

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2014

THÈSE N°

Suboxone®
**Une nouvelle alternative dans la prise en charge des
patients dépendants aux opiacés**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 février 2014

Par

Aurélie AUDINET

Née le 8 janvier 1984, à Périgueux (Dordogne)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Jacques BUXERAUD Président

Mme le Docteur Catherine FAGNÈRE Juge

M. le Docteur Pierre VILLÉGER Directeur

M. le Docteur André NGUYEN Co-directeur

M. le Docteur Laurent DURENGUE Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE (2014)

THÈSE N°

Suboxone®

Une nouvelle alternative dans la prise en charge des patients dépendants aux opiacés

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 février 2014

Par

Aurélie AUDINET

Née le 8 janvier 1984, à Périgueux (Dordogne)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Jacques BUXERAUD Président
Mme. le Docteur Catherine FAGNÈRE Juge
M. le Docteur Pierre VILLÉGER Directeur
M. le Docteur André NGUYEN Co-directeur
M. le Docteur Laurent DURENGUE Juge

Remerciements

A mon Président de thèse,

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury,

Pour la richesse de votre enseignement et le savoir que vous m'avez transmis au cours de mes études,

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Pierre VILLEGER,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce sujet,

Pour vos compétences, votre savoir, vos conseils,

Pour l'attention que vous m'avez portée,

Pour la confiance que vous m'avez accordé,

Recevez mes très sincères remerciements.

A mon Co-directeur,

Monsieur le Docteur André NGUYEN,

Pour ta gentillesse et ta générosité,

Pour ta disponibilité, ton dévouement, ta grande qualité d'écoute,

Pour ton soutien et ton aide tout au long de la réalisation de ce travail,

Reçois André mes sincères remerciements et ma plus grande reconnaissance.

A mon Jury,

Madame le Professeur Catherine FAGNERE,

Pour votre implication et votre dévouement auprès des étudiants,

Pour votre gentillesse, votre écoute,

Pour le soutien que vous m'avez toujours témoigné,

Pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury,

Soyez assurée de toute mon estime, de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Laurent DURENGUE,

*Pour l'honneur que vous me faites, en acceptant d'être membre de ce jury,
Pour votre gentillesse et votre disponibilité,
Pour votre soutien précieux dans l'aboutissement de mes projets,
Recevez mes sincères remerciements.*

A mes parents,

*Pour m'avoir toujours soutenu dans mes études,
Pour avoir toujours cru en moi, pour m'avoir porté puissamment,
Recevez tout mon amour et ma reconnaissance.*

A Patrice, Audrey, Jeanne et Jules,

Parce que je vous aime plus que tout.

A papa,

Je sais que tu serais fier de moi aujourd'hui.

A mamie,

Pas un jour ne passe sans que je pense à toi.

A Fred,

Pour m'avoir toujours soutenu dans mes études et pour avoir pris soin de moi.

A Oriane,

Sans qui je n'en serais peut être pas là aujourd'hui.

A Tiphonie,

Pour ton écoute, ton soutien, ta générosité, ta fidélité sans faille.

A Hélène,

*Pour l'attention que tu me portes,
Pour savoir égayer mon quotidien,
Pour la chance que j'ai de t'avoir à mes côtés,
Merci mon chat de t'être arrêtée à moi.*

A Aymeric et Nathalie,

Pour avoir toujours été là pour moi.

Aux bibiches, Odile, MLR, Caro, Popo, Anne-Laure,

*En souvenirs des bons moments partagés pendant ces études,
A nos fou-rires, nos soirées,
Pour vos valeurs profondes de l'amitié que vous m'avez offert,
Recevez cette thèse en témoignage de ma reconnaissance.*

A mes amis, Marie, Julie, Sybille, Elo, Juliette, Baby, Clément, Fx,

*Pour les moments que nous partageons, les bons, les moins bons,
Pour avancés ensemble depuis plusieurs années sur le chemin de nos vies,
Pour être à mes côtés,
Recevez cette thèse, symbole de notre amitié.*

A mes amis rencontrés sur les bancs de la fac,

Ben, Gérard, Lise, Hortense, Jeanne, Fifi, Erwan, Anne...

DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNÈRE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
DESMOULIÈRE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHÂTRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIÈNE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES : (en détachement)

PICARD Nicolas PHARMACOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES :

BASLY Jean-Philippe CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

CLEDAT Dominique CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSÉE Sylvie MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise PHARMACOLOGIE

FAGNÈRE Catherine CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

FROISSARD Didier BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

JAMBUT Anne-Catherine CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

LÉGER David BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

LIAGRE Bertrand BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MARION-THORE Sandrine CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

MARRE-FOURNIER Françoise BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MILLOT Marion PHARMACOGNOSIE

MOREAU Jeanne MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

PASCAUD Patricia PHARMACIE GALÉNIQUE

POUGET Christelle CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

SIMON Alain CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE

TROUILLAS Patrick BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

VIGNOLES Philippe

BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET
INFORMATIQUE

PROFESSEUR de LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël

ANGLAIS

Sommaire

Glossaire	12
Introduction	12
1. Addiction aux opiacés : généralités et spécificités	14
1.1. Généralités.....	14
1.1.1. Quelques chiffres	14
1.1.2. Définition	18
1.1.2.1. Définition selon Goodman	18
1.1.2.2. Intérêt du concept des conduites addictives	19
1.1.2.3. Les comportements d'utilisation.....	20
1.1.2.4. Les facteurs de risques impliqués dans la conduite addictive	26
1.1.3. Neurobiologie	28
1.1.3.1. Le système de récompense	28
1.1.3.2. La dopamine	28
1.1.3.3. Action des substances psychoactives sur le cerveau	31
Dérèglement du système de récompense	31
1.1.4. Cercle de Prochaska et Diclemente.....	32
1.2. Spécificités de la dépendance aux opiacés	35
1.2.1. Les opiacés et opioïdes	35
1.2.1.1. Généralités.....	35
1.2.1.2. Quelques opiacés utilisés	36
1.2.2. Le mécanisme.....	39
1.2.2.1. Le système opioïdes	39
1.2.2.2. Mécanisme d'action des opiacés	40
1.2.3. Le parcours du consommateur	40
1.2.4. Autres effets physiologiques des opiacés.....	42
1.2.5. Complications liés à la prise d'opiacés	43
2. Les Traitements de Substitution aux Opiacés: TSO	46
2.1. Historique de la substitution en France.....	46
2.1.1. Enjeux de la réduction des risques	46
2.1.2. Les molécules utilisées pour la substitution en France.....	47
2.2. Les Traitements de Substitution aux Opiacés	48
2.2.1. Définition	48
2.2.2. Objectifs	49
2.2.3. Bilan	49
2.2.3.1. Impact positif sur la santé publique.....	49
2.2.3.2. Détournement du Subutex®	53

2.2.3.3. Cas particulier du détournement de Subutex® par injection.....	57
2.3. La Buprénorphine Haut Dosage	62
2.3.1. Présentation.....	62
2.3.2. Législation.....	63
2.3.3. Pharmacologie	63
2.3.4. Principaux effets indésirables, contre-indications, et interactions	64
2.3.5. En pratique.....	65
3. Un nouveau médicament : la Suboxone®	70
3.1. Présentation.....	70
3.1.1. La Suboxone®	70
3.1.2. Comparaison versus Subutex®	72
3.2. Les études	78
3.2.1. Dans le monde.....	78
3.2.2. En France	86
3.2.3. Discussion.....	89
3.3. Suboxone® et officine	92
3.3.1. L'accueil du patient sous Suboxone®	92
3.3.2. Bonnes connaissances des règles de prescriptions et respect des délivrances .	93
3.3.3. Conseils associés à la délivrance	93
Conclusion	95
Annexes	99
Bibliographie-Webographie	110
Table des matières	119
Table des illustrations.....	121
Table des tableaux	122
Serment de Galien	123

Glossaire

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

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

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BHD : Buprénorphine Haut Dosage

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIM : Classification Internationale des Maladies

CSAPA : Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention

CSST : Centre de Soins Spécialisé pour Toxicomanes

DSM : Diagnostic and statistical Manuel

EMCDDA : European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

HAS : Haute Autorité de Santé

HPST : Hôpital Patient Santé Territoire

IV : Intraveineuse

MSO : Médicament de Substitution aux Opiacés

NFS : numération de formule sanguine

OFDT : Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SNC : Système Nerveux Central

TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VS : vitesse de sédimentation

Introduction

Depuis 1995, les traitements de substitution constituent, en France, une modalité à part entière de la prise en charge des personnes dépendantes des opiacés. Ces traitements consistent à prescrire des médicaments à base de dérivés morphiniques pour compenser les effets du manque lors de l'arrêt de la consommation des produits illicites. Bien que pratiqué dans certains pays occidentaux depuis la fin des années 1960, ce type de prise en charge médicale n'est apparue que tard en France, où la politique de lutte contre la drogue, définie par la loi de 1970, n'a longtemps envisagé d'autre objectif thérapeutique que le sevrage sans recours à ce genre de traitement. La loi de 1970 était en effet axée sur les cures de sevrage en ambulatoire ou lors d'hospitalisations et sur le suivi psycho-éducatif. Entre 1975 et 1980 l'utilisation de produits de substitution est réservée à un petit nombre de toxicomanes dans deux centres autorisés : Fernand Widal et Sainte-Anne, à Paris, qui ont chacun 20 places pour des traitements de substitution par méthadone. Ce n'est qu'à la fin des années 1980 que ce principe sera remis en cause face aux graves problèmes posés par l'épidémie de Sida chez les usagers de drogues.

En 1995, la Méthadone (chlorhydrate de méthadone) obtient une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication de « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ». En 1996, le Subutex[®] (Buprénorphine Haut Dosage ou BHD) obtient lui aussi une autorisation de mise sur le marché en France, pour la même indication. La France dispose alors de deux molécules destinées aux traitements de substitution. Spécificité française, la Buprénorphine Haut Dosage occupe depuis son introduction une place prépondérante en totalisant 80 % des prescriptions.

Quinze ans après leur mise sur le marché l'impact de ces deux médicaments est clairement positif mais des mésusages ont pu voir le jour en particulier pour la Buprénorphine Haut Dosage.

Début 2012, La Suboxone[®] est apparue sur le marché français. Elle est le 3^{ème} médicament de substitution aux opiacés disponible dans notre pays. Elle est composée de Buprénorphine Haut Dosage et de naloxone. Ce dernier médicament à la différence de ses prédécesseurs a été conçu dans le but de diminuer les mésusages par injection. L'ajout de la molécule naloxone ayant pour objectif de dissuader l'utilisation du produit par voie intraveineuse.

Dans la première partie de cet exposé nous définirons d'abord l'addiction en général, puis l'addiction aux opiacés. Dans une deuxième partie nous aborderons la prise en charge du patient dépendant aux opiacés, particulièrement d'un point de vue médical avec les traitements de substitution. Enfin, une troisième partie nous permettra d'étudier l'association Buprénorphine Haut Dosage et naloxone (Suboxone[®]) et d'analyser les différentes études et constatations faites. Nous nous interrogerons sur la place de la Suboxone[®] au sein des traitements déjà existants, ainsi que son apport annoncé sur le mésusage.

Partie 1

Addiction aux opiacés : Généralités et spécificités

1. Addiction aux opiacés : généralités et spécificités

1.1. Généralités

1.1.1. Quelques chiffres ^{(1) (2)}

Depuis toujours, les sociétés ont connu la consommation de produits euphorisants et hallucinogènes. L'origine de l'usage de l'opium se situe dans les plaines de Mésopotamie, 3000 ans avant Jésus-Christ. La prise de drogue n'est donc pas un problème nouveau.

En Europe ⁽²¹⁾

Actuellement, on estime en Europe, à 1,4 million le nombre d'usagers de drogues problématiques : il s'agit d'usagers par voie intraveineuse ou d'usagers réguliers d'opiacés, de cocaïne ou d'amphétamines durant l'année.

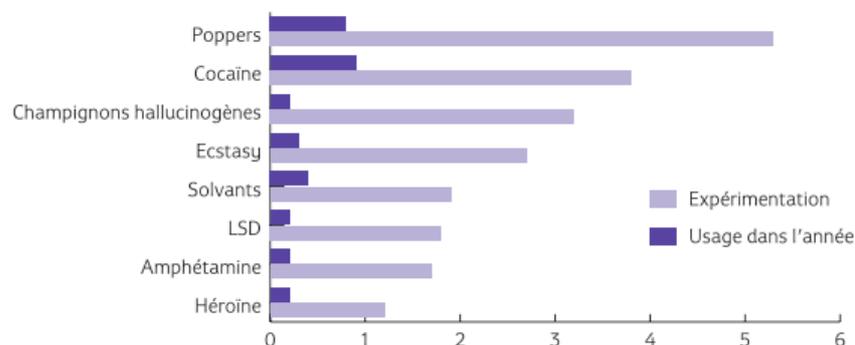
Selon l'EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction), environ 730 000 Européens bénéficient actuellement d'un traitement pour consommation de drogues illicites.

En France

Très peu d'expérimentation en population générale.

En 2010, on estime que 500 000 personnes ont pris de l'héroïne au moins une fois au cours de leur vie, soit 1,2 % de l'ensemble de la population âgée de 18 à 64 ans (Cf figure 1).

Estimation du nombre d'expérimentateurs et d'usagers dans l'année de substances psychoactives parmi les 18-64 ans, en France métropolitaine, 2010 (en %)



Source : Baromètre santé 2010 (INPES)

Figure 1: Estimation du nombre d'expérimentateurs et d'usagers dans l'année de substances psychoactives parmi les 18-64 ans, en France métropolitaine, 2010 (en %).

