temps, ces médicaments ont été présentés au remboursement par la sécurité sociale.

En 2003, le prix médian d'un comprimé de 8 milligrammes de Subutex^o au marché noir en France métropolitaine est de trois euros (variant de un euro à Paris, à quatre

euros à Bordeaux et Dijon), soit une diminution par rapport à l'année précédente. Ces faibles prix et cette tendance globale à la baisse traduisent l'importante disponibilité sur le marché noir du Subutex°. Par comparaison, le prix d'une boîte de sept comprimés de Subutex° dosé à huit milligrammes en pharmacie est de 23,87 euros et remboursé à hauteur de soixante cinq pour cent, soit un prix d'environ 3,40 euros pour un comprimé. (8)

Cette pratique concerne une minorité de patient qui vont détourner une part non négligeable des médicaments prescrits et alimenter le marché noir posant évidemment des problèmes de santé publique. Ainsi, environ 6 % des patients sous buprénorphine haut dosage seraient responsables du détournement vers le marché noir de 25 % de la quantité totale de buprénorphine haut dosage remboursé en France. (55)

Les responsabilités ne reposent pas uniquement sur le patient qui mais aussi sur certains professionnels de santé.

Le patient qui se trouve en dehors d'un projet thérapeutique, et qui utilise les médicaments de substitution sans adhérer au cadre prévu, va revendre ou échanger ce médicament avec un produit illicite ou un autre médicament. Ce patient risque de perdre de vue qu'un tel traitement bien suivi pourrait l'aider efficacement. Il est souvent à la dérive jusqu'à ce qu'un recadrage s'impose à lui.

Certains médecins prescripteurs peuvent nourrir un trafic malgré eux, soit par une trop grande souplesse de prise en charge (chevauchements, dérogations faciles et fréquentes aux règles de délivrance), soit par méconnaissance de l'utilisation et des modalités de suivi de ces traitements (doses mal adaptées, carences d'explication des risques,

Enfin, certains pharmaciens ne respectent pas les règles de délivrance, ou qui relaie les prescriptions trop souples de médecins, sans prendre contact avec le prescripteur pour réfléchir à la meilleure dispensation possible pour un patient donné.

D. Les risques médicaux encourus

Mis à part les effets indésirables induits par l'injection de buprénorphine haut dosage, qui seront présentés dans le paragraphe qui suit, il est intéressant de décrire les risques encourus lors de mésusages ou usages non substitutifs de buprénorphine.

1. Problèmes de santé

a) Les effets secondaires désirés et indésirables

Les traitements par la buprénorphine induisent certains effets qui seront recherchés lors des mésusages. C'est notamment le cas de l'euphorie, la sédation et la somnolence. Ces effets peuvent induire un mésusage par recherche de ces sensations, et de son augmentation. En effet, l'intensité des symptômes peut être majorés par une utilisation de la buprénorphine haut dosage par voie intraveineuse.

La buprénorphine provoque des effets indésirables qui sont communs aux molécules à structure morphinique : ainsi, il est courant d'observer une constipation, une sécheresse des muqueuses, une hypersudation, ou un myosis. Les cas de nausées, de vomissements, ou de vertiges sont relativement fréquents. L'hypotension orthostatique, les céphalées par augmentation de la pression intracrânienne, des troubles de la vision ont également été observés. Beaucoup plus rarement des cas d'hallucinations ou de syndromes dépressifs son possibles.

b) Les différentes affections observées

L'hépatotoxicité directe des opiacés n'est décrite que pour la buprénorphine et le dextropropoxyphène.

L'utilisation par voie sublinguale des comprimés de buprénorphine haut dosage permet d'éviter le passage hépatique. Donc lorsqu'elle est utilisée à dose thérapeutique et selon un mode d'administration par voie sublinguale contrôlé, les atteintes hépatiques restent rares. Toutefois des cas d'augmentation des transaminases hépatiques ont été rapportés aux centres régionaux de pharmacovigilance, ainsi que des cas d'hépatites non compliquées.

L'utilisation de la buprénorphine par voie injectable serait à l'origine de cas d'hépatites cytolytiques, et de cas d'hépatites beaucoup plus grave, notamment sous forme d'hépatites fulminantes. Ceci serait du à la toxicité mitochondriale de la buprénorphine. L'association à d'autres produits hépatotoxiques comme l'alcool, ou l'utilisation chez un patient atteint d'une pathologie infectieuse de type hépatite C sont aussi des facteurs prédisposant à ce type d'atteintes. (55)

c) Le syndrome de sevrage ou d'abstinence

Les syndromes de sevrage de méthadone ou de buprénorphine sont considérés comme modérés en comparaison du syndrome de manque à l'héroïne.

L'arrêt de l'administration du médicament de substitution, pris régulièrement et à posologie usuelle entraîne ce type de syndrome. Les symptômes associent des signes de rebond (avec notamment une diarrhée, une mydriase et un syndrome hyperalgique), et des signes jamais présentés chez le patient : rhinorrhée, larmoiement, bâillements, frisson avec « chair de poule », hyperthermie, myalgies, anxiété et agressivité.

Ce syndrome peut être la conséquence d'une baisse de posologie trop rapide volontaire ou involontaire, ou la prise consécutive de buprénorphine chez un patient traité par la méthadone.

Il peut être à l'origine, en revanche, d'un arrêt du suivi ou des consultations médicales en ville ou en centres spécialisés voire même d'une rechute vers « l'héroïnomanie ».

d) Décès par potentialisation benzodiazépines / buprénorphine

La plupart des décès observés chez les patients traités par la buprénorphine haut dosage, en dehors des conséquences de l'hépatotoxicité de la molécule, l'ont été chez des patients chez qui on a retrouvé une consommation de benzodiazépines associée.

Même si le mécanisme exact pouvant expliquer les décès par association de buprénorphine (sous forme injectée ou utilisée à très forte doses) aux benzodiazépines (sous forme injectée notamment ou utilisées à fortes doses) n'est pas connu, les constatations faites depuis la mise sur le marché du Subutex^o sont en faveur d'une potentialisation des effets des deux molécules pouvant entraîner le décès par dépression respiratoire intense et prolongée, avec diminution de la fréquence respiratoire, acidose respiratoire et hypoxémie. (5)

2. Cas particulier de l'injection

La plupart des effets secondaires rapportés lors des pratiques non réglementaires concernant la buprénorphine sont des conséquences de l'utilisation de la voie injectable après dissolution des comprimés sublinguaux.

a) Complications locorégionales

De rares cas de réaction inflammatoires au site d'injection ont été décrits mais la mise en cause de la buprénorphine seule est difficile à établir. En effet, les complications locales sont liées à l'administration veineuse, artérielle, sous-cutanée, intramusculaire, ou nasale du médicament, de ses excipients, ainsi que d'un inoculum septique associé. Des abcès, des cas de veinites ou même d'ulcération nécrotique sont régulièrement observés et ont les mêmes causes.

L'injection après dissolution des comprimés peut provoquer des ischémies, la plus fréquemment rapportée étant celle des doigts. Dans ce cas, l'embolisation des fragments de comprimés pourrait être à l'origine de l'oblitération de la lumière vasculaire.