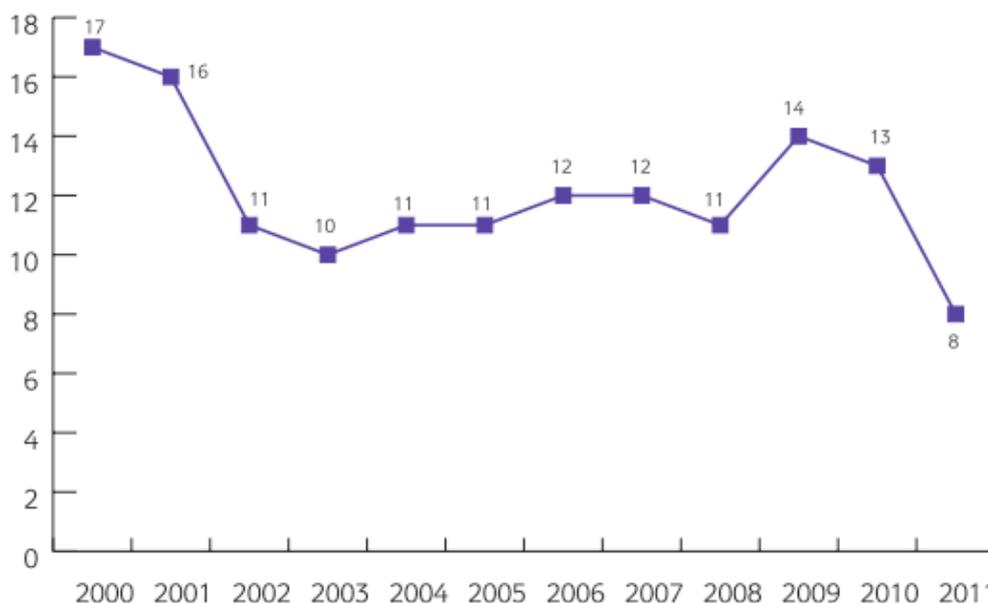
En France, le nombre d'usagers de drogues problématiques est estimé entre 275 000 et 360 000 en 2011. 171 000 personnes ont reçu un traitement de substitution aux opiacés.

Un rebond des usages d'héroïne

Après une baisse consécutive à l'émergence des traitements de substitution aux opiacés, l'héroïne a connu une nouvelle phase de diffusion dans les années 2000. Parmi les 15-35 ans, la part de ses consommateurs dans l'année a quasiment doublé entre 2005 et 2010, passant de 0,5 % à 0,9 %.

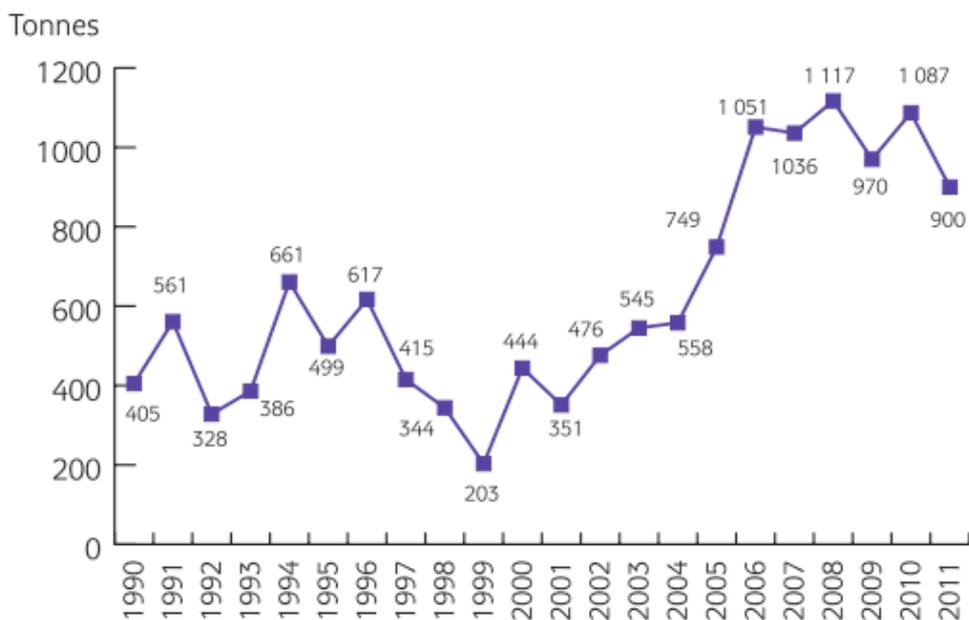
Le pourcentage d'expérimentateurs d'héroïne à 17 ans est en revanche resté stable en tendance sur la période. Les observations ethnographiques de terrain mettent en évidence une augmentation de la disponibilité de l'héroïne dans la seconde moitié des années 2000, celle-ci présentant de très faibles taux de pureté (Cf figure 2), et l'apparition de nouveaux profils de consommateurs. Il s'agit principalement de personnes bénéficiant d'une meilleure insertion sociale et fréquentant les milieux de la fête.

Les variations à la hausse observées pour d'autres données (saisies, décès par surdoses, prises en charge) constituent également des indices concordants d'une augmentation de la diffusion de l'héroïne à partir des années 2002-2003 jusqu'en 2008-2009. Ces données indiqueraient plutôt un plafonnement au tout début des années 2010. (Cf figure 3)



Source : OSIRIS (OCRTIS)

Figure 2: Évolution de la pureté moyenne des saisies analysées en héroïne en base, de 2000 à 2011 (en %)

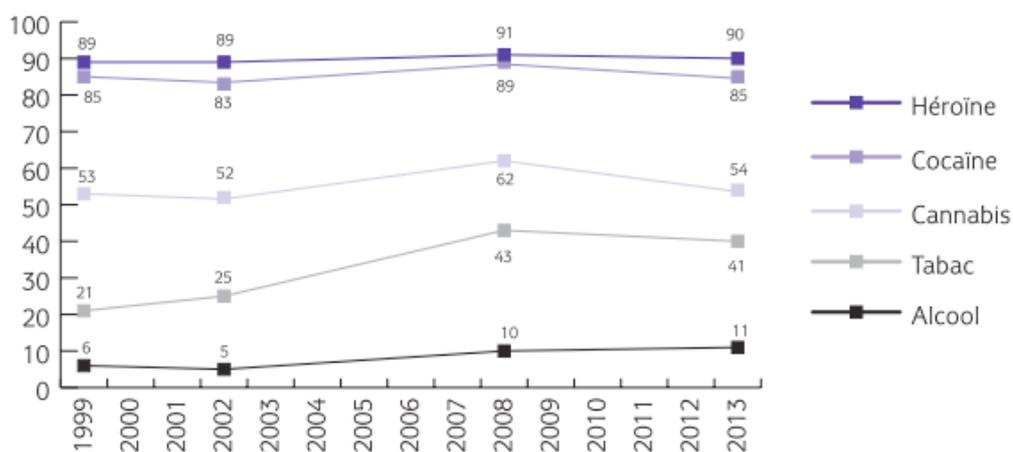


Source : OSIRIS (OCRTIS)

Figure 3: Évolution des saisies d'héroïne entre 1990 et 2011.

Représentation de l'héroïne

Depuis 1999, l'enquête EROPP interroge les Français sur leur perception de la dangerosité de différents produits à divers « stades » de la consommation (expérimentation, consommation occasionnelle, régulière, ...). La quasi-totalité des Français (neuf sur dix) considère l'héroïne et la cocaïne comme dangereuses dès le premier usage (Cf figure 4). La proportion de personnes partageant cette opinion n'a pas sensiblement varié depuis 1999. En ce qui concerne le cannabis, un Français sur deux (54 %) partage cet avis sur la dangerosité dès l'expérimentation, proportion qui, après une nette augmentation en 2008, retrouve le niveau observé en 1999 et 2002. Les substances licites sont perçues comme dangereuses dès l'essai par une minorité de Français : 41 % pour le tabac et 11 % pour l'alcool.



Note de lecture : en 2013, 11 % des Français considèrent que l'alcool est dangereux dès son expérimentation.

Source : Enquêtes EROPP (OFDT)

Figure 4: Pourcentage de personne jugeant que la consommation de tabac, d'alcool, de cannabis, d'héroïne et de cocaïne est dangereuse pour la santé dès l'expérimentation.

1.1.2. Définition

1.1.2.1. Définition selon Goodman ⁽³⁾ ⁽⁴⁾

Pour évaluer les troubles addictifs, Goodman a proposé les critères suivants :

A. Impossibilité de résister aux impulsions à réaliser ce type de comportement.

B. Sensation croissante de tension précédant le début du comportement.

C. Plaisir ou soulagement pendant la durée du comportement.

D. Sensation de perte de contrôle pendant la réalisation du comportement.

E. Présence d'au moins cinq des neuf critères suivants :

1. Préoccupations fréquentes au sujet du comportement ou de sa préparation ;
2. Intensité et durée des épisodes plus importantes que souhaitée à l'origine ;
3. Tentatives répétées pour réduire, contrôler ou abandonner le comportement ;
4. Temps important consacré à préparer les épisodes, à les entreprendre, ou à se remettre de leurs effets ;
5. Survenue fréquente des épisodes lorsque le sujet doit accomplir des obligations professionnelles, scolaires ou universitaires, familiales ou sociales ;
6. Activités sociales, professionnelles ou de loisirs majeures sacrifiées du fait du comportement ;
7. Persévérance du comportement bien que le sujet sache qu'il cause ou aggrave un problème persistant ou récurrent d'ordre social, financier, psychologique ou physique ;
8. Tolérance marquée : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence pour obtenir l'effet désiré, ou diminution de l'effet procuré par un comportement de même intensité ;
9. Agitation ou irritabilité en cas d'impossibilité de s'adonner au comportement ;

F. Certains éléments du syndrome ont duré plus d'un mois ou se sont répétés pendant une période plus longue.

Tableau 1: Critères du trouble addictif, d'après Goodman (1990).

Le but de ces critères généraux est de pouvoir déterminer si un syndrome comportemental donné est ou non un trouble addictif.

Pour l'auteur, l'addiction « se définit par rapport à un ensemble de relations entre un mode de comportement et certains autres processus ou aspects de la personne, et non par rapport à la consommation d'un produit ».

En résumé l'addiction se caractérise par deux aspects essentiels : l'impossibilité de contrôler un comportement, ainsi que la persistance de ce comportement malgré ses conséquences néfastes. Selon Goodman, « ce n'est pas le type de comportement, sa fréquence ou son acceptabilité sociale qui détermine s'il est ou non une addiction mais c'est comment ce mode de comportement est relié et affecte la vie de l'individu, selon les critères diagnostiques spécifiés. »

1.1.2.2. Intérêt du concept des conduites addictives ⁽⁵⁾ ⁽⁶⁾

L'addictologie, au delà du clivage par produit, permet d'étudier les pratiques addictives et les conduites addictives, en s'intéressant aux mécanismes d'acquisition de la dépendance, notamment à leurs déterminants biologiques, psychologiques et sociaux. Elle privilégie l'approche par comportement et promeut la relation entre la consommation de substances psychoactives et le fonctionnement de la personne. Elle permet ainsi d'affiner le traitement et la prise en charge de ces pratiques, et d'analyser leurs conséquences économiques et sociales.

L'intégration dans les pratiques addictives de celles liées au tabac, à l'alcool, et donc le décroisement entre consommation de produits licites et illicites, restaure le patient dans sa dignité de citoyen de droit à la santé à part entière.

De plus, ce concept permet d'intégrer les addictions sans drogue ou comportementales. Il s'agit par exemple de l'addiction au travail, au sexe, au jeu. Les similitudes comportementales observées entre addictions sans drogue et addiction aux substances psychoactives, s'expliquent par des mécanismes neurobiologiques et psychologiques proches, qui induiraient une dépendance identique.

En outre ce concept permet de sortir du piège des vocables stigmatisant d'alcoolisme ou de toxicomanie et donc de pouvoir réfléchir sur les conduites d'utilisation. En effet il est important de maintenir la distinction entre usage, abus et dépendance, repérage rendu impossible par l'utilisation de termes globalisant : « alcoolisme », « toxicomanie ».

Enfin, dans une perspective pragmatique de santé publique et d'intervention médico-sociale, ce concept permet de réduire les risques, de prévenir les dommages, et de préserver le lien social et les équilibres économiques. (7)

1.1.2.3. Les comportements d'utilisation (6) (8) (9)

Ce n'est pas le produit en lui-même qui caractérise l'addiction mais l'utilisation qu'en fait le sujet.

Il existe plusieurs types de comportements à l'égard d'une substance psychoactive. Les classifications officielles distinguent trois grands types de comportements qui s'appliquent à la consommation de toute substance, quelle qu'elle soit. Ces comportements sont l'usage simple, l'abus ou usage nocif, et la dépendance.

- L'usage simple

L'usage simple désigne toute consommation occasionnelle d'une substance psychoactive n'entraînant ni de dommage pour la santé, ni trouble du comportement ayant des effets délétères sur le consommateur ou sur autrui. Les consommateurs occasionnels, appelés aussi expérimentateurs, sont des sujets qui utilisent le produit par souci de curiosité, de nouvelles expériences, à des fins réactives et festives, tout en maintenant une vie sociale normale. Il en est ainsi par exemple chez les adolescents, dont la plus part en resteront à une expérience unique.

L'usage simple n'est pas considéré comme pathologique car il ne provoque pas de dommages mais il peut cependant, dans certaines situations, évoluer vers un usage à risque. On distingue deux types de risques :

- Le risque situationnel, par exemple lors de la conduite de véhicule, ou lors d'une grossesse.
- Le risque quantitatif qui correspond à une consommation régulièrement excessive de substances psychoactives.

- **L'abus / l'usage nocif**

L'usage nocif, ou l'abus, est caractérisé par une consommation répétée, induisant des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux, pour le sujet mais également pour son entourage.

- A. L'abus est un mode d'utilisation inadéquat d'une substance, conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, et caractérisé par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de douze 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 (absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, exclusion temporaires ou définitives de l'école, négligence des tâches ménagères courantes) ;
 2. Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'un véhicule) ;
 3. Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation de la substance (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 ou exacerbés par les effets de la substance (disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication chronique).
- B. Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance.

Tableau 2: Abus d'une substance (d'après DSM-IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4^e éd. Trad. Paris, Masson, 1996).

. Usage nocif pour la santé selon la CIM-10

La CIM-10 (Classification Internationale des Maladies) définit l'usage nocif comme étant une consommation de substance préjudiciable pour la santé provoquant des dommages physiques ou psychiques. Ce mode de consommation donne souvent lieu à des conséquences sociales négatives, à une désapprobation par autrui. Il convient de faire prendre conscience à l'utilisateur du problème existant dans sa modalité de consommation.

Ces deux notions, abus et usage nocif, permettent de définir des modes de consommation de substances psychoactives préjudiciables pour la santé, sans pour autant entrer dans la catégorie de dépendance. On ne peut pas parler de maladie car cet état est réversible sous la volonté du consommateur. Elles montrent néanmoins le caractère pathologique défini par la répétition de la consommation et la constatation des dommages. Ceci permet d'instaurer une légitimité médicale à proposer un traitement : l'acte médical peut alors s'appuyer sur le soin et la prévention.

- **La dépendance** ⁽¹⁰⁾

La dépendance correspond à l'impossibilité de s'abstenir de consommer sous peine de ressentir des souffrances physiques et / ou psychiques. Elle peut apparaître de façon brutale ou progressive. Chez certains individus, elle peut apparaître dès la première consommation de substance psychoactive.

DÉPENDANCE (d'après DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4^e éd. Trad. Paris, Masson, 1996).

Mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de 12 mois :

1. Existence d'une tolérance, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. Besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
 - b. Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance.
 2. Existence d'un syndrome de sevrage, comme en témoigne l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. Syndrome de sevrage caractéristique de la substance.
 - b. La même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage.
 3. La substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu.
 4. Un désir persistant ou des efforts infructueux sont fait pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance.
 5. Un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets.
 6. D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance.
 7. L'utilisation de la substance est poursuivie malgré l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.
- La vie quotidienne de l'utilisateur tourne largement ou exclusivement autour de la recherche et de la prise du produit bien qu'il soit conscient des effets néfastes de celui-ci pour lui et pour son entourage.

Tableau 3: Les critères de dépendance selon DSM-IVTR.

On distingue deux types de dépendance : la dépendance physique et la dépendance psychique.

- *La dépendance psychique* est définie par le besoin de maintenir ou de retrouver les sensations de plaisir, de bien-être, de satisfaction, procurées par la prise de la substance, mais aussi d'éviter le malaise psychique qui survient lorsque l'utilisateur n'a plus son produit. Cette dépendance psychique a pour traduction principale le « craving » ou recherche compulsive de la substance, contre la raison et la volonté, expression d'un besoin majeur et incontrôlable.

- *La dépendance physique* est définie par un besoin irrésistible de prendre une substance pour éviter le syndrome de manque lié à la privation du produit. Elle induit chez l'utilisateur un phénomène de tolérance avec l'augmentation de la consommation quotidienne, et un syndrome de sevrage avec l'apparition de symptômes physiques en cas de manque.

En mai 2013 a été publiée la cinquième édition du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM-V). Le DSM-V combine en un seul diagnostic de trouble d'utilisation de substance les diagnostics d'abus de substance et de dépendance à une substance du DSM-IV. Ces critères diagnostiques de troubles d'utilisation de substances combinés en une seule liste sont presque identiques à ceux de l'abus de substance et de dépendance du DSM-IV, à deux exceptions près :

- Le critère de problèmes légaux récurrents pour l'abus de substance a été retiré,
- Un nouveau critère de fort désir ou besoin (craving) d'utiliser la substance a été ajouté.

Le seuil pour le diagnostic de trouble d'utilisation d'une substance du DSM-V est fixé à deux critères ou plus (comparativement à un critère ou plus pour celui d'abus de substance et trois ou plus pour celui de dépendance du DSM-IV).

La sévérité des troubles est basée sur le nombre de critères rencontrés:

- 2-3 critères indiquent un trouble léger,
- 4-5 critères, un trouble modéré, et 6 ou plus, un trouble sévère.

L'évolution du concept est donc la disparition des catégories d'abus et de dépendance au profit d'un continuum de degrés de sévérité de la dépendance et de la nocivité, indépendamment des niveaux de consommation.

Cet élargissement du périmètre du diagnostique et l'abaissement de son seuil d'entrée permettent d'inclure des formes cliniques jusque là non reconnues par le DSM-IV.

. Le passage de l'usage nocif à la dépendance ⁽¹¹⁾

Le risque de passage de la consommation occasionnelle à la dépendance est variable d'un individu à l'autre. Tous les patients ayant un usage nocif n'évolueront pas vers une dépendance. Pour les patients qui deviendront dépendants, il convient de s'interroger sur les conditions de l'installation de cette dépendance : il existe une zone de transition, où le passage à la dépendance est progressif. Les modalités de passage de l'abus à la dépendance ne sont pas encore clairement identifiées. Il est difficile de savoir pour un individu donné à quel moment commence l'abus et quand se profile l'addiction. En dépit de l'existence de cette imprécision, il est donc plus objectif d'essayer de mettre en évidence parmi les sujets ayant un usage nocif, ceux qui ont un risque plus fort de passer à la dépendance.

. La pyramide de Skinner ⁽¹¹⁾

La « pyramide de Skinner » encore appelée « pyramide des usages » permet de mettre en évidence ces différents comportements de consommation. Elle représente parfaitement le caractère progressif et par pallier des différentes étapes conduisant à la dépendance. Il faut savoir que ses étapes se gravissent plus ou moins rapidement en fonction du potentiel addictif de la substance utilisée et en fonction de la présence de facteurs de vulnérabilité chez l'individu qui souvent liés à l'éducation, la famille, le développement individuel, l'environnement social et économique ...

De plus, la pyramide rend compte de la proportion des différents types d'usage au sein de la population.

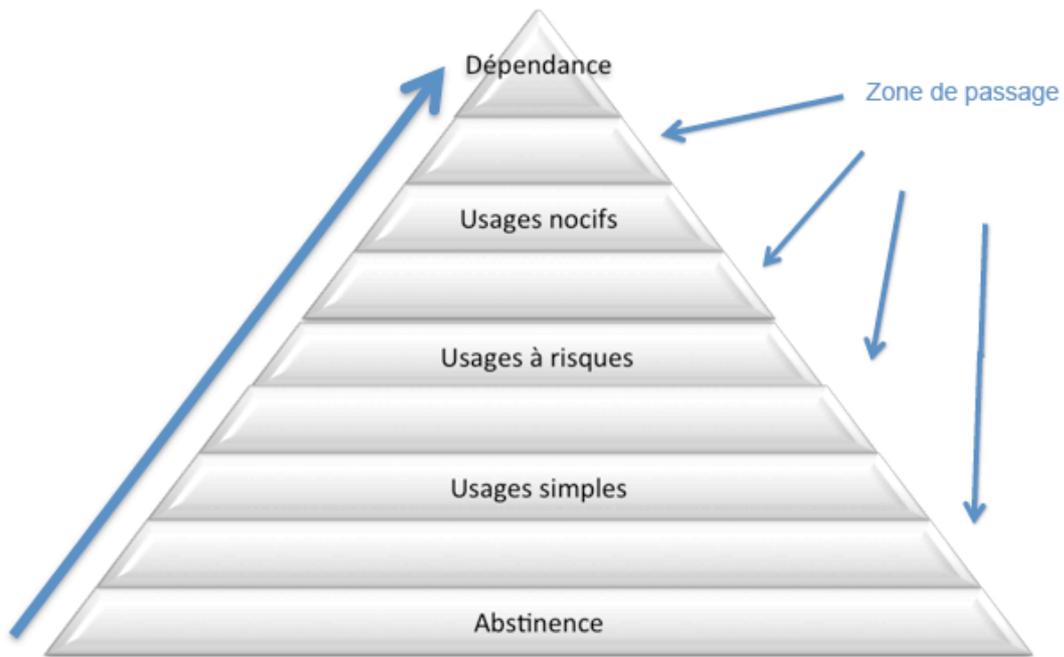


Figure 5: Pyramide de Skinner. (11)

Cette pyramide peut être utilisée en entretien avec le patient. Après lui avoir expliqué à quoi correspondent les différents types d'usage, on lui demandera de situer son comportement.

Sur cette pyramide, les abstinents et les usagers simples vont faire l'objet d'une prévention primaire, les usagers à risques et nocifs d'une prévention secondaire, enfin les usagers nocifs et les dépendants devront suivre un protocole de soin.

1.1.2.4. Les facteurs de risques impliqués dans la conduite addictive (12) (13) (14)

Comme nous l'avons vu les pratiques qui induisent et définissent le trouble addictif ne se résument pas à la dépendance mais à un ensemble de comportements qui prennent place avant elle. Il est important d'essayer de comprendre pourquoi ces comportements peuvent être élaborés par l'individu et quels facteurs peuvent influencer la mise en place d'une conduite addictive. (5)

L'addiction semble être la résultante de l'interaction de trois facteurs principaux :

- Des facteurs de risques liés au produit (P),
- Des facteurs de risques individuels de vulnérabilité (I),
- Des facteurs de risques environnementaux (E).

$$\text{ADDICTION} = \text{P} \longleftrightarrow \text{I} \longleftrightarrow \text{E}$$

Les facteurs de risque impliqués peuvent être résumés par la figure ci dessous :

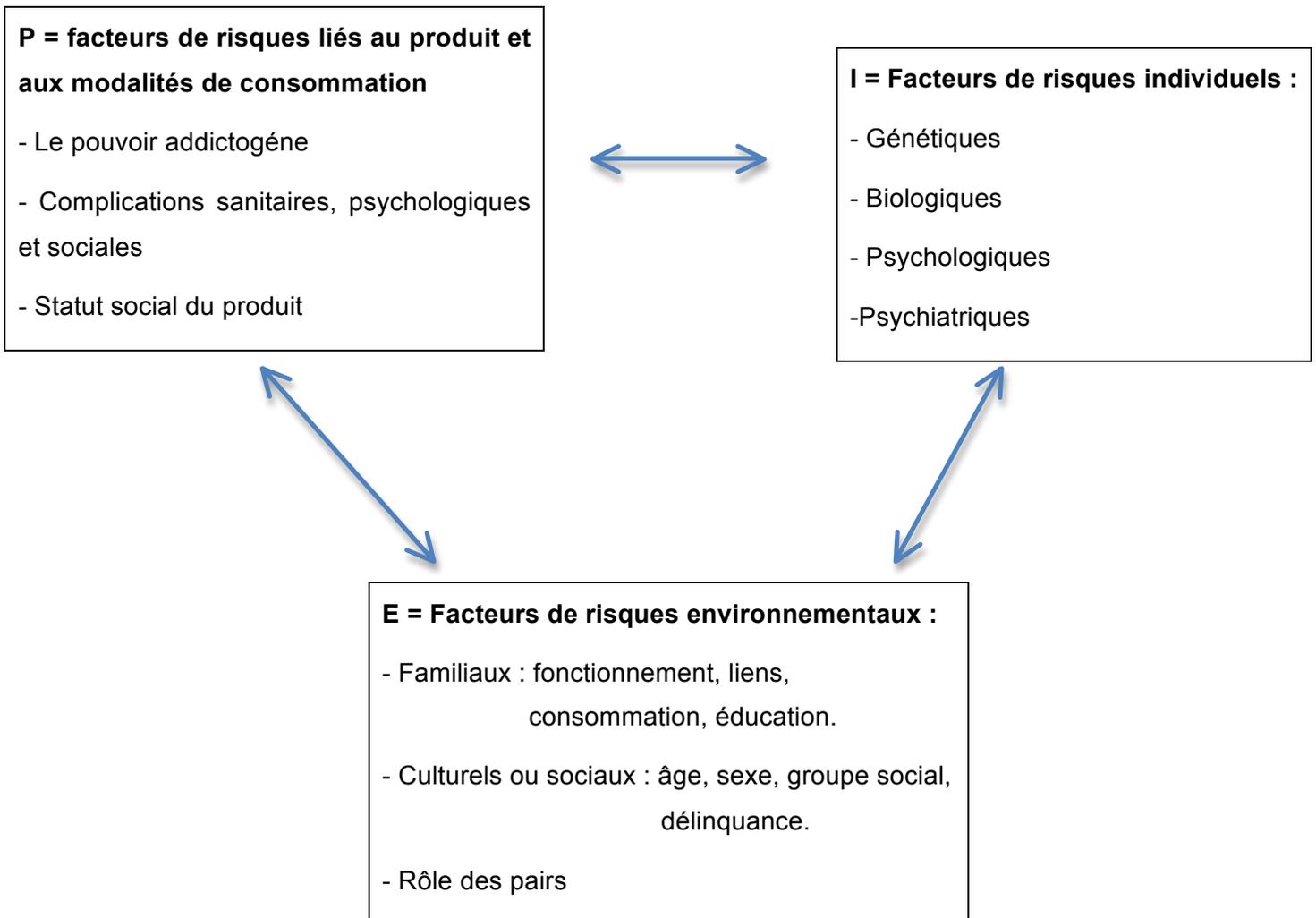


Tableau 4: Interactions entre le produit, l'individu et son environnement.