La complication locale la plus caractéristique due à l'injection répétée de comprimés dissous de Subutex^o est le « syndrome de Popeye ». Il se définit par un œdème des mains et des avants bras. Dans ce cas, la cause avancée est la présence d'amidon de maïs qui provoquerait un blocage des petits réseaux veineux et entraînerait une inflammation chronique des tissus lymphatiques. Ces œdèmes sont très longs à se résorber. (53)

En 2004, un dramatique cas de gangrène gazeuse extensive thoracique par injection septique de Subutex^o a été rapporté au centre régional de pharmacovigilance (Arvieux et Cardin, 2004). Mais les cas d'effets indésirables graves sont rarement notifiés à ces centres, ces effets étant considérés à tort comme bien connus.

b) Complications systémiques

Certaines affections infectieuses sont parfois observées. Ainsi, des endocardites, probablement dues à des embolies septiques, ou des cas de rétinites candidosiques avec risque de cécité sont rapportés dans la littérature. (55)

c) Les risques de contamination

Les cas de transmissions d'infections virales telles que les hépatites C ou B, ou l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) sont fréquents en France notamment lors des conduites à risque.

Les raisons les plus vraisemblables sont le partage du matériel d'injection, que ce soit les seringues, les filtres, ou les coupelles.

Le virus de l'hépatite C étant plus résistant dans le milieu extérieur et ayant un plus fort pouvoir contaminant est encore aujourd'hui le risque le plus préoccupant, car si la politique de réduction des risques a eu des effets indéniables sur l'infection par le virus du VIH, les cas d'hépatites C chez les populations à risque n'ont pas diminué de façon significative sur les dix dernières années.

De plus, même si elle est toujours discutée, et controversée, l'existence d'une transmission par voie nasale reste préoccupante quand on sait que la plupart des usagers pratiquent le partage des pailles.

3. Complications avec risque vital

L'activité agoniste partielle de la buprénorphine au niveau des récepteurs aux opioïdes induit un risque moindre de dépression respiratoire. Toutefois, le risque existe chez les personnes non tolérantes aux opiacés ou traités par d'autres substances psychoactives, et chez les personnes ayant une pathologie sous jacente (insuffisance respiratoire, syndrome de l'apnée du sommeil). De plus, des pathologies comme l'asthme peuvent être aggravées par l'administration de ces opioïdes.

En fonction des études, les différences sont notables quand il s'agit de déterminer l'implication de la buprénorphine dans la survenue d'une dépression respiratoire. (36) En effet, les modes d'administration étudiés ne sont pas les mêmes dans toutes ces

études. Ainsi, l'injection intraveineuse de buprénorphine entraîne une dépression respiratoire alors qu'une prise par voie sublinguale de très hautes doses de buprénorphine (plus de trente deux milligrammes) n'aurait chez un sujet sain pas cet effet.

IV. Quatrième partie : les réponses proposées pour diminuer les mésusages de la buprénorphine haut dosage

Il existe des recommandations officielles publiées il y a un an, concernant les possibilités d'intervention et de prévention des mauvaises utilisations des médicaments de substitution aux opiacés. Ces recommandations sont le fruit du travail effectué lors de conférence de consensus à l'école normale supérieure de Lyon en juin 2004. (55, 56, 57)

Il est donc d'abord intéressant de rappeler la distinction faite entre les différents facteurs pouvant conduire à ces mauvaises utilisations.

Ainsi, sont principalement mis en avant les facteurs concernant les médecins prescripteurs notamment pour le choix de la molécule et du cadre de soin, et le respect des modalités de prescription, déjà abordées précédemment, ceux concernant les pharmaciens d'officine quant à la dispensation des médicaments de substitution aux opiacés, et ceux concernant les patients usagers dépendants aux opiacés pour ce qui est de la motivation à suivre un tel traitement. D'autres incidences peuvent être retrouvées dans l'organisation des soins, la qualité de l'alliance thérapeutique entre professionnels de santé, ou encore la formation de ces mêmes professionnels.

Tous ces facteurs sont autant d'axes d'étude possibles pour essayer d'améliorer la prise en charge des patients dépendants aux opiacés, et pour réduire l'incidence des mauvaises utilisations des médicaments de substitution aux opiacés, et notamment celles de la buprénorphine haut dosage.

A. Agir au niveau de l'utilisateur : la prévention par l'information

L'information est un des maîtres mots de la prévention en matière de mésusages.

Elle est avant toute chose une obligation légale.

Elle doit apparaître le plus tôt possible dans la relation patient soignant, qu'elle soit orale ou bien écrite, par exemple sur un livret servant de liaison entre le patient, le médecin prescripteur et tous les autres professionnels de santé amenés à intervenir dans la prise en charge de ce patient.

Trois niveaux d'intervention permettent la dispensation d'une information ciblée.

Tout d'abord, le niveau d'intervention primaire reste la personne dépendante aux opiacés qui doit pouvoir connaître, entre autres, les objectifs du traitement de substitution, les effets qu'ils soient recherchés ou indésirables de ce traitement, les modalités d'utilisation du médicament et les précautions à observer vis-à-vis de l'entourage, ainsi que l'organisation à avoir lors d'événements ponctuels comme les départs en voyage. Le cadre de prise en charge globale doit être régulièrement rappelé à l'intéressé.

Ensuite, la cible peut être une population identifiée comme à risque de mauvaises utilisations des médicaments de substitution aux opiacés, par exemple, les toxicomanes injecteurs de drogues, les polyconsommateurs, ou les personnes socialement défavorisées. L'information est ainsi transmise à plus grande échelle et porte alors sur les risques que constituent les mauvaises utilisations de ces médicaments et leurs conséquences. Le relais de l'information vers les personnes dépendantes aux opiacés peut aussi se faire par l'intermédiaire des associations d'utilisateurs. Mais, les questions récurrentes de savoir quel doit être le rôle de chacune des parties, et quels moyens utiliser pour obtenir des résultats positifs, n'ont toujours pas trouvé de réponse.

Enfin, de manière plus élargie encore, les usagers d'opiacés illicites dans leur ensemble doivent pouvoir avoir accès à l'information concernant les traitements de substitution aux opiacés, cette information visant à modifier la mauvaise perception de ces médicaments auprès de ces personnes.

B. Agir au niveau des professionnels de santé

1. Améliorer l'organisation des soins

a) Lutter contre un isolement des prescripteurs

Les prescripteurs de buprénorphine haut dosage (médecins généralistes de ville pour la plupart) sont parfois peu ou pas habitués à la prise en charge des toxicomanes.

La recommandation concernant la prise de contact avec les autres professionnels de santé intervenant dans le protocole de soins prend alors tout son sens. Ainsi, le pharmacien, les psychiatres, les psychologues, les travailleurs sociaux, les médecins spécialisés en addictologie peuvent devenir des interlocuteurs privilégiés permettant la prise en charge globale mentionnée dans l'indication de la buprénorphine haut dosage. Là encore, il reste à définir exactement les moyens à utiliser et les responsabilités à confier.

De la même manière, le médecin conseil de la sécurité sociale doit entièrement jouer son rôle de soutien du médecin prescripteur. Celui-ci est en effet le seul à avoir connaissance du nombre de médecins et de pharmaciens assurant le suivi du patient, ce qui lui permet d'identifier d'éventuelles mauvaises utilisations des traitements. Le champ d'action du médecin conseil de la caisse d'assurance maladie inclut la possibilité de convoquer l'assuré et d'informer le prescripteur et le pharmacien du nomadisme de cette personne. Cette convocation devrait pouvoir

permettre de définir avec le patient, le médecin prescripteur choisi par lui et le médecin conseil, un cadre de soins ne faisant intervenir qu'un seul médecin prescripteur et un seul pharmacien de référence.

b) Coordonner l'offre de soins

La lutte contre les mauvaises utilisations des médicaments de substitution aux opiacés, notamment celles concernant la buprénorphine haut dosage, pourrait passer par des modifications de l'accès aux soins.