La connaissance de l'ensemble de ces facteurs est nécessaire car cela permettra d'élaborer des actions de prévention centrées et ciblées sur l'individu. Un soutien psychosocial adapté sera obligatoire pour permettre une prise en charge globale de l'utilisateur.

De plus, le repérage de ces facteurs individuels (I) ou environnementaux (E) représente un élément diagnostique et pronostic de première importance. En effet, la présence de ces éléments, associée à la prise de substances psychotropes, laisse fortement présager l'installation d'un usage nocif puis d'une dépendance.

1.1.3. Neurobiologie ^{(15) (16) (17) (18) (19)}

Les recherches neurobiologiques ont permis l'identification des mécanismes impliqués dans la pharmacodépendance à des substances psychoactives. Depuis quelques années, il a été prouvé que les pratiques addictives correspondent à un dysfonctionnement cérébral. En effet, le cerveau du sujet addict ne fonctionne pas selon la norme. Il y a une altération des mécanismes cérébraux qui explique la difficulté des personnes concernées à contrôler leur comportement de consommation.

1.1.3.1. Le système de récompense

Le système dopaminergique méso-cortico-limbique, encore appelé « système de récompense et de punition » ou « d'approche et d'évitement » ou « de plaisir et de souffrance », est le système qui gère nos désirs, nos plaisirs et nos émotions. Il est formaté dès l'enfance en fonction des expériences précoces de plaisirs et de déplaisir. Les événements, émotions et stress précoces préparent ainsi la sensibilité et la réactivité de ce système. Ce système de récompense repère la conséquence inattendue et positive d'un comportement dans un contexte et génère un signal d'apprentissage pour inciter l'individu à répéter à l'avenir ce comportement.

1.1.3.2. La dopamine

La dopamine est le neurotransmetteur clé du système de récompense. Les récompenses naturelles (aliments, boissons, activité sexuelle) et la majorité des drogues addictives modifient la transmission dopaminergique en stimulant sa libération par les neurones de l'aire tegmentale ventrale qui se projettent au niveau de l'hypothalamus, de l'amygdale, du septum, du noyau accumbens et du cortex préfrontal.

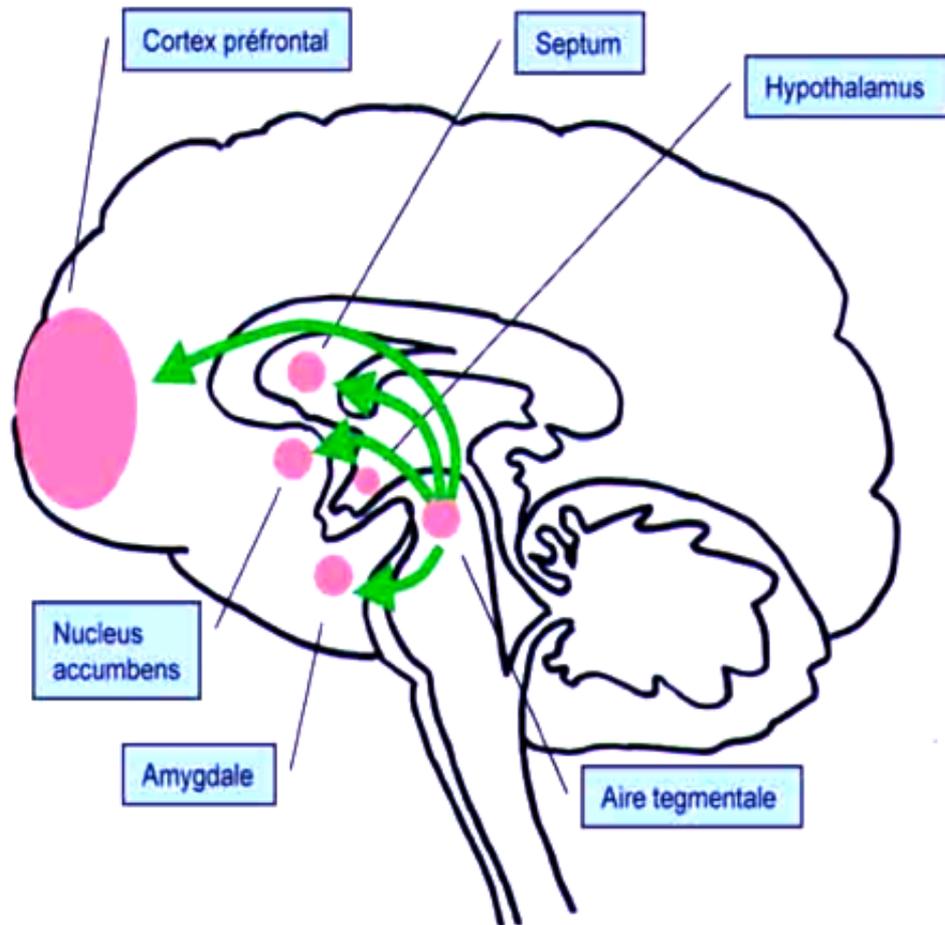


Figure 6: Anatomie dopaminergique cérébrale.

La littérature souligne la notion de seuil dopaminergique variant en fonction de la récompense :

- Il augmente dans l'anticipation, l'attente de la récompense, du plaisir,
- Il augmente encore lors de la récompense,
- Le taux de dopamine ne retourne à son état basal qu'à l'obtention de celle-ci,
- Son absence, malgré le signal annoncé, fait que l'activité dopaminergique sera en dessous de ce seuil, ce qui entraînera au niveau clinique une sensation de mal-être, d'anxiété, d'irritabilité.

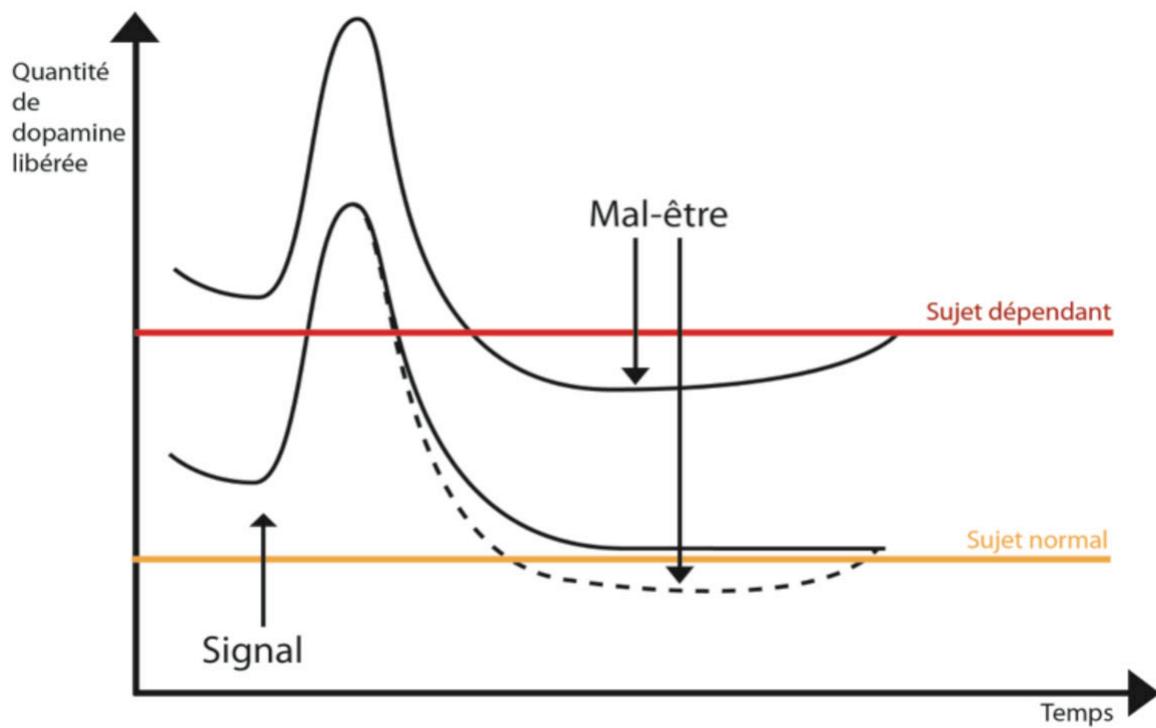


Figure 7: Activité des neurones dopaminergiques. (20)

Le seuil dopaminergique de base est relatif et peut se trouver augmenté de manière adaptative par des événements stressants, une ingestion chronique de produits provoquant des hausses répétées de dopamine.

1.1.3.3. Action des substances psychoactives sur le cerveau

Dérèglement du système de récompense

Les substances psychoactives ont en commun d'entraîner des modifications neurobiologiques au niveau du système de récompense. Elles provoquent une hyperstimulation-dopaminergique au niveau des synapses de ce dernier. En effet si les récompenses naturelles (aliments, boisson, activité sexuelle) modifient l'activité dopaminergique durant quelques instants, les drogues, elles, provoquent une libération de dopamine beaucoup plus longue. Ainsi à chaque exposition de drogue, il y a donc une activation anormale et répétée du système de récompense.

Adaptation de l'organisme

Face à cette surstimulation l'organisme va mettre en place des mécanismes de compensations durables s'opposant à ces perturbations et visant à diminuer progressivement le métabolisme dopaminergique.

Ainsi, si la prise occasionnelle de psychotropes produit une sensation plaisante, par rapport au fonctionnement naturel, lorsque la consommation devient répétitive et chronique, l'organisme s'adaptant pour diminuer les effets de la substance, l'individu ressent alors un sentiment de tristesse, d'anxiété et d'irritabilité.

Cet état négatif incite l'individu à consommer de nouveau, non plus pour ressentir les effets positifs du produit, mais plutôt pour réduire les effets négatifs.

Conséquences pour l'individu

Chaque nouvelle consommation de drogues destinée à retrouver « le niveau de base » entraînerait au contraire, la poursuite de la diminution par les systèmes opposants. Cette dynamique pourrait inciter le consommateur à répéter les expériences de consommation et à augmenter les doses.

En résumé, il a été démontré que toutes ces modifications moléculaires peuvent déterminer l'initiation à la conduite addictive ainsi que la vulnérabilité du sujet à la rechute après l'interruption de la prise drogue.

1.1.4. Cercle de Prochaska et Diclemente ⁽¹⁰⁾ ⁽²²⁾

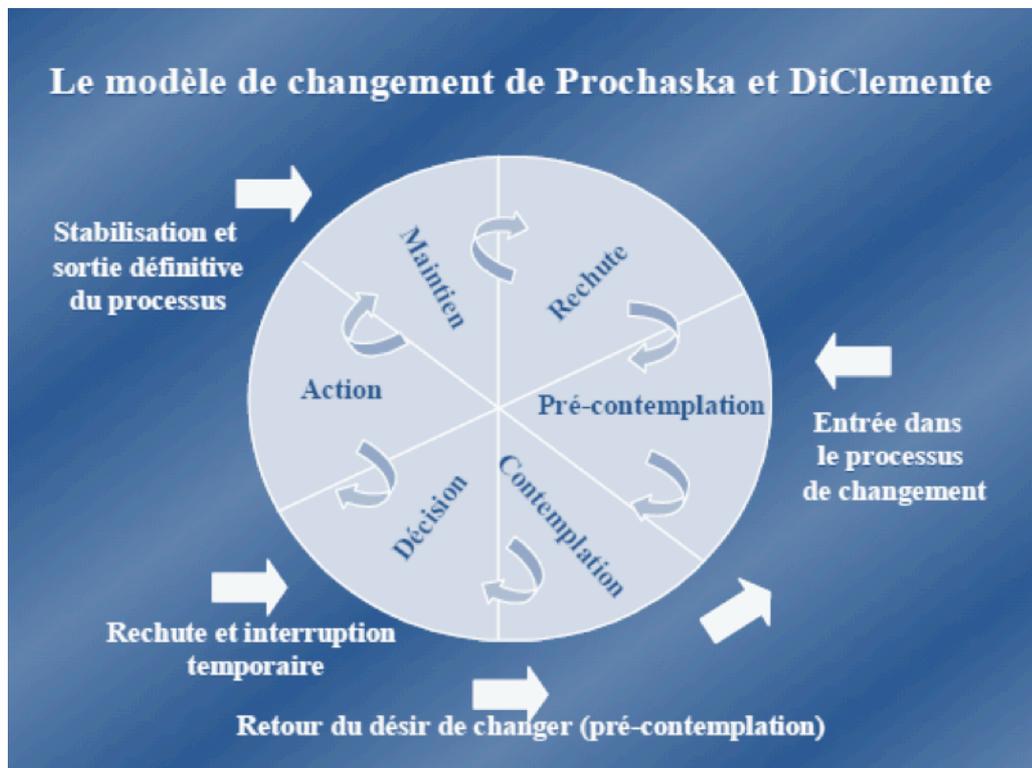


Figure 8: Le modèle de changement de Prochaska et Diclemente

En 1982, Prochaska et Diclemente réalisent une étude comparative de deux groupes de fumeurs dont l'un bénéficie d'une aide thérapeutique. Dans leur étude, ils constatent que les participants utilisent des processus naturels différents, au fur et à mesure qu'ils progressent dans leur combat pour arrêter de fumer. Ils élaborent ainsi un modèle permettant de comprendre le processus individuel de changement de comportement. Ce modèle a été à l'origine développé auprès des fumeurs mais il est valable pour toutes les addictions, lorsqu'un sujet est désireux de modifier son comportement, soit pour un traitement, soit pour mettre fin à une dépendance quelconque que ce soit à l'alcool, au jeu ou à toute autre drogue.

6 stades de changement par lesquels les individus passent pour modifier leur comportement ont été établis :

- La pré-contemplation : le déni

C'est le stade du consommateur « heureux » qui n'a pas l'intention de modifier son comportement dans les 6 mois à venir. En effet à ce stade le patient ignore que la consommation de drogue est à l'origine des différents troubles qu'il peut ressentir et ne voit donc pas à quoi cela servirait de changer de comportement. Il refuse de se remettre en question et reporte le plus souvent l'origine de ces problèmes sur son entourage et sur la société. Le travail va donc consister à faire prendre conscience au patient du problème face à ce déni.

- La contemplation : le dilemme

A ce stade, la personne a conscience qu'elle a un problème et réfléchit à comment le surmonter. Cependant, elle n'est pas décidée à passer à l'action, c'est le stade du consommateur indécis. L'individu a un véritable désir de changement mais ces changements sont souvent difficiles à initier. Les individus ne sont pas prêts à commencer un programme de soins et vivent un réel dilemme car ils ont autant conscience des avantages que des inconvénients liés au changement.

Le professionnel de santé devra encourager le patient, le motiver, trouver des solutions aux questions qu'il se pose afin que ce dernier ne se détourne pas du processus de changement.

- La préparation : l'intention

C'est le stade du consommateur qui a l'intention de passer à l'action dans un futur proche, habituellement dans le mois qui suit. Ce stade commence dès que la décision est prise et que le patient s'est fixé un objectif. Dès lors il faut l'aider à s'engager et lui donner confiance en sa capacité à changer. La préparation ancre le changement dans une dynamique à long terme, qui demande du temps et de la réflexion. L'individu est prêt à intégrer un système de soins.

- L'action : l'arrêt

C'est le stade de l'arrêt de la consommation. L'utilisateur opère des modifications notables dans son style de vie et met en pratique les objectifs planifiés lors de la préparation. A ce stade le risque de rechutes est important, il est donc impératif de maintenir la personne en confiance.

- Le maintien : prévention de la rechute

C'est le stade de la prévention de la rechute. L'utilisateur inscrit les nouveaux comportements dans ses habitudes et les intègre dans sa vie. L'objectif est de stabiliser les changements de comportement, de les consolider. La notion de durabilité dans le temps apparaît. Le maintien couvre une longue période d'efforts pendant laquelle le patient a la possibilité de réviser ses objectifs, d'élaborer de nouvelles stratégies afin de limiter les éventuelles rechutes.

- La régression et rechute

La régression apparaît lorsqu'un individu retourne à un stade précédent du changement. La rechute est une régression du patient arrivé au stade de maintien. Un individu peut cependant régresser de n'importe quel stade à un stade précédent.

Il est important de noter que la rechute sur le long terme est fréquente et permet de progresser. Elle fait donc partie intégrante du cycle. Ce n'est pas une manifestation pathologique mais un temps peut-être nécessaire à la réussite finale du processus. Ainsi la manière dont est géré la rechute est primordiale afin de ne pas décourager l'individu ; un individu mal préparé à la rechute peut vouloir abandonner sa tentative d'arrêt.

1.2. Spécificités de la dépendance aux opiacés

1.2.1. Les opiacés et opioïdes

1.2.1.1. Généralités ⁽²³⁾

Les opiacés sont des substances dérivées de l'opium (substance extraite du papaver somniferum), plante que l'on retrouve en Thaïlande, Birmanie, Pakistan, Iran, Liban, France, Colombie, Europe, ...) et agissant sur les récepteurs aux opiacés. Ces récepteurs aux opiacés sont essentiellement situés au niveau du système limbique et de l'amygdale cérébelleuse, zones du cerveau qui jouent un rôle dans le traitement émotionnel et affectif des perceptions de sens. Ces zones modulent entre autre les réactions aux stimuli douloureux et interviennent dans le contrôle de l'humeur.

Les opiacés tiennent une place toute particulière dans l'histoire des drogues et de leurs usages car c'est à travers la dépendance à la morphine que se sont forgées les premières conceptions cliniques de l'addiction.



Figure 9: *Papaver somniferum* L. (24)

1.2.1.2. Quelques opiacés utilisés (25)

En France, les opiacés se rencontrent sous diverses formes : tout d'abord comme substances illicites, produites clandestinement, telle que l'héroïne ou diacétylmorphine dont l'action rapide et puissante font d'elle l'opiacé le plus recherché en tant que drogue.

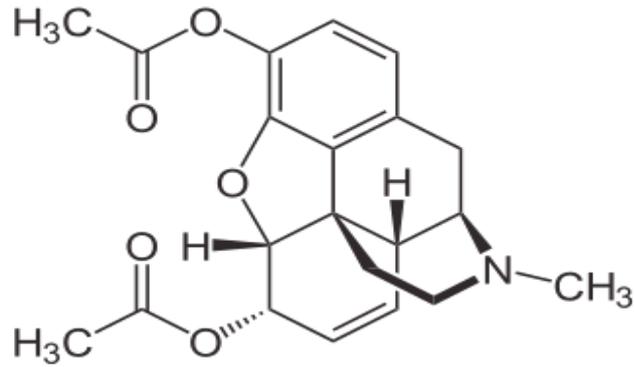


Figure 10: Structure chimique de la diacétylmorphine.

Mais il existe également une gamme de médicaments à base d'opiacés qui sont produits légalement par des laboratoires pharmaceutiques.

- Opiacés illicites

Un produit illicite est un produit dont la vente, la fabrication et la consommation sont interdites.

- L'héroïne

En France l'héroïne ou diacétylmorphine, reste l'opiacé illicite le plus largement consommé. Elle est à l'origine de 35 à 40% des prises en charges dans les centres spécialisés ou en ville, bien que cette consommation semble s'être stabilisée ces dernières années. C'est une poudre de couleur beige-brune (rarement blanche). Elle est sniffée, inhalée, fumée ou injectée en intraveineuse. On la retrouve dans la rue sous différentes appellations : rabla, came, poudre, blanche, brown sugar...

- L'opium

L'opium est principalement fumé et fut beaucoup utilisé au début du XX^{ème} siècle pour ses vertus thérapeutiques antalgiques, digestives et autres.

- Opiacés licites

Ce sont les opiacés que l'on va retrouver à l'officine. Ils font la plus part du temps l'objet d'une prescription mais certains sont en vente libre.

- Soumis à une prescription

- ✓ La morphine : son usage détourné concerne essentiellement le Skenan[®] qui est la spécialité la plus prescrite mais devient rare en France du fait des prescriptions de plus en plus contrôlées.
- ✓ La buprénorphine
- ✓ Le fentanyl
- ✓ La méthadone
- ✓ L'oxycodone
- ✓ Le tramadol
- ✓ Le dextropropoxyphène
- ✓ La pholcodine
- ✓ ...

- En vente libre

- ✓ La codéine : les toxicomanes utilisent des spécialités à base de codéine : NEOCODION[®] (comprimés ou sirop), TUSSIPAX[®] (sirop), CODOLIPRANE[®] (comprimés), MIGRALGINE[®], PRONTALGINE[®],...

La prise chronique d'opiacés engendre un certain nombre de signes recherchés ou non par le consommateur.

1.2.2. Le mécanisme ⁽²⁶⁾ ⁽²⁷⁾ ⁽²⁸⁾

Il est nécessaire de différencier les termes opiacés et opioïdes. Les opiacés correspondent aux substances dérivées de l'opium, ce sont donc des substances naturelles. Alors que les opioïdes regroupent toutes les substances capables de se lier aux récepteurs des opiacés, ceux-ci peuvent donc être agonistes ou antagonistes et naturels ou synthétiques.

1.2.2.1. Le système opioïdes

Le système opioïde est constitué de récepteurs présents presque partout dans le corps mais très largement distribués dans le cerveau. On distingue trois types de récepteurs opioïdes :

- Mu : situés dans le cerveau, la moelle épinière et le système digestif. Ceux sont les plus nombreux.
- Delta : situé dans le cerveau
- Kappa : situé dans le cerveau et la moelle épinière.

Ces récepteurs sont le plus souvent localisés au niveau des terminaisons post synaptiques et possèdent deux types de ligands :

- Les *opioïdes endogènes* d'une part : il sont appelés endorphines, morphines endogènes ou neuropeptides endogènes. Ils sont agonistes des récepteurs opioïdes et ont pour caractéristique principale d'être des peptides neurotransmetteurs. Ils permettent la transmission nerveuse entre la paroi intestinale, la moelle épinière et le système limbique.
- Les *opioïdes exogènes* d'autre part, comme la morphine par exemple.

Les peptides opioïdes et leurs récepteurs sont impliqués dans le contrôle de nombreuses fonctions physiologiques telles que la transmission du message nociceptif, le contrôle des systèmes cardiovasculaires ou respiratoires ou encore le tractus intestinal.

1.2.2.2. Mécanisme d'action des opiacés

Les opiacés vont se fixer sur les récepteurs du système opioïde. L'activation de ces récepteurs provoque leur couplage avec les protéines Gi. La probabilité d'ouverture des canaux ioniques qui contrôle l'excitabilité neuronale est alors modulée.

L'activation des récepteurs mu et kappa est à l'origine de l'effet **euphorisant** des opiacés. En effet, cette activation provoque une augmentation de la probabilité d'ouverture des canaux ioniques et donc une diminution de l'excitabilité des neurones par hyperpolarisation au niveau post-synaptique.

D'autre part, la fixation d'opioïdes exogènes sur les récepteurs mu provoquerait une diminution de la libération de GABA. Le GABA est le neurotransmetteur responsable de la diminution de la dopamine libérée dans le noyau accumbens du système de récompense. La quantité de GABA relâchée étant plus faible, il y a donc une augmentation de la libération de dopamine. Une **sensation de plaisir** est alors ressentie.

Si les récepteurs opioïdes sont localisés au niveau présynaptique, l'activation des protéines Gi peut engendrer, par fermeture des canaux calciques, une diminution de la sécrétion des neuromédiateurs.

Ces mécanismes peuvent expliquer le blocage des messages douloureux transmis par les fibres sensibles nociceptives.

1.2.3. Le parcours du consommateur ⁽²⁹⁾ ⁽³⁰⁾ ⁽³¹⁾

L'addiction aux opiacés réunit tous les éléments neurobiologiques constitutifs de la dépendance. Cette dépendance peut être qualifiée de complète car elle est à la fois physique et psychique.

Depuis longtemps, on décrit les différentes étapes par lesquelles passent le consommateur, de la première rencontre avec la substance à cette dépendance, et donc aux tentatives parfois difficiles pour s'en extraire. Nous retrouvons toujours 3 phases :

- « La lune de miel » :

C'est la phase de découverte des effets des opiacés. Elle se caractérise par une euphorie, une sensation de bien-être, de force où le sujet se libère de toutes tensions. Ces effets sont immédiats et apparaissent dès la prise du produit. On parle de « flash ». Le sujet prend de la drogue par plaisir mais sera très vite amené à augmenter les doses pour ressentir ces mêmes effets : il s'agit du phénomène de tolérance. C'est aussi pendant cette phase qu'apparaît la dépendance psychique, généralement à l'insu du consommateur. Ce dernier va centrer ses actions, ses relations autour de l'opiacé. La survenue du premier manque physique signe généralement la fin de la lune de miel.

- La phase de gestion du manque :

Après la lune de miel, apparaissent les premières sensations de manque et le début de la tentative de gestion de la dépendance. L'utilisateur qui prenait jusque là de la drogue par plaisir consomme désormais par plaisir mais aussi par besoin. La drogue lui est nécessaire pour supprimer son état de manque physique.

- « La lune de fiel » : phase de « galère » pour l'utilisateur :

Pendant cette phase, l'utilisateur se retrouve confronté à son impuissance face au produit et à son incapacité à s'extraire de l'univers de la drogue. C'est une période de labeur où la prise de drogue n'apporte plus de plaisir. Le seul but à la prise d'opiacés est de ne plus être en manque par tous les moyens. Les tentatives de sevrage et les rechutes conduisent à l'épuisement du patient.

Le syndrome de manque : Les signes cliniques du syndrome de manque apparaissent chronologiquement.

- 6 à 8 heures après la dernière prise, les premiers signes commencent à apparaître : un larmoiement, une rhinorrhée sonore et des bâillements incoercibles.

- Après 14 heures environ, des signes neurovégétatifs comme la mydriase, les frissons ou l'horripilation cutanée apparaissent ainsi qu'un tremblement avec une agitation anxieuse et une irritabilité croissante.

- Après 24 à 48 heures, de nombreux signes digestifs s'ajoutent : nausées, vomissements, diarrhée ainsi que des spasmes abdominaux douloureux, des crampes des membres inférieurs et des lombalgies. A ce stade, une hyperthermie, une hypertension artérielle et une tachycardie sont souvent associées. De plus l'anxiété du patient est exacerbée et le contact est difficile.

- A partir du 3^{ème} jour, les signes disparaissent progressivement.
- Ce n'est qu'à partir des 6^{ème} - 8^{ème} jour que le patient retrouve un sommeil physiologique et un statut algique proche de l'état antérieur.