La création de centre de soins spécialisés en toxicomanie dans les départements qui en sont dépourvus doit être favorisée dans l'intérêt des patients, même si le coût financier reste un frein à cette mesure. L'élargissement de l'offre des structures de soins pourrait permettre l'accès, dans des délais raisonnables, aux deux médicaments disponibles aujourd'hui en France. Le médecin généraliste doit être soutenu par les structures spécialisées, et inversement, ces structures doivent pouvoir s'appuyer sur ce praticien pour assurer le relais en ambulatoire.

L'alternative de nouvelles modalités de prise en charge sont envisagées, mais n'ont encore que très peu d'échos quant à leurs retombées positives éventuelles sur le traitement des dépendances aux opiacés. L'évocation de consultations conjointes, d'évaluations annuelles ou encore la dispensation en centre après prescription par le médecin peut amener à une réflexion intéressante concernant la prise en charge globale du patient.

Au niveau des établissements de soins, l'éventualité d'une primoprescription de la méthadone dans ce type de structures doit faire renforcer leur rôle, notamment dans les départements dépourvus de centre de soins spécialisés en toxicomanie. Ainsi, les services de psychiatrie dits de secteur, les services de psychiatrie dits de liaison et les services d'addictologie pourraient être favorisés et leur organisation mieux

définie. La formation à la primoprescription et au suivi du traitement de substitution aux opiacés doit être accessible aux médecins de ces structures.

Au niveau des structures dites de première ligne, souvent au contact direct des usagers et notamment ceux inscrits dans le mésusage, le développement d'une coordination avec les centres de soin spécialisés en toxicomanie et les établissements de soins peut être un premier pas vers une prise en charge globale et une facilitation de l'accès au soins. Les programmes d'échange de seringues, les boutiques, les centres d'hébergement d'urgence, ou les associations effectuant un travail de rue sont des exemples de ces structures de première ligne.

Au niveau des comités départementaux de suivi, les missions doivent être mieux définies pour faciliter l'accès aux soins dans les zones où il est difficile en proposant des solutions adaptées au terrain, et pour assister les médecins généralistes et les conseiller.

Au niveau des dix centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance qui existe en France, il est intéressant de rappeler l'obligation faite aux professionnels de santé de notifier les cas d'abus grave et de pharmacodépendance grave en vertu de l'article R.5214 du code de la santé publique. Les pharmaciens, de leur côté doivent être incité à transmettre les ordonnances falsifiées ou volées à ces centres.

2. Le travail en réseau

a) Formation des professionnels

La formation des professionnels de santé qui se retrouvent au contact direct de ce type de patients doit être adaptée et suivie dans le temps. Elle est gage de réussite pour ce qui concerne la mise en place d'une prise en charge globale lors de la mise

en place d'un traitement de substitution aux opiacés dans le cadre d'une dépendance avérée.

La sensibilisation aux problèmes posés par la toxicomanie et les mauvaises utilisations des médicaments de substitution aux opiacés doit se faire auprès de l'ensemble des médecins, pharmaciens, équipes de liaison, personnels de services spécialisés dans la toxicomanie ou l'addictologie voire même les travailleurs sociaux. Les moyens pour augmenter l'implication de ces personnes dans la prise en charge du toxicomane peuvent être des formations continues assurés par des intervenants compétents et reconnus, mais aussi de formations universitaires plus spécifiques dans le cadre de diplôme universitaire, de diplôme d'étude spécialisé complémentaire, ou de la capacité d'addictologie clinique.

Un des intérêts du développement des réseaux de soins peut être d'assurer des formations plus spécifiques concernant notamment les mauvaises utilisations des médicaments de substitution aux opiacés. En effet, ces organismes seraient compétents pour former les médecins prescripteurs, les pharmaciens, les psychologues et les travailleurs sociaux intéressés par le sujet.

Le groupe de travail ayant élaboré les recommandations concernant la réduction des mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés propose, enfin, le développement et la diffusion de fiches d'information destinées aux médecins prescripteurs, utilisables comme rappels lors de la prescription. Ces fiches permettraient un rappel des règles de bonnes pratiques dans le cadre de prescription des médicaments de substitution aux opiacés ainsi qu'une information concernant les conséquences des mauvaises utilisations de ces médicaments.

b) Contact entre médecins et pharmaciens fréquent et régulier

Si lors la première dispensation de médicaments de substitution aux opiacés, et notamment de buprénorphine haut dosage, il est fortement recommandé, mais pas obligatoire, que le médecin, en accord avec le patient, prenne contact avec un pharmacien, l'échange entre ces deux professionnels ne devrait pas se limiter à ce premier contact.

En effet, les périodes de difficultés durant le traitement devraient être des raisons d'échange d'information quant aux modifications éventuelles de prise en charge du patient. Ainsi, le pharmacien pourrait être tenu au courant des adaptations de posologies effectuées par le médecin, et ce dernier recevrait en retour les informations concernant la délivrance au patient, toujours dans l'intérêt du patient.

Le tableau 2 des annexes résume les éventuelles solutions pratiques pour les professionnels de santé face à un patient ayant une conduite à risque. Il suggère également les contacts à prendre par le prescripteur dans l'intérêt de la prise en charge globale du patient.

C. Agir au niveau du produit et de la réglementation

1. La méthadone, une alternative à encourager ?

a) Homogénéisation des cadres réglementaires

Le cadre réglementaire devrait être unifié tant pour les modalités de prescription, que pour celles de dispensation et de suivi.

La durée de prescription maximale serait alors identique pour les deux molécules (vingt-huit jours).

Les contrôles urinaires actuellement obligatoires dans le cadre du suivi du traitement par méthadone, pourraient être préconisés dans les mêmes termes pour les deux médicaments.

b) Primo prescription de méthadone en ville

Aucun argument ne s'oppose à la primoprescription de méthadone en ville. Il faut simplement en assurer la sécurité, par la formation des professionnels, et l'homogénéisation des cadres réglementaires des médicaments de substitution aux opiacés disponibles en France.

De façon pratique, la mise à disposition de dosages de méthadone permettant une adaptation posologique optimale, et de conditionnement permettant le stockage dans les pharmacies d'officine serait en faveur d'un passage de la méthadone en ville.

2. Amélioration de la galénique de la buprénorphine haut dosage

a) Éviter la possibilité d'injection des comprimés de buprénorphine haut dosage

Compte tenu des risques majeurs, déjà évoqués précédemment, de l'administration intraveineuse de comprimés de buprénorphine haut dosage destinés à la voie sublinguale, il est primordial de pouvoir avoir recours à des alternatives quant aux formes galéniques utilisables. Une amélioration est souhaitable pour éviter ces possibilités d'injection. Certaines études portent notamment sur l'éventualité d'une association de la molécule de principe actif à un gélifiant.

b) Mise à disposition de formes injectables de buprénorphine haut dosage

Dans certains cas bien particuliers de patients ne pouvant être équilibrés par voie sublinguale, la mise à disposition de formes injectables de buprénorphine haut dosage pourrait permettre d'éviter les mauvaises utilisations des médicaments de substitution aux opiacés.