Bien qu'impressionnant le syndrome de manque n'est pas une urgence, même si le sujet semble alarmé. Il est résolutif et sans séquelles.

Aussi, à travers ces différents stades des conduites addictives, se dessine la notion de trajectoire du toxicomane, dont l'appellation se justifie plus par des méthodes de prises en charge à proposer que par une définition théorique. Assez tôt, il apparaît qu'une prise en charge pluridisciplinaire et globale soit à même de répondre aux nombreuses conséquences délétères engendrées par la toxicomanie. Les traitements de substitution peuvent permettre de prodiguer les soins psychiques et somatiques souvent nécessaires et dont l'un des objectifs est d'éviter l'effondrement de l'individu.

1.2.4. Autres effets physiologiques des opiacés

L'action pharmacologique des opiacés se situe principalement à trois niveaux : le système nerveux central (SNC), le système gastro-intestinal et le système cardio-vasculaire.

- **Au niveau du SNC** : les opiacés induisent un trouble de l'humeur, une analgésie, des nausées, des vomissements, un myosis. A faible dose, on observera un état de somnolence, des difficultés de concentration et des nausées alors qu'à forte dose, il y aura apparition d'une euphorie ou d'une dysphorie.

Au niveau du tronc cérébral, il y a également une baisse de la sensibilité des centres respiratoires au taux d'oxygène qui diminue et au taux de CO₂ circulant qui augmente, ce qui provoque une dépression respiratoire qui est la plus grande cause de décès par overdose.

- **Au niveau du système gastro-intestinal** : les opiacés agissent sur les muscles lisses de l'intestin entraînant une constipation et des troubles de la vidange gastrique.

- **Au niveau du système cardio-vasculaire** : il y a une dilatation artériolaire et veineuse qui provoquant une hypotension orthostatique.

1.2.5. Complications liés à la prise d'opiacés ⁽³²⁾ ⁽³³⁾ ⁽³⁴⁾

Il existe quatre grandes principales complications de la prise d'opiacés : l'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine ou virus du sida), le VHC (Virus de l'Hépatite C), le VHB (Virus de l'Hépatite B) et l'overdose.

- L'infection du VIH, VHC, VHB :

Ces complications sont liées essentiellement à l'utilisation de la drogue par voie intraveineuse avec des micro-transfusions de sang qui ont lieu lorsque deux toxicomanes ou plus partagent les mêmes aiguilles et/ou seringues. Or la difficulté de se procurer des seringues était considérée comme une cause importante de partage de celles-ci.

En France, une politique de réduction des risques s'est développée ces vingt dernières années. En 1987, la mise en vente libre de seringues apparaît dans le décret 87-328 du 13 mai 1987, ou encore avec la commercialisation du Stéribox[®] en pharmacie en 1994. Cet outil est une trousse contenant deux seringues de 1ml, deux ampoules d'eau pour préparation injectable, deux tampons imbibés d'alcool, un préservatif, une notice d'utilisation et une boîte en carton visant à contenir la seringue usagée. En 1999, une seconde version, dénommée Stéribox2[®], sera développée afin de répondre à de nouvelles exigences sanitaires. Par rapport à la première version, cette seconde mouture intègre deux exemplaires d'un dispositif appelé Stéricup. Chaque Stéricup contient : un récipient en aluminium pour remplacer la cuillère, un filtre en coton pour remplacer le filtre "artisanal" et un tampon sec pour tamponner le point d'injection après l'administration.

Cette politique de réduction des risques a entraîné une chute spectaculaire du nombre de contaminations par le VIH chez les toxicomane : il ne représente aujourd'hui « que » 2% des nouveaux cas d'infections.

- L'overdose :

L'injection, plus que les autres modes de consommation (sniff, fume, ...), les mélanges, la faible tolérance ou l'administration excessive de la drogue sont des causes fréquentes d'overdose chez le toxicomane.

Le risque d'overdose peut être présent dès la première consommation, ou plus important lors d'une reprise de consommation après une période d'abstinence.

L'overdose est une urgence car elle engage le pronostique vital. Les signes cliniques caractéristiques sont :

- La dépression respiratoire avec une bradypnée pouvant aboutir à l'arrêt respiratoire.
- Les troubles de la conscience, pouvant aller de l'obnubilation jusqu'au coma profond.
- Le myosis serré bilatéral.
- Les troubles cardiovasculaires, l'apparition d'un collapsus est un signe de gravité.
- D'autres signes comme l'hypothermie, la fièvre, une rhabdmyolyse, un œdème pulmonaire lésionnel ou encore une pneumopathie d'inhalation peuvent apparaître.

La mise en place de mesures de réanimation doivent avoir lieu au plus vite. La conduite à tenir est l'injection de naloxone NARCAN[®], antagoniste morphinique pur, dès la suspicion d'une overdose. Ce traitement se fait sous surveillance en milieu hospitalier, à proximité d'une unité de soins intensifs.

Les personnes souffrant d'une dépendance aux opiacés connaissent des besoins et expriment des demandes qui appellent des réponses d'ordre sanitaire et social. Ces réponses s'inscrivent dans des stratégies de prise en charge médicale, psychologique et sociale parmi lesquelles les traitements de substitution des opiacés (TSO) ont pris une place prépondérante.

Partie 2

Les traitements de substitutions aux opiacés.

2. Les traitements de substitution aux opiacés : les TSO

Les traitements de substitution sont une des options thérapeutiques offertes aux personnes dépendantes aux opiacés. Ils consistent à prescrire des médicaments à base de dérivés morphiniques pour compenser les effets du manque lors de l'arrêt de la consommation des produits illicites et visent à l'obtention et au maintien d'une abstinence de drogue.

Grâce à la substitution, les usagers retrouvent une certaine liberté, ils ne sont plus prisonniers de leur recherche de produit et peuvent consacrer du temps à leur santé et à leur reconstruction (suivi psychologique, éducatif et social). La prise en charge a lieu soit en milieu ambulatoire soit en milieu hospitalier, car elle est longue et en cas d'échec les risques de rechute et d'isolement existent. La lutte contre les symptômes de sevrage est toujours difficile, tous n'arriveront pas à une abstention définitive des opiacés. ⁽³⁵⁾

2.1. Historique de la substitution en France

2.1.1. Enjeux de la réduction des risques

Dès l'année 1963, Vincent Dole et Mary Nyswander sont les premiers à développer l'idée de la substitution par la Méthadone comme traitement de maintenance de l'héroïnomanie.

Avant les années 90, la recherche en matière de toxicomanie en France était quasi inexistante. Les débats sur les traitements de substitution ont longtemps divisé les intervenants en toxicomanie. Malgré les nombreuses études qui démontraient les bénéfices de la méthadone, la France n'était pas prête à accepter ces médicaments.

A partir des années 80, la pandémie du sida et les autres risques infectieux, notamment celui de l'hépatite C, sont venus bouleverser la prise en charge des consommateurs d'héroïne. Les acteurs de terrain se sont mobilisés pour promouvoir le développement d'une politique de prévention des risques et de réduction des dommages. Ceci a constitué le déterminant historique principal au milieu des années 90 à l'accès à deux médicaments de substitution aux opiacés : la Méthadone[®] et la Buprénorphine Haut Dosage (BHD). Leurs indications telles qu'elles figurent dans leur autorisation de mise sur le marché (AMM) stipulent que ces molécules sont des « traitements substitutifs des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique ».

Le développement de ces traitements a ensuite été particulièrement impressionnant, puisqu'aujourd'hui près de la moitié de la population cible y a accès, ce qui place la France parmi les pays européens où l'accès aux médicaments de substitution est le meilleur.

2.1.2. Les molécules utilisées pour la substitution en France ^{(36) (37) (38) (39) (40)}

La Méthadone[®] (chlorhydrate de méthadone) a été introduite en France en 1973, mais elle n'a été enregistrée comme médicament avec une AMM qu'en 1995. Elle se présente alors sous la forme d'un sirop. Depuis 2008, une nouvelle forme est disponible, la forme gélule, mais celle-ci est réservée aux patients stabilisés. L'utilisation de la Méthadone est réservée à une prise en charge dans des centres spécialisés : les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA).

Le Subutex[®] (Buprénorphine Haut Dosage) est apparu en France en février 1996, quelques mois après la Méthadone[®]. La différence avec la Méthadone[®] est que la Buprénorphine Haut Dosage a été mise à la disposition de la médecine de ville. Fort de cette accessibilité, le Subutex[®] a connu un développement et une utilisation beaucoup plus forte que la Méthadone[®]. En effet, il y a environ 8 prescriptions de BHD pour une de Méthadone[®]. Cette expansion de la Buprénorphine Haut Dosage par rapport à la Méthadone[®] est une exception française car dans le monde c'est la méthadone qui est largement majoritaire.

En mars 2006 a été commercialisé le premier générique du Subutex[®] en France. C'est Arrow générique qui a obtenu le premier l'AMM. Aujourd'hui, plusieurs laboratoires ont l'AMM pour génériques le Subutex[®]. Les patients n'étaient en 2010 que 30% à accepter le générique de la Buprénorphine Haut Dosage (BHD) d'après un compte rendu de la commission nationale de pharmacovigilance de l'AFSSAPS. ⁽⁷⁹⁾ .

Depuis janvier 2012, un troisième traitement de substitution est commercialisé en France sous le nom de Suboxone[®] (buprénorphine + naloxone) ⁽⁴⁰⁾

2.2. Les Traitements de Substitution aux Opiacés ⁽⁴¹⁾ ⁽⁴²⁾ ⁽⁴³⁾

2.2.1. Définition

Les médicaments de substitution agissent sur les conséquences de la dépendance. Il s'agit de remplacer la substance dont le patient est dépendant par une autre substance moins dangereuse. La substance prescrite a donc une fonction de substitution au sens propre du terme.

Le but premier d'un traitement de substitution aux opiacés est de trouver un produit qui limite les signes physiques et comportementaux du manque sans entraîner l'escalade des doses et des fréquences de consommations propres aux substances opiacées. L'intérêt est de réduire les risques et les dommages liés à l'usage.

Le traitement de substitution doit donc appartenir à la même classe pharmacologique que les opiacés tout en ayant un profil pharmacologique différent.

Bien sûr pour être efficace, les médicaments de substitution doivent être associés à une prise en charge globale du patient, c'est-à-dire un accompagnement médico-psychologique et social.

En résumé, on remplace grâce aux TSO :

- La drogue par un médicament,
- Un produit illégal par un produit légal,
- Un produit cher par un produit gratuit ou remboursé,
- Une substance frelatée par un produit pur,
- Une voie injectée (dans la plus part des cas) par une voie sublinguale ou orale,
- Un effet « flash » par un effet progressif,
- Ce qui défonce par ce qui supprime le manque,
- La multiprise par une monoprise quotidienne (voire biprise quotidienne pour certaines personnes),
- Certains réseaux de rue par un réseau de santé.

2.2.2. Objectifs

Un traitement de substitution a pour finalité principale de permettre aux personnes dépendantes d'abandonner leurs comportements addictifs et de se dégager du centrage de leur existence sur les effets et la recherche délétères du produit. Le but est d'aider le patient à recouvrer tout ou partie de sa liberté et globalement une meilleure qualité de vie. En réduisant ainsi les divers dommages induits, ces stratégies thérapeutiques sont également de nature à répondre aux attentes de la société.

En pratique, les TSO permettent aux patients de réduire ou cesser leur consommation d'opiacés. Ils favorisent ainsi la modification de leurs comportements de consommation et habitudes de vie.

De plus, un TSO est un moyen pour le patient dépendant de rencontrer un professionnel de santé et de nouer avec lui une relation de confiance dans le respect mutuel. Le patient est inséré dans un processus de soin lui permettant de bénéficier d'une prise en charge globale somatique, psychologique et sociale. Il sera maintenu aussi longtemps que nécessaire, voire indéfiniment. L'objectif ultime étant de permettre à chaque patient d'élaborer une vie sans dépendance, y compris à l'égard des traitements de substitution.

2.2.3. Bilan ⁽⁴³⁾ ⁽⁴⁴⁾

Les traitements de substitution datent de plus de dix ans aujourd'hui et malgré les problèmes de mésusages et de trafic qu'ils peuvent engendrer, leur impact positif sur la santé publique est indéniable.

2.2.3.1. Impact positif sur la santé publique

Depuis leur apparition sur le marché, les médicaments de substitution aux opiacés ont révolutionné la prise en charge du patient dépendant en favorisant son accès aux soins.

Alors qu'avant le sevrage aux opiacés consistait à une abstinence totale en milieu hospitalier et n'avait pratiquement pas de résultats positifs, aujourd'hui grâce à la facilité de prescription de la Buprénorphine Haut Dosage, les traitements de substitution sont plus accessibles et permettent à plus de patients la réussite du sevrage.

De plus, en termes de santé publique, il est indéniable que si le traitement est bien suivi, l'impact est positif sur plusieurs points :

- Réduction du nombre de décès par overdose : 505 décès en 1994 contre 23 en 2005, soit près de 3500 vies sauvées entre 1996 et 2003 avec le développement des traitements de substitution. (Cf figure 11)
- Réduction du nombre de patients « injecteurs » entre 1995 et 2008. (Cf figure 11)

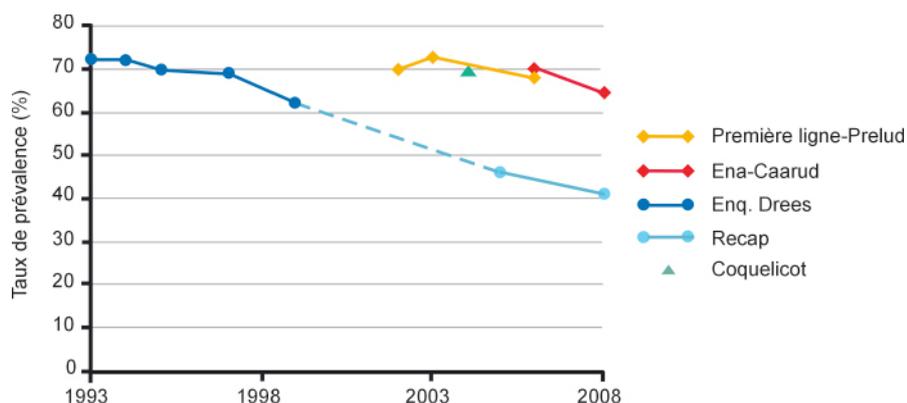


Figure 11: Évolution du taux de prévalence de l'injection (vie) selon différentes sources (d'après OFDT et INVS pour coquelicot).

- Réduction de la contamination par le VIH (Cf figure 12) : les nouveaux cas de sida liés à l'usage de drogues injectables sont passés de d'environ 1800 cas en 1994 à moins de 100 cas en 2009. En France, en 2008, les personnes infectées par usage de drogues par voie intraveineuse représentaient environ 1% des nouvelles contaminations, avec 70 cas sur les 6 940 personnes nouvellement contaminées par le VIH.

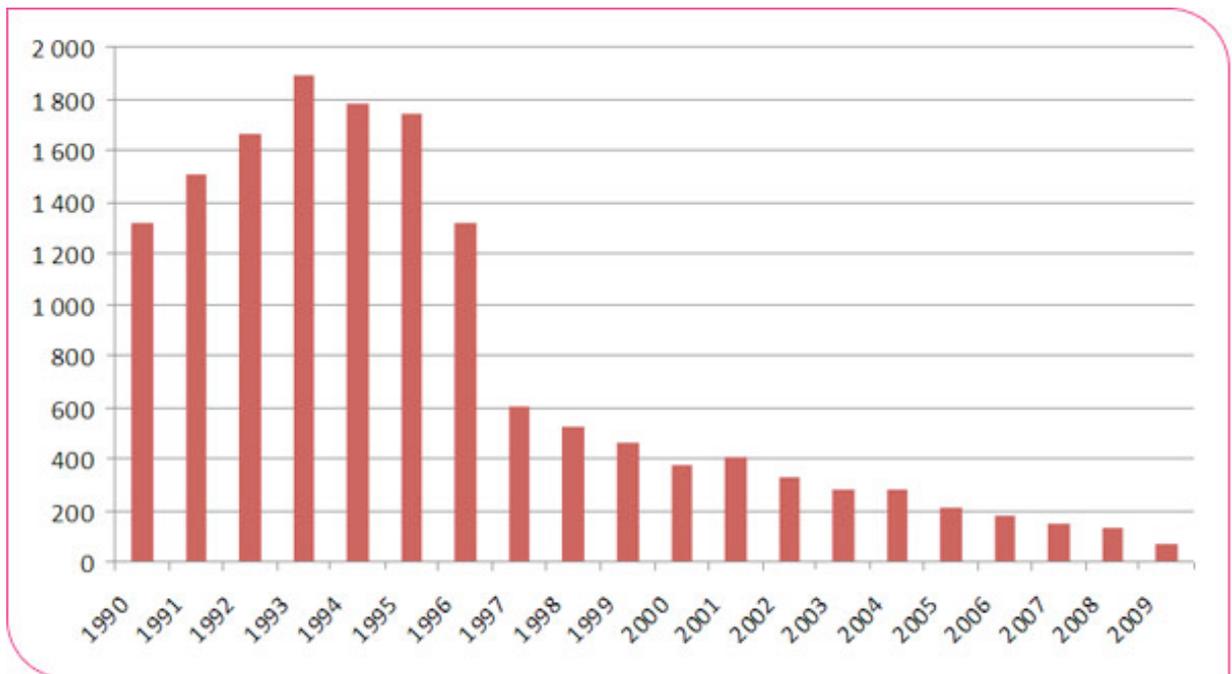


Figure 12: Nombre de cas de sida par année diagnostiqué chez les usagers de drogues injectables - France, 1990-2009.

- Possibilité pour les professionnels de santé de prendre en charge une population vis-à-vis de laquelle ils étaient complètement démunis.
- Réduction du nombre de prématurés lors d'une grossesse : trois fois moins.

En outre, les patients bénéficient d'un meilleur suivi médical et d'une meilleure insertion sociale. On note d'ailleurs une réduction par trois du nombre d'infractions à la législation sur les stupéfiants entre 1995 et 2003. Trois patients sur quatre estiment « s'en être sortis » ; plus de deux sur trois déclarent une meilleure qualité de vie.

Malgré leurs points positifs, ces médicaments ont vu apparaître des difficultés et des dérives. En effet, un traitement de substitution aux opiacés est long, il dure parfois toute une vie, d'où un sentiment d'échec des professionnels de santé. Les traitements de substitutions ne suffisent pas à « guérir » l'addiction aux opiacés, beaucoup de paramètres entrent en compte dans cette maladie complexe. La prise en charge du patient doit être globale afin d'optimiser l'efficacité des TSO.

Aussi, on constate depuis 2004 une augmentation du nombre de décès par overdose, malgré la régression entre 1996 et 2003. Cette hausse a été très nette chez les individus de 15 à 49 ans, groupes d'âge associés aux usagers actifs de drogue jusqu'en 2008 : le nombre de décès recensés était de 204 en 2003 et atteignait 298 en 2008, soit une augmentation de près de 50%.

Puis en 2009 et 2010, le nombre de décès par surdose dans cette tranche d'âge s'est stabilisé. (Cf figure 13)

Différentes hypothèses ont été avancées pour expliquer l'augmentation récente du nombre de décès par surdoses. Tout d'abord, plusieurs indices ont été dans le sens d'un retour de la consommation d'héroïne. Des données (source DRAMES) exclusivement basées sur des résultats d'analyses toxicologiques font apparaître sur les années 2006 à 2010 une proportion de décès par surdose principalement imputée à l'héroïne comprise entre 32% et 40%. Cette source montre également en 2010 une augmentation de la proportion de décès causés par des traitements de substitution aux opiacés (méthadone ou Buprénorphine Haut Dosage) représentant 50% des décès.

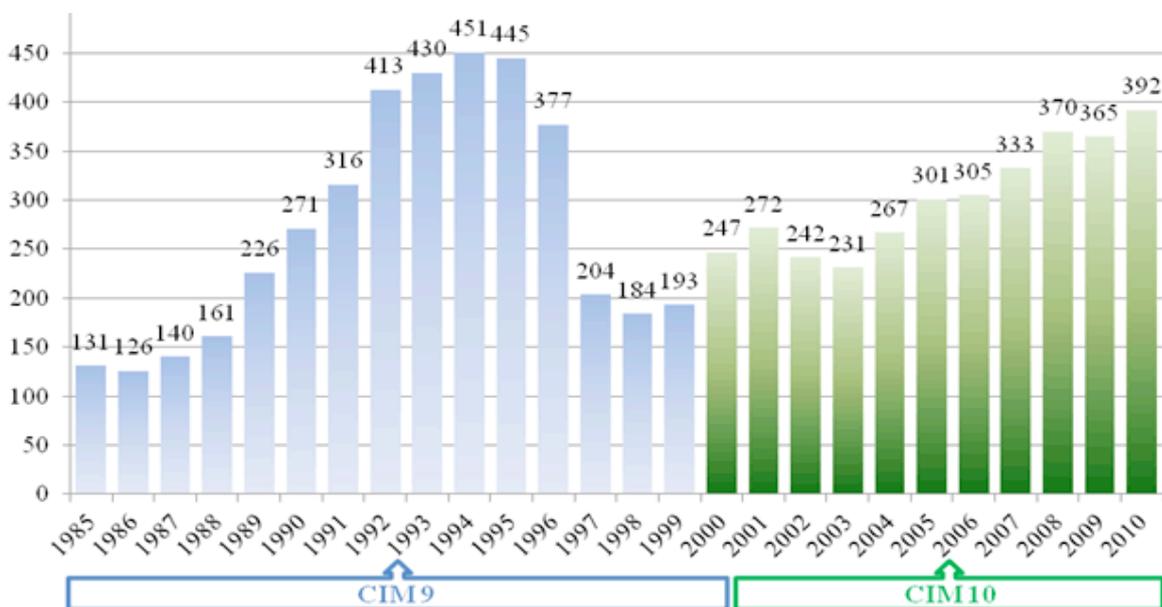


Figure 13: Surdose mortelle par usage de stupéfiants et médicaments opiacés en France, de 1985 à 2010.

Des limites apparaissent concernant ces traitements de substitution aux opiacés, notamment un détournement et une mauvaise utilisation de la buprénorphine haut dosage. Ainsi, à cause de ce mésusage, les traitements de substitution peuvent générer de nouvelles toxicomanies ou en remplacer d'anciennes.

2.2.3.2. Détournement du Subutex® ^{(45) (46) (47) (48)}

La législation à laquelle est soumise 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. Après avoir étudié les différentes utilisations faites par le patient de la Buprénorphine Haut Dosage (BHD) dans le cadre d'un usage ou d'un mésusage, nous nous intéresserons au cas particulier du détournement de la Buprénorphine Haut Dosage par injection. Celui-ci touche actuellement, selon les études entre 7,5 à 30% ⁽⁴⁷⁾ des patients en France substitués par Subutex®.

- Le cadre de l'usage

Il est intéressant de définir tout d'abord 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 (52 000 à 79 000 usagers ayant reçu au moins une prescription).

. *L'auto-substitution* : elle rentre dans le cadre de l'usage de type thérapeutique mais en dehors d'un protocole médical établi. Ainsi, 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 diverse : l'absence de couverture sociale, l'insuffisance des doses prescrites par le médecin, un besoin d'anonymat notamment chez les mineurs, le besoin de s'injecter le produit.

. *L'usage toxicomaniaque* : il entre plus dans une logique d'utilisation du médicament comme une drogue parmi d'autre. 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.

. *L'usage non substitutif* : il correspond à un usage chez des personnes n'ayant jamais été dépendantes aux opiacés ou n'ayant jamais consommé ⁽⁴⁹⁾ ⁽⁵⁰⁾. Selon l'enquête menée en 2002/2003, un quart des personnes interrogées entre dans le cadre de l'usage non substitutif.

Remarque : il paraît très difficile de tracer une limite entre l'auto-substitution et l'usage toxicomane.

- **Les différents types de mésusages** ⁽⁸⁰⁾

. *Changement de la voie d'administration de la buprénorphine*

La Buprénorphine Haut Dosage (BHD) doit être administrée par voie sublinguale, une fois par jour. Le comprimé doit être gardé sous la langue durant un temps de dispersion d'environ une dizaine de minutes. Pour autant chez certains usagers, elle est sniffée, inhalée ou encore injectée par voie intraveineuse. La pratique de l'injection 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 BHD pour l'injection est relativement comparable à celui de l'héroïne : le comprimé est écrasé puis dilué avec de l'eau, puis chauffé dans une coupelle (stéricup, canette découpée, cuillère), avant d'être injecté à l'aide d'une seringue de 1 ml. Certains usagers utilisent des seringues de 2 ou 2,5 ml dans laquelle ils diluent directement le comprimé avec de l'eau, ceci pour obtenir une préparation plus rapidement.

En 2005, malgré le renforcement des contrôles des Caisses primaires d'assurance maladie (CPAM) en matière de prescriptions de la Buprénorphine Haut Dosage, celle-ci semble toujours aussi présente sur le marché parallèle des grands centres urbains.

Dans la continuité des années précédentes, les observateurs situés en milieu urbain confirment la forte présence de la Buprénorphine Haut Dosage dans les consommations des milieux les plus marginalisés. Son usage détourné semble même se renforcer. Au sein des structures de première ligne, si la part des usagers de BHD dans le mois précédent est stable (44% en 2006, 43% en 2003), les usages détournés exclusifs concernent 28 % des usagers de BHD contre 11 % en 2003. Parallèlement, la part des usagers déclarant mêler usage thérapeutique et détourné tend à diminuer (34 % en 2003, 23 % en 2006).

Il semble, par ailleurs, que l'on assiste à une diversification des profils des personnes qui font un usage détourné de Buprénorphine Haut Dosage. Certains sites mettent en évidence l'importance de groupes de jeunes marginaux issus d'Europe de l'Est et de personnes en errance évoluant entre les espaces urbains et festifs. Au sein de ces groupes, de nombreux observateurs rapportent une visibilité plus grande de la pratique de l'injection à la recherche d'un effet proche de

la « défonce ». L'accroissement de l'injection de BHD est visible également grâce à l'enquête réalisée auprès des usagers fréquentant les structures de première ligne. (Cf tableau 5)

	2003 (n=855)	2006 (n=1017)
Héroïne	53%	54%
Cocaïne	46%	54%
BHD	47%	58%
Ecstasy	13%	19%
Amphétamine	22%	40%

Tableau 5: Evolution de la prévalence des pratiques de l'injection par produit consommé au cours du dernier mois parmi les usagers de première ligne entre 2003 et 2006.

. L'augmentation des doses de buprénorphine

L'augmentation des doses par le patient peut être considérée 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 évoqués, 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 le patient à demander au prescripteur des doses plus importantes de médicament.