Cette prise en charge pourrait s'effectuer dans un cadre strict de dispensation, avec administration sur place pendant toute la durée du traitement par exemple.

c) Association de la buprénorphine haut dosage à un antagoniste morphinique

Aux Etats-Unis, la possibilité d'association à un antagoniste morphinique tel que la naloxone a été étudiée dans l'optique de réduire la proportion de nouveaux patients détournant la buprénorphine haut dosage de l'usage sublingual vers la voie injectable. Une autorisation de mise sur le marché a été obtenue auprès de la Food and Drug Administration.

Le mode d'action de l'association est connu : la naloxone par voie orale ne provoque pas d'effet antagoniste donc ne modifie pas l'action de la buprénorphine haut dosage utilisée seule. En revanche, par voie injectable, l'effet antagoniste engendré provoque un syndrome de sevrage fort désagréable.

Toutefois, la possibilité de la mise à disposition de cette association sur le marché européen pourrait remettre en question la relation de confiance sur laquelle devrait reposer la prise en charge du patient dépendant aux opiacés.

3. La question de l'alternative par l'héroïne ou d'autres molécules

Des programmes récents de soins assistés d'une dispensation contrôlée d'héroïne ont vu le jour en Grande Bretagne, en Suisse, aux Pays-Bas, en Allemagne et en Espagne pour des personnes ayant connu l'échec dans leurs précédentes tentatives de soins.

Depuis 2004, le gouvernement des Pays-Bas a décidé après la Suisse d'implémenter cette modalité de prise en charge parmi les options de traitement habituelles. Cependant, le recul vis-à-vis de cette alternative est encore trop peu important pour tirer des conclusions quant à l'efficacité de cette prise en charge. En effet, des biais statistiques existent dans les études menées dans ces pays et ont révélé la possibilité d'amélioration des essais qui pourraient être réalisés dans les prochaines années. De plus, certains points de pharmacologie, comme la demi-vie courte de l'héroïne, remettent en cause la possibilité d'utilisation de l'héroïne en monothérapie. D'autres molécules, comme l'ibogaïne connue depuis plusieurs décennies, font récemment parler d'elles. En effet, cet alcaloïde tiré de l'iboga, plante de l'Afrique de l'Ouest, fait l'objet d'études pour démontrer son efficacité concernant les syndromes de manque, notamment ceux à l'héroïne. Toutefois, les effets délétères et les conditions douteuses dans lesquelles ces études sont menées font que cette molécule, interdite aux Etats-Unis et qui a plus de détracteurs que de défenseurs, doit encore faire montre de son innocuité avant toute étude complémentaire quant à son action anti-dépendance. (60)

4. Une possibilité à mieux évaluer : la méthadone injectable

Le seul pays où la méthadone injectable est disponible est le Royaume-Uni.

Même si la prescription en routine date des années soixante, trop peu d'éléments d'évaluation existent pour permettent de conclure à un bénéfice quelconque de cette forme galénique de méthadone.

En 1995, dix pour cent des patients traités par la méthadone recevaient ce traitement sous forme injectable, soit environ 3 000 patients.

V. Cinquième partie : Conclusion générale

Depuis sa mise sur le marché en 1996 sous le nom de Subutex°, la buprénorphine haut dosage est très largement utilisée sur le territoire français avec une estimation d'environ 80 000 patients sous traitement par Subutex°, contre 14 000 patients sous traitement par Méthadone AP/HP°. (15, 52) Ces estimations sont uniquement fondées sur les observatoires SIAMOIS et les données fournies par l'assurance maladie, et elles ne permettent pas de dénombrer les patients qui reçoivent de la buprénorphine haut dosage en dehors d'un protocole thérapeutique bien défini.

Avec un recul d'une dizaine d'années maintenant, il est intéressant de mettre en parallèle les résultats concernant les usagers de drogues et notamment les héroïnomanes et la mise en place des traitements de substitution en France. Les impacts positifs sont reconnus par nombre de professionnels et concernent de nombreux points.

Toutefois, si l'imputabilité de ces résultats ne peut être mise sur le seul compte de la mise sur le marché des deux molécules utilisées dans les traitements de substitution, il est pratiquement certain que cet accès au traitement a fortement contribué à l'évolution positive observée dans le domaine de la toxicomanie. En effet, la mise à disposition de ces traitements s'est intégrée dans une politique globale de réduction des risques démarrée quelques années auparavant avec notamment la vente de seringues sans ordonnance, les programmes d'échange de seringues, les kits d'injection et les campagnes d'information concernant les drogues et les conséquences éventuelles de pratiques à risque.

Tout d'abord, les décès par surdose constatés par les services de police sont en forte baisse depuis 1995, avec un nombre divisé par cinq entre 1994 et 2002

(passage d'un peu moins de 550 décès en 1994 à un peu plus de 100 décès en 2002). Cette tendance est liée en majeure partie à la diminution des décès liés directement à l'héroïne. Selon l'INSERM, les cas de décès liés directement à la drogue, c'est-à-dire qui excluent, par exemple, les décès liés aux maladies infectieuses contractées par injection, connaissent une décroissance depuis 1994. Cependant, si cette réduction de mortalité n'est pas entièrement attribuable à l'introduction des traitements de substitution, leur développement et la baisse de consommation de l'héroïne associée figurent parmi les facteurs explicatifs de cette évolution.

En contrepartie de cette baisse significative de mortalité, on voit apparaître des décès liés à la présence de buprénorphine haut dosage ou de méthadone, et à leur surdosage. Cependant le lien de causalité est difficile à établir, ceci étant d'autant plus vrai que dans la majorité des cas une association à d'autres molécules, notamment des benzodiazépines, est retrouvée. Ainsi, une analyse rétrospective des décès survenus entre 1996 et 2001 montre que sur 119 cas où les analyses toxicologiques ont été effectuées, on retrouve la présence dans 113 cas d'autres médicaments psychoactifs (benzodiazépines, antidépresseurs ou neuroleptiques).

(36) Le nombre de ces décès est très difficilement quantifiable, faute de prélèvements systématiques en cas de suspicion de décès lié à un médicament. Mais ce nombre serait bien inférieur (selon les données des services de police, environ 5 à 10 cas de décès par an par surdose impliquant la buprénorphine haut dosage ou la méthadone) au nombre de décès liés à l'héroïne.

Par ailleurs, l'incidence sur la prévalence des maladies infectieuses des traitements de substitution, en association avec la politique de réduction des risques et

l'évolution des modes de consommations est relativement importante, même si, là encore, le lien est difficile à établir entre les deux.

Sur les dix dernières années, il est observé une diminution de la prévalence du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Ainsi, les cas de sida déclarés liés à l'injection de drogues intraveineuses ont fortement diminué. Dans ce cas, les traitements de substitution interviennent de manière indirecte en favorisant le recours aux soins médicaux et l'accès aux trithérapies antivirales proposées à partir de 1996. De la même façon, la prévalence de la séropositivité parmi les usagers de drogues a également diminué, pour atteindre des pourcentages proches de ceux observés dans les pays Européens voisins (comme les Pays-Bas) où les traitements de substitution avaient été mis en place avant la France. En revanche, la prévalence de la séropositivité au virus de l'hépatite C ne montre pas une tendance claire à la baisse. L'explication de la persistance d'une forte contamination par le virus de l'hépatite C (VHC) pourrait être due à un plus fort pouvoir contaminant du VHC par voie intraveineuse et à sa meilleure résistance en milieu extérieur, ou encore au partage récurrent des matériels de sniff (paille notamment), même si la transmission de ce virus par voie nasale est controversée. (8)

Une autre conséquence à attribuer aux traitements de substitution est la diminution du recours à l'injection chez les personnes dépendantes aux opiacés. Selon les sources OPPIDUM, la proportion d'injecteurs est passée de 70 à 80 pour cent en 1995 (c'est-à-dire avant la mise à disposition des traitements de substitution) à 14 à 20 pour cent en 2003. Ceci est à mettre en parallèle avec les données SIAMOIS qui entre 1999 et 2002 ont noté une diminution de la vente de seringues. Le fait que la pratique de l'injection soit moins fréquente chez les patients qui sont en protocole de traitement substitutif que chez les usagers hors protocole va également dans le sens

d'un lien entre cette diminution de la pratique et la mise à disposition des traitements de substitution.

L'accès au soin a été facilité par la mise en place des prises en charge globale entourant le patient dépendant aux opiacés. En effet, grâce aux traitements de substitution, le patient a un recours aux modes de dépistage actuels du VIH et du VHC, et un accès à la vaccination contre l'hépatite B, aux traitements anti-rétroviraux et aux traitements de l'hépatite C facilité.

L'un des objectifs fixés des traitements de substitution était la contribution à l'insertion sociale. Selon l'enquête SPESUB de 1996, notamment, il est fait mention de l'amélioration du mode de logement devenu moins instable et de l'activité professionnelle permanente plus fréquente. (25) Les traitements de substitution permettent donc au patient de se libérer de la recherche compulsive des produits et semblent offrir une stabilité favorisant la prise en compte par le patient de ses différentes difficultés, sans toutefois supprimer les problèmes préexistants ou acquis au cours du parcours toxicomaniaque. De plus, en 1999, l'enquête de Courty effectuée auprès de 303 personnes consommatrices suggère que le bénéfice ressenti par le patient est d'autant plus important que celui-ci s'éloigne des pratiques de mésusages. (21)

Ensuite, c'est au niveau de la délinquance que l'on observe depuis 1995 une baisse significative. Le seul lien entre toxicomanie et délinquance que l'on puisse faire en France se situe dans l'observation de la délinquance directement liée à la législation des stupéfiants. Or, le nombre d'interpellations pour infraction à la législation des stupéfiants (concernant l'héroïne) est passé de 17 000 en 1995 à 5 000 en 2003, ce qui démontre la diminution de la délinquance. Cependant, il est intéressant de noter la possibilité de biais d'interprétation. Ainsi, les différentes orientations stratégiques

des services de police concernant l'héroïne et les produits opiacés pourraient être une des causes de cette baisse. Donc, la forte baisse du nombre d'interpellations pour usage ou usage revente d'héroïne peut être mise en grande partie sur le compte de l'extension des traitements de substitution et d'une certaine désaffection des jeunes pour l'héroïne. En corrélation avec ces précédents résultats, il est à noter la diminution de la consommation de substances illicites chez les patients fréquentant les centres spécialisés (héroïne, cocaïne) En contrepartie, la consommation d'alcool et de benzodiazépines, notamment, reste importante que ce soit chez les personnes fréquentant des CSST ou chez celles suivies en ville. (25)

Enfin, les traitements de substitution ont eu une incidence importante sur le plan économique. D'une part, ils ont augmenté le coût social puisqu'ils constituent une dépense de santé ; d'autre part, ils ont réduits ce même coût social puisqu'ils contribuent à diminuer le nombre de décès et d'interpellation. Le bilan est donc dans ce secteur très en faveur des traitements de substitution. Ainsi, la variation du coût social de la consommation de drogues en 1997, calculée en faisant l'hypothèse que 50 pour cent des sujets dépendants des opiacés étaient substitués, fait état d'une économie de 595 millions d'euros. (55)

Il est donc important, voire primordial, de pouvoir apporter aux quelques dix à quinze pour cent d'usagers qui pratiquent les mésusages des réponses pratiques pour réduire ces pratiques à risque. En effet, les retombées positives imputables à la mise à disposition en France des traitements de substitution et observées chez les quelques quatre-vingt cinq pour cent de patients traités doivent permettre de pouvoir promouvoir la prise en charge globale par ces deux médicaments.

Cependant, les responsabilités de chacune des parties pouvant intervenir au niveau du mésusage (professionnels de santé, associations d'usagers, caisse d'assurance

maladie, réseaux) restent difficile à définir. Difficile également de mettre en place des modes d'évaluation à plus long terme concernant ces traitements de substitution et capables de démontrer au plus grand nombre (professionnels, politiques, usagers et grand public) leur intérêt.

ANNEXES

Annexe : tableau 1 : les effets centraux des opioïdes

Effet		Association avec les récepteurs			Effecteur principal
		μ	δ	κ	
Dépendance	Tolérance	++	++	++	Système de récompense
	Sevrage physique	++	+	+	
Euphorie		++	N	+	Système de récompense
Analgésie	spinale	++	0	0	Voies de la douleur spinale et supraspinale
	supraspinale	+	++	++	
Sédation, hypnose		+	N	++	Noyau raphé, formation réticulaire
Dépression respiratoire		++	0	0	Tronc cérébral (bulbe rachidien)
Effet émétisant immédiat		?	?	?	Tronc cérébral
Effet émétisant tardif		?	?	?	Tronc cérébral (bulbe rachidien) (et action sur la musculature lisse)
Myosis		++	+	++	Mésencéphale
Effet antitussif		?	?	?	Tronc cérébral (bulbe rachidien)
Effet stimulant		++	0	0	Voie nigrostriatale
Bradycardie		++	+	+	Barorécepteurs bloqués
Tachycardie		0	0	0	
Hyperthermie		+	++	0	
Hypothermie		++	0	+	

++ : implication directe démontrée

0 : pas d'implication

+

: implication possible

N : non démontré

? : non retrouvé dans la littérature

Annexe : tableau 2 : les mésusages et les solutions possibles

Les mésusages	Le médecin et son patient	Le médecin et les autres professionnels de santé
<p>Injections</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ occasionnelles ○ persistantes <p>Sniff</p>	<p>Informations sur les risques Dialogue sur les pratiques Examen clinique Calendrier des injections Revoir la dose du TSO⁽¹⁾ Traitement d'appoint Changement de MSO⁽²⁾</p> <p>Informations sur les risques Dialogue sur les pratiques Revoir la dose du TSO⁽¹⁾</p>	<p>Aide sociale ou éducative</p> <p>Travail rapproché avec le pharmacien Délivrance fractionnée</p> <p>Avis CSST⁽³⁾ Soutien psychologique</p>
BHD de rue	<p>Recadrer Revoir la dose de TSO⁽¹⁾ Choisir la méthadone</p>	<p>Contact avec le pharmacien Délivrance fractionnée CSST⁽³⁾</p>
<p>Multiprises</p> <p>Consommation associée</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ alcool ○ benzodiazépines ○ cannabis ○ cocaïne ○ héroïne 	<p>Revoir la dose de TSO⁽¹⁾ Tenir compte de l'anxiété Adapter Comprendre les rituels de prise du traitement</p> <p>Informations sur les risques (alcool et benzodiazépines)</p> <p>Tenir compte d'une anxiété majeure ou d'une dépression et prévoir un traitement éventuel</p> <p>Revoir la dose du TSO⁽¹⁾</p>	<p>Avis psychologiques ou psychiatrique Délivrance fractionnée</p> <p>Aide sociale ou éducative</p> <p>Travail rapproché avec le pharmacien Délivrance fractionnée</p> <p>Avis CSST⁽³⁾ Soutien psychologique</p>
Chevauchements répétés	Revoir la dose du TSO ⁽¹⁾	<p>Contact avec le pharmacien Délivrance fractionnée</p>
Demandes urgentes	Prescription très courte (un ou 2 jours)	<p>Prévenir le pharmacien Prise à l'officine</p>
Demande de dépannage	<p>Prescription très courte (un ou 2 jours) Autre consultation rapprochée</p>	<p>Prévenir le pharmacien Prise à l'officine</p>
Irrégularités de suivi	Revoir l'indication	<p>Contact avec le pharmacien Délivrance fractionnée</p>
Surdoses	Revoir le mode de prise	Délivrance fractionnée
multiples prescripteurs	Demander un protocole de soins personnalisé (article L324-1)	CPAM ⁽⁴⁾ (première informée)
Partage du traitement	Recadrer l'indication et les modalités du traitement	<p>Contact avec le pharmacien Délivrance fractionnée</p>
Trafic (revente ou troc)	Sécuriser ses ordonnances	CPAM ⁽⁴⁾ et/ou justice

TSO⁽¹⁾: traitement de substitution

MSO⁽²⁾: médicament de substitution

CSST⁽³⁾: centre de soins spécialisé en toxicomanie

CPAM⁽⁴⁾:caisse primaire d'assurance maladie

Annexe 3 : Définition de l'abus d'une substance selon le DSM-IV (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'American Psychiatric Association) et la CIM-10 (Classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la santé).

• Le DSM-IV définit ainsi « l'abus d'une substance » :

A) Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

1) utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple : absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères) ;

2) utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple : conduite de véhicules ou mise en fonctionnement de machines alors que l'on est sous l'influence d'une substance) ;

3) problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple : arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance) ;

4) utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés par ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple : disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

B) Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substances, les critères de la dépendance à une substance.

• La CIM-10 définit ainsi « l'utilisation nocive pour la santé » F1x.1, ici des médicaments de substitution :

Mode de consommation d'une substance psycho-active qui est préjudiciable à la santé. Les complications peuvent être physiques (p. ex. hépatite consécutive à des injections) ou psychiques (p. ex. épisodes dépressifs secondaires à une forte consommation d'alcool).

Directives pour le diagnostic :

Le diagnostic repose sur des preuves manifestes que l'utilisation d'une ou de plusieurs substances a entraîné des troubles psychologiques ou physiques. Ce mode de consommation donne souvent lieu à des critiques et a souvent des conséquences sociales négatives. La désapprobation par autrui ou par l'environnement culturel et les conséquences sociales négatives (p. ex. une arrestation, la perte d'un emploi ou des difficultés conjugales) ne suffisent toutefois pas pour faire le diagnostic. De même, une intoxication aiguë (F1x.0) ou une « gueule de bois » ne sont pas en elles-mêmes « nocives pour la santé » selon la définition donnée ici. Enfin, on ne fait pas ce diagnostic quand le sujet présente un syndrome de dépendance (F1x.2), un trouble psychotique (F1x.5) ou un autre trouble spécifique lié à l'utilisation d'alcool ou d'autres substances psycho-actives.

BIBLIOGRAPHIE

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Conférence de consensus : Texte des recommandations version longue, 2005, 58 p.
2. AKNINE X. Un cas de primoconsommation de Subutex^o de rue chez un jeune adulte. Psychotropes, 2004, 10, 1, p.109-111
3. ALLAIN H., BENTUE-FERRER D. Neurobiologie de l'addiction aux opiacés. Schering plough brochure, 2003, 34p.
4. AURIACOMBE M., FATSEAS M., FRANQUES-RENERIC P., et al. Thérapeutiques de substitution dans les addictions. La revue du praticien, 2003, 53, 12, p.1327-1334
5. BAUD F. Etude expérimentale de l'interaction buprénorphine et benzodiazépines. Le courrier des addictions, 2002, 4, 4, p.149-153
6. BATEL P., BALESTER-MOURET S. Réseaux de soins dans les conduites addictives : où en est-on ? La revue du praticien, 2003, 53, 12, p.1335-1339
7. BELLO P-Y., CADET-TAÏROU A. Les mésusages de BHD. Tendances, 2004, 37, p.4-6
8. BELLO P-Y., TOUFIK A., GANDILHON M., et al. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2003, cinquième rapport national du dispositif TREND (tendances récentes et nouvelles drogues). 2004, 277 p.
9. BELLO P-Y., TOUFIK A., GANDILHON M., et al. Tendances récentes et nouvelles drogues en 2002, résultats du quatrième rapport national. Tendances, 2003, 31, 6 p.
10. BILAL S., DE LA SELLE P., et al. Toxicomanie : guide pratique du travail des « réseaux », avec votre patient, que faire ? comment faire ? 1^{ère} Edition, Schering-Plough brochure, 2002, 116 p.
11. BILAL S., DE LA SELLE P., et al. Toxicomanie : guide pratique du travail des « réseaux », quels « réseaux » ? comment ? 1^{ère} Edition, Schering-Plough brochure, 1999, 192 p.
12. BONNET N., IMBERT E. Préparation de l'injection et réduction des risques : le filtre à usage unique, un nouvel outil de prévention de l'hépatite C. Le flyer, 2003, 13, p17-18

13. BRUNELLE E., ROBINET S. Buprénorphine haut dosage, évaluation d'une intervention éducative sur le temps de prise sublinguale. *Alcoologie et addictologie*, 2004, 26, 1, p.7-13
14. CADET-TAÏROU A., CHOLLEY D., et al. La substitution à travers 13 sites français, 1999-2002, Pratiques et disparités régionales. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies, 2004
15. CADET-TAÏROU A., COSTES J-M, BELLO P-Y., et al. Quel est le nombre d'usagers d'opiacés sous BHD ? *Tendances*, 2004, 37, p.1-2
16. Caisse primaire d'assurance maladie de Nantes. Les cahiers de la CPAM de Nantes : Subutex°, la grande illusion. 2003,1, 122 p.
17. Caisse primaire d'assurance maladie de Nantes. Les guides de la CPAM de Nantes : Subutex°, le mode d'emploi en dix fiches. 2003, 1, 30 p.
18. CLAROUT-BELLOCQ D., DE BAILLIENCOURT S., SAINT-JEAN F., et al. Les traitements de substitution aux opiacés en France métropolitaine en 200 : les données du régime général de l'assurance maladie. *Revue médicale de l'Assurance Maladie*, 2003, 34, 2, p.93-102
19. COSTES J-M., CADET-TAÏROU A. Impact des traitements de substitution : bilan sur les dix dernières années. *Tendances*, 2004, 37, p.3-4
20. COSTES J-M., BELLO P-Y., PALLE C. Les addictions en France : état des lieux. *La revue du praticien*, 2003, 53, 12, p.1299-1303
21. COURTY P. buprénorphine haut dosage et pratiques d'injection, à propos d'une enquête auprès de 303 personnes. *Annales de médecine interne*, 2003, 154, p.1S35-1S45
22. DEGLON J-J. Arrêt de la méthadone chez les héroïnomanes chroniques : serait-il contre-indiqué ? *Le courrier des addictions*, 1999, 2, p.2-5
23. DEGLON J-J. Le traitement de substitution des opiacés : bases pharmacologiques et neurobiologiques, expérience clinique d'un pionnier. Schering plough brochure, 2001, 14p.
24. DESPLANQUES L. Traitement de substitution : les recommandations à la loupe. *Swaps*, 2004, 36, p.2-3
25. DUBURCQ A., CHARPACK Y. Suivi à deux ans d'une cohorte de patients sous buprénorphine haut dosage, résultats de l'enquête SPESUB (suivi

- pharmaco-épidémiologique du Subutex^o en médecine de ville). Revue d'épidémiologie et de santé publique, 2000, 48, p.363-373
26. DUGARIN J. Problématique française de l'utilisation des médicaments à visée substitutive de l'héroïne. Le courrier des addictions, 2002, 4, 4, p.145-148
 27. ESCOTS S. Usages non substitutifs de la buprénorphine haut dosage, en France. Tendances, 2004, 37, p.7-8
 28. ESCOTS S., FAHET G. Usages non substitutifs de la buprénorphine haut dosage : investigations menées en France en 2002-2003. Paris : Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues, 2004, 117 p.
 29. FONTAA V., BRONNER C. Persistance de la pratique d'injection chez des patients substitués par méthadone ou buprénorphine haut dosage, étude sur 600 cas. Annales de médecine interne, 2001, 152, p.2S59-2S69
 30. GASTE A., HEMERY Y. Substitution, consensus, point de vue d'une association d'usagers. La société de l'information psychiatrique, 2004, p.1-7
 31. GIBIER L. Prises en charge des usagers de drogues. Paris : Doin, collection conduites, 2002, 341p.
 32. GUFFENS J-M. Actes du colloque THS6 Toxicomanie, Hépatites, Sida : 1. Addictions et toxicomanie. Paris : Editions Frison-Roche, 2004, 328 p.
 33. HEARD M. Usages détournés de Subutex^o : mauvais augure pour la conférence de consensus ? Swaps, 2004, 34, p.18-19
 34. KEMPFER J. Deuxième conférence latine sur la réduction des risques liés aux usages de drogues. Swaps, 2003, p.3-5
 35. KIEFFER B., MATTHES H., MALDONADO R. Mécanisme d'action de la morphine. Medicine and science, 1997, 13, p.232-235
 36. KINTZ P. Death involving buprenorphine : a compendium of French cases. Forensic, 2001, 121, p.65-69
 37. KINTZ P., MARQUET P. Buprenorphin therapy of opiate addiction. Humana press, 2002, 148 p.
 38. KOOB G-F., BARAK CAINE S., PARSONS L., et al. Opponent Process Model and Psychostimulant Addiction. Pharmacology, biochimy and behaviour, 1997, 57, p.513-521
 39. Laboratoires SCHERING-PLOUGH. Subutex, buprénorphine, monographie. Schering-Plough brochure, 2003, 80 p.

40. LANDRY Y., GIES J-P. Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique. Paris : Dunod, 2003, 597p.
41. LAVIGNASSE P., LOWENSTEIN W., BATEL P., et al. Economic and social effects of high-dose buprenorphine substitution therapy. *Annales de médecine interne*, 2002, 153, p.1S20-1S26
42. LEJOYEUX M. Principes de la prise en charge des addictions. *La revue du praticien*, 2003, 53, 12, p.1321-1325
43. LE MOAL M. L'addiction, une maladie comme une autre ? *La revue du praticien*, 2003, 53, 12, p.1294-1298
44. LOWENSTEIN W., SANCHEZ M. Addiction aux opiacés et traitements de substitution. Paris : John Libbey Eurotext, 2003, 94 p.
45. MANCINI J., THIRION X., MASUT A., et al. Prescription de buprénorphine haut dosage dans les Bouches-du-Rhône, évolutions entre 1999 et 2001. *Annales de médecine interne*, 2003, 154, p.1S7-1S14
46. MATTER E. Des groupes de parole pour comprendre le mésusage de médicament de substitution. *Le courrier des addictions*, 2004, 6, 1, p.32-33
47. MOREL A. Traitements de substitution à la buprénorphine : l'expérience française. *Toxibase*, 2000, 3, p.1-37
48. PARQUET P-J. Conduites addictives : pour une autre approche de la consommation des substances psychoactives. *La revue du praticien*, 2003, 53, 12, p.1291-1293
49. PIRNAY S., TOURNEAU J., RICORDEL I. Décès associés aux traitements de substitution, étude rétrospective de 1600 expertises toxicologiques *post mortem*. *Le courrier des addictions*, 2002, 4, 4, p.156-158
50. QUESNEL A. Qu'est-ce qu'un réseau de santé ? *Le joint*, 2004, 21, p.6
51. Rédaction de LA REVUE PRESCRIRE. Buprénorphine en traitement de substitution. *La revue prescrire*, 1996, 16, 160, p.186-191
52. Rédaction de LA REVUE PRESCRIRE. Buprénorphine en traitement de substitution. *La revue prescrire*, 2005, 25, 264, p.603-611
53. ROMAIN O., BALTEAU S., BRAY-TOMASSIC. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2001, rapports locaux des sites TREND (tendances récentes et nouvelles drogues). Metz, OFDT (observatoire français des drogues et toxicomanies), 2002, 512 p.

54. SENON J.-L., MANZANERA C. Substitution aux opiacés. Forensic, 2004, 18, p.8
55. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution : conférence de consensus, Lyon, école normale supérieure, 23-24 juin 2004, document de travail tome I, 140 p.
56. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution : conférence de consensus, Lyon, école normale supérieure, 23-24 juin 2004, document de travail tome II, 150 p.
57. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution : conférence de consensus, Lyon, école normale supérieure, 23-24 juin 2004, document de travail groupe bibliographique, 123 p.
58. TASSIN J-P. La place de la dopamine dans les processus de dépendance aux drogues. Bulletin de l'académie nationale de médecine, 2002, 186, 2, p.295-305
59. VARESCON I., VIDAL-TRECAN G., NABET N., et al. Substitution et mésusage : l'injection intraveineuse de buprénorphine haut dosage. L'encéphale, 2002, 28, p.397-402
60. VASTAG B. Une drogue hallucinogène qui aide à décrocher. Courrier international, 2005, 761, p.57-58
61. VENTROU P. comment faire avec nos patients injecteurs de buprénorphine ? Le flyer, 2004, 16, p.18-21
62. VITTECOQ D. traitements de substitution chez les patients infectés par le VIH. Le courrier des addictions, 2002, 4, 4, p.148-149

TABLE DES MATIERES

I. <u>Première partie : l'historique</u>	p.13
A. Introduction	p.13
B. Le contexte politique	p.14
C. L'évolution des concepts jusqu'à la notion d'addiction	p.15
II. <u>Deuxième partie : Le bon usage de la buprénorphine haut dosage</u>	p.19
A. Bases pharmacologiques de la dépendance	p.19
B. Action des opioïdes	p.20
1. Les opioïdes endogènes	p.21
2. Les récepteurs aux opioïdes	p.21
a) Les récepteurs μ	p.22
b) Les récepteurs δ	p.22
c) Les récepteurs κ	p.23
d) Les récepteurs σ	p.23
3. Action des opioïdes agonistes au niveau cellulaire	p.23
4. Adaptations neuronales suite à l'usage chronique d'opioïdes	p.24
5. Action des opioïdes sur les différents systèmes neuronaux	p.25
6. Les effets centraux et périphériques des opioïdes	p.26
a) Les effets centraux	p.26
b) Les effets périphériques	p.26
7. Les effets endocriniens	p.27
8. Les effets immunologiques	p.27
9. Les complications somatiques	p.28
C. Système de récompense et dépendance	p.28
1. Le système de récompense	p.28
2. Action des opioïdes	p.29
3. Dépendance et récompense	p.30
D. La notion d'anesthésie affective	p.31

E. La notion de conditionnement	p.32
F. La tolérance	p.34
1. Définition	p.34
2. La théorie des processus opposés	p.34
3. La tolérance, un effet conditionné	p.35
G. Conclusions	p.35
H. La buprénorphine	p.37
1. Données pharmaceutiques	p.37
a) Présentation commerciale	p.37
b) Formules chimiques	p.38
c) Présentation galénique	p.39
2. Données pharmacologiques	p.40
a) Pharmacodynamie	p.40
b) Pharmacocinétique	p.42
I. Le cadre législatif	p.45
1. Indication	p.46
2. La prescription et la dispensation	p.46
J. Le soin : les modalités de prise en charge nécessaires à la mise en œuvre et au suivi du traitement de substitution aux opiacés	p.48
1. Bilan préalable	p.48
a) Contexte de la demande	p.48
b) Diagnostic avéré de dépendance aux opiacés	p.48
c) Évaluation globale (trajectoire et état de santé)	p.49
2. Initialisation du traitement	p.50
a) Informer	p.50
b) Définir un cadre de soin avec le patient	p.52
c) Travailler en réseau tout en respectant la confidentialité	p.52

d) Mise en œuvre du traitement de substitution aux opiacés	p.53
3. Adaptation du traitement	p.54
a) Posologies	p.54
b) Tenir au courant le pharmacien	p.55
c) Veiller aux mauvaises utilisations	p.55
d) Prévenir et traiter les effets secondaires	p.55
e) Les comorbidités	p.56
4. L'arrêt d'un traitement de substitution aux opiacés	p.59
a) Pourquoi arrêter un traitement de substitution aux opiacés?	p.59
b) Comment arrêter un traitement de substitution?	p.59
III. <u>Troisième partie : les mésusages de la buprénorphine haut dosage</u>	p.61
A. Les chiffres récents concernant la buprénorphine haut dosage	p.61
B. Le cadre de l'usage	p.62
C. Les différents types de mésusages	p.63
1. Les pratiques non réglementaires	p.63
a) Changement de la voie d'administration de la buprénorphine	p.63
b) Prises fractionnées dans la journée	p.64
c) L'augmentation des doses de buprénorphine	p.65
2. La polyconsommation	p.65
3. Le nomadisme médical	p.65
4. Le trafic et le marché parallèle	p.66
D. Les risques médicaux encourus	p.68
1. Problèmes de santé	p.68
a) Les effets secondaires désirés et indésirables	p.68
b) Les différentes affections observées	p.69
c) Le syndrome de sevrage ou d'abstinence	p.69

d) Décès par potentialisation benzodiazépines / buprénorphine	p.70
2. Cas particulier de l'injection	p.70
a) Complications locorégionales	p.71
b) Complications systémiques	p.71
c) Les risques de contamination	p.72
3. Complications avec risque vital	p.72
<u>IV. Quatrième partie : les réponses proposées pour diminuer les mésusages de la buprénorphine haut dosage</u>	<u>p.74</u>
A. Agir au niveau de l'utilisateur : la prévention par l'information	p.75
B. Agir au niveau des professionnels de santé	p.76
1. Améliorer l'organisation des soins	p.76
a) Lutter contre un isolement des prescripteurs	p.76
b) Coordonner l'offre de soins	p.77
2. Le travail en réseau	p.78
a) Formation des professionnels	p.78
b) Contact entre médecins et pharmaciens fréquent et régulier	p.80
C. Agir au niveau du produit et de la réglementation	p.80
1. La méthadone, une alternative à encourager ?	p.80
a) Homogénéisation des cadres réglementaires	p.80
b) Primo prescription de méthadone en ville	p.81
2. Amélioration de la galénique de la buprénorphine haut dosage	p.81
a) Eviter la possibilité d'injection des comprimés de buprénorphine haut dosage	p.81
b) Mise à disposition de formes injectables de buprénorphine haut dosage	p.82
c) Association de la buprénorphine haut dosage à un antagoniste morphinique	p.82
3. La question de l'alternative par l'héroïne	p.83

4. Une possibilité à mieux évaluer : la méthadone injectable	p.84
V. <u>Cinquième partie : conclusion générale</u>	p.85
Annexes	p.91
Bibliographie	p.96
Table des matières	p102

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

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

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

de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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

Misuse of high-dose buprenorphine

Summary

High-dose buprenorphine is semisynthetic opioid sold in France since 1996 under the name of Subutex^o and used in the substitute treatment of important dependence to opiates.

Its introduction on the market was made in particular political context which has allowed its large availability as opposed to the other molecule : methadone.

As well as the basic pharmacology of dependence, the original pharmacodynamics (partial agonist of the receptors to the opiates) and the pharmacokinetic profile of the buprenorphine, partially explains the observed effects.

The use of this medicine is controlled by a legislation less restrictive than with methadone.

Furthermore the system of patient support essential for the start and the follow up of the substitution treatment defined during the « conférence de consensus » in June 2004.

However all illegal use such as self administration other than sublingual route, overdosing, mixing with other products, the use of several medical source, as well as drug traffic and blackmarket are a reality to take into account. In effect, all practises at risk will lead to serious medical situations in short or long term.

Without criticising the principle of substitution treatment, the « conférence de consensus » proposes solutions to reduce the abuse in the interest of patients but also of medical professions and of organisations involved in drug abuse.

BON A IMPRIMER N° 327

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Résumé

La buprénorphine haut dosage est un opioïde semi-synthétique commercialisé en France en 1996 sous le nom de Subutex[®], et utilisé dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés.

Sa mise sur le marché s'est faite dans un contexte politique particulier qui est en partie à l'origine de sa diffusion facilitée, au contraire de l'autre molécule disponible alors, la méthadone.

Outre le rappel des bases de la pharmacologie de la dépendance, la pharmacodynamie originale (agoniste partiel des récepteurs aux opiacés) et le profil pharmacocinétique de la buprénorphine expliquent partiellement les effets observés.

L'usage de ce médicament est réglementé par un cadre législatif moins restrictif que celui de la méthadone. De plus, lors de la conférence de consensus de juin 2004, les modalités de prise en charge nécessaires à la mise en œuvre et au suivi du traitement de substitution ont été précisées.

Toutefois, les pratiques non réglementaires que sont le détournement de la voie d'administration sublinguale, l'augmentation des doses, la polyconsommation, le nomadisme médical ou encore le trafic et le marché parallèle, sont une réalité à prendre en compte. En effet, lors de ces conduites à risque, les conséquences médicales peuvent s'avérer être très dangereuses à long terme comme à court terme.

Sans pour autant remettre en cause les résultats positifs des traitements de substitution, la conférence de consensus propose des solutions pour réduire ces mauvaises utilisations dans l'intérêt des patients mais aussi dans celui des professionnels de santé et des intervenants dans le domaine de la toxicomanie.

Pharmacie

Mots-clés :

buprénorphine,
substitution,
usage,
mésusage,
toxicomanie

Faculté de Pharmacie de Limoges
2 rue du docteur Marcland
87025 LIMOGES Cedex