. La polyconsommation

La consommation d'alcool, de benzodiazépines ou autres produits est de plus en plus fréquente, notamment chez des patients dont la durée de traitement est longue. 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 de benzodiazépines. La majoration d'une consommation d'alcool peut quant à elle faire craindre des accidents par dépression respiratoire et est également reconnue comme facteur de mauvais traitement.

. 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 inspecteurs 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 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. Les patients injecteurs de buprénorphine peuvent également être amenés à rechercher des doses plus fortes pour palier la multiplicité des doses sur une journée.

Le risque engendré par les chevauchements répétés de prescription est la surdose qui peut être dangereuse pour le patient.

. 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 la revente des médicaments de substitution obtenus à l'origine sur prescription médicale. Les « dealers » se procurent le Subutex® en pharmacie et revendent les comprimés au marché noir à des toxicomanes qui se l'injecteront. La plus part du temps, ces médicaments ont été présentés au remboursement par la sécurité sociale ne coûtent rien au « trafiquant ». Ce dernier revendra le comprimé à l'unité environ la moitié du prix du médicament en pharmacie. 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 remboursée en France. ⁽⁵¹⁾ Le trafic du Subutex[®] est une problématique économique importante.

Les responsabilités ne reposent pas uniquement sur le patient, plusieurs acteurs peuvent entrer en cause. Ainsi les médecins prescripteurs doivent être extrêmement vigilants quant au protocole de prescription du Subutex[®]. Ils doivent veiller au non chevauchement des ordonnances, et suivre de près les modalités de ce traitement sous peine d'alimenter malgré eux ce marché noir.

De même les pharmaciens doivent respecter les règles de délivrance et doivent prendre contact régulièrement avec les prescripteurs pour réfléchir à la meilleure dispensation possible pour un patient donné. Ainsi, la conférence de consensus sur les traitements de substitution aux opiacés, tenue à Lyon en juin 2004 donne les recommandations essentielles aux professionnels de santé afin d'améliorer les pratiques professionnelles et la prise en charge des patient les plus marginaux.

2.2.3.3. Cas particulier du détournement de Subutex[®] par injection ^{(45) (52) (53)}

L'injection de buprénorphine haut dosage reste le problème le plus préoccupant de mésusage de traitement de substitution. Ce mésusage concerne à la fois des patients en traitement et hors traitement à la buprénorphine. La persistance de ces pratiques qui met en échec l'un des objectifs de cette modalité de traitements, rend essentielle l'analyse du phénomène, la compréhension de ses origines, ses causes et conséquences.

- Une culture de l'injection

L'acte de l'injection dans le rituel du toxicomane est un problème trop souvent ignoré. Il ne faut pas perdre de vue que sur 150 000 à 170 000 usagers réguliers des opiacés, 60% d'entre eux utilisent la voie intraveineuse. Même si cette part a tendance à diminuer depuis quelques années, la voie intra veineuse reste, en France, quasiment culturelle. Ainsi la plus part des sujets qui injectent des comprimés de buprénorphine sont, ou étaient des usager de drogues par voie intraveineuse.

D'autre part, il est important de souligner la dimension temps et espace du phénomène. Les risques de détournement de la buprénorphine sont d'autant plus importants que la pratique des injections intraveineuses de drogues est répandue dans une région et à une période donnée. Ainsi, au moment où la Buprénorphine Haut Dosage a été introduite en France, l'héroïne était principalement consommée par voie intraveineuse. On estime à l'époque entre 150 000 et 180 000 individus dépendants à l'héroïne et ne disposant d'aucune aide thérapeutique autre que le sevrage. Cette conjonction d'une épidémie de consommation d'héroïne et d'une absence quasi

totale de traitement de substitution va entraîner une demande latente très importante de traitement de substitution, d'où pour la Buprénorphine Haut dosage un succès fulgurant dès 1996.

Un point pouvant apporter une explication à cette pratique « culturelle » est la commercialisation de la buprénorphine à bas dosage (Temgesic®) en Belgique dès 1983. Celle-ci est utilisée officiellement comme analgésique et officieusement comme traitement de substitution. Le Temgesic® existait (et existe toujours) sous deux formes galéniques : comprimés sublinguaux et ampoules injectables. Dès 1983 en Belgique, la pratique du traitement de substitution des héroïnomanes par la buprénorphine en comprimés avait cours. Des lors des centaines de toxicomanes français vont régulièrement passer la frontière pour se procurer en Belgique du Temgesic®.

En 1987, le Temgesic® est introduit sur le marché français et prescrit comme analgésique ou comme traitement de substitution, sur la base de l'expérience belge rapportée dans des publications et par le témoignage de nombreux patients. Or, entre 1987 et 1990 ce médicament n'était disponible en médecine de ville en France que sous la forme d'ampoules injectables. La forme sublinguale n'est devenue disponible en médecine de ville que plus de deux ans après le début des prescriptions de buprénorphine injectable. La pratique et la culture des injections de buprénorphine se sont donc installées en France près de dix ans avant l'introduction du Subutex®.

- Dépendance de l'injection

✓ *Dépendance du geste :*

Contrairement à ce que l'on pourrait croire le passage à l'injection pour l'utilisateur n'est pas simple, régit bien souvent par la peur de l'aiguille, du sang, de la pique. Il constitue donc un moment clé de la dépendance, un cap difficile à passer. 91% des consommateurs affirment qu'ils n'étaient pas seuls lors de leur première injection. Ainsi cette entrée dans le monde de l'injection est pour le nouvel usager, l'étape ultime de la toxicomanie, l'appartenance à un groupe avec ses règles et son vocabulaire particulier. L'injection est un comportement conditionné, pouvant être réactivé par la rencontre de personnes qui s'injectent.

L'injection peut être abordée d'un point de vue psychopathologique. En effet, la relation du toxicomane avec son corps est très complexe. Le corps reflète la dépendance physique, il est blessé, souffrant, parfois décharné. Peyron⁽⁵⁴⁾ définit le terme d'incorporation directement applicable à la toxicomanie : se donner du plaisir en faisant pénétrer un objet à l'intérieur de soi, détruire cet objet, s'assimiler les qualités de cet objet en le conservant à l'intérieur de soi.

D'autres écrits soulignent l'importance du plaisir procuré par la pénétration de la seringue. Ce plaisir est souvent qualifié d'orgasmique. C'est pourquoi on peut s'interroger sur l'importance de l'acte de l'injection par rapport à l'importance du produit. L'acte d'injection devient alors dans

certains cas, l'élément principal dans la recherche du plaisir en « créant un effet de renforcement positif »⁽⁵⁵⁾. Le geste semble devenir au cours de l'histoire de certains toxicomanes plus important que le produit lui-même. Ainsi, il est très difficile pour les personnes dépendantes de débiter un traitement de substitution. Les produits proposés l'obligent non seulement à arrêter la substance psychoactive utilisée, mais, en plus à faire le deuil de l'injection et de tout le rituel qui entoure ce moment si particulier et qui rythme leur journée.⁽⁵⁶⁾

Lorsque qu'un individu entreprend un traitement de substitution, bien souvent il reproduit avec celui-ci ce qu'il faisait avec l'héroïne (caractère addictif de l'acte d'injection). Un injecteur d'héroïne a de forte chance de devenir un injecteur de TSO.

✓ *Dépendance de « l'effet flash » :*

La voie intraveineuse permet lors de l'injection d'héroïne d'avoir un effet agoniste en quelques secondes : c'est « l'effet flash ». Des études sur l'analgésie⁽⁵⁷⁾ ont montré que le délai d'action de la buprénorphine injectée par voie intraveineuse était de 5 à 15 min contre 15 à 45 min⁽⁵⁸⁾⁽⁵⁹⁾ par voie sublinguale. Ceci s'explique par le fait que la biodisponibilité de la buprénorphine est plus grande en injection que par la voie sublinguale. En revanche, le délai d'action, même s'il est court n'est pas instantané comme celui de l'héroïne. Ceci est dû au fait que la buprénorphine se fixe sur les récepteurs morphiniques de façon assez lente, quelque soit le mode d'administration. En s'injectant, l'individu cherche à retrouver cet « effet flash » qui procure une action plus rapide du produit.

D'autre part la recherche du soulagement rapide du manque est sans doute un facteur essentiel pour la compréhension des injections de ce médicament. En effet lorsque un sujet est en état de manque (traitement irrégulier à la buprénorphine, doses insuffisantes), le délai d'attente minimal des effets prend une grande importance subjective : 5 min en injection ou 15 min par voie sublinguale. En s'injectant le médicament, il s'agit d'une manière hyperbolique d'exprimer le soulagement de l'état de manque.

- **Compenser un sous dosage.**

Les injecteurs invoquent souvent la sédation immédiate du manque. L'injection peut donc être une manière de compenser un dosage thérapeutique insuffisant, ou l'absence de prescriptions régulières. On constate que près de 50% des injecteurs recevaient une dose inférieure à 7 mg par jour, alors que ce pourcentage n'était que de 40% chez ceux qui avaient cessé les injections⁽⁵²⁾. Une posologie adaptée (8 à 16 mg par jour) permettrait d'éviter les symptômes de manque et faciliterait l'extinction du comportement de l'injection.

En revanche, avant d'augmenter la posologie du traitement, ou si son augmentation ne suffit pas, il est important de rappeler aux patients les modalités de prise du médicament pour augmenter son absorption : laisser fondre sous la langue 5 à 10 min, voir plus, sans avaler la salive. En cas d'échec, le transfert sur prescription de Méthadone[®] peut être envisagé. Cependant, il faut se rappeler que les risques d'injections ne disparaissent pas pour autant, certains patients s'injectant aussi ce médicament : une étude australienne a décelé un taux de 11% de patients s'injectant du sirop de méthadone (78)

- **Le poids de la dépression et de l'impulsivité**

La dépression et l'anxiété de l'utilisateur constituent des facteurs déterminants de la pratique des injections de buprénorphine. La prise en charge de la dépression, avec ou sans adjonction d'antidépresseurs, est donc un moyen de réduire les risques d'injection. A ce propos, certains auteurs (76) ont observé que la buprénorphine semblait plus efficace que la méthadone chez les patients dépressifs. Cela rejoint les observations anciennes sur les propriétés antidépressives de la buprénorphine.

L'impulsivité est un autre facteur favorisant cette pratique. Celle-ci se traduit par des comportements imprudents, non réfléchis, une difficulté à différer la réalisation immédiate de ses désirs et une expression des émotions sans réserve. Elle peut être réduite par certains antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et une prise en charge optimale des patients en plus grande difficulté. L'abstinence de certaines substances, comme l'alcool peut aussi contribuer à réduire l'impulsivité.

- **Les risques encourus chez l'injecteur de Subutex[®]**

L'injection de Buprénorphine Haut Dosage provoque des effets secondaires qui sont communs aux molécules à structure morphinique. Mais la plupart des effets secondaires sont des conséquences de l'utilisation de la voie injectable après dissolution des comprimés sublinguaux.

Des lésions locorégionales sont spécifiques de l'injection de Subutex[®], liées notamment aux excipients. Des abcès, des cas de veinite ou même d'ulcération nécrotique sont régulièrement observés et ont les mêmes causes.

L'injection après dissolution de 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[®] est le « syndrome de Popeye ». Il se définit par un oedème des mains et des avant bras. Dans ce cas, la cause avancée est la présence d'amidon de maïs qui provoquerait un

blocage des petits vaisseaux veineux et entrainerait une inflammation chronique des tissus lymphatiques. Ces oedèmes sont très long à se résorber. (60)

Les hépatites virales C ou B, et plus particulièrement l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), est beaucoup plus répandue chez les usagers de drogue par voie intraveineuse. En 2004, dans l'enquête nationale de prévalence de l'hépatite B et C, on estimait que dans la population de France métropolitaine âgée de 18 à 80 ans, 100 000 personnes (0,4 %) avaient eu recours au moins une fois dans la vie à un usage de drogue par injection.

L'impact des politiques de réduction des risques mises en place depuis plus de 20 ans en France, sur la transmission du VIH dans la population des usagers de drogues est important. Le nombre de cas de sida est passé d'environ 1800 cas en 1994 à moins de 100 cas en 2009, mais la contamination par le virus reste un risque important chez le patient injecteur.

Une dépression respiratoire peut survenir lors de l'utilisation de la voie intraveineuse, alors qu'une prise par voie sublinguale n'entraîne pas cet effet. Des pathologies comme l'asthme peuvent être aggravées par ce mode d'administration.

Des cas de candidose systémique pouvant avoir des localisations secondaires prostatiques, osseuses, articulaires ou cutanées ont été observés.

Enfin, des risques d'overdose peuvent survenir notamment en cas d'association à des benzodiazépines ou à de l'alcool. L'association de ces molécules entre elles potentialiseraient leurs effets entraînant ainsi le décès par dépression respiratoire intense et prolongée.

En résumé, les injections de comprimés de buprénorphine constituent le mésusage le plus important. Il est apparu en France car lors de la mise sur le marché de la Buprénorphine Haut Dosage diverses conditions étaient réunies pour que la pratique de l'injection de comprimé de buprénorphine prenne une certaine importance.

Les causes globales sont à chercher dans la difficulté à rompre avec l'habitude, la recherche de la sédation du manque, le sous dosage de buprénorphine, la dépression ou encore l'impulsivité. Les injections de buprénorphine ne constituent pas un risque « additionnel », en ce sens que la plupart des sujets concernés pratiquaient déjà les injections. Les injections de buprénorphine remplacent celles de substances potentiellement plus dangereuses (héroïne, cocaïne). Les risques encourus par l'injecteur de Subutex® sont importants et nombreux. Néanmoins, ces injections ont un risque « gérable » puisqu'il existe des moyens de les réduire : ajustement de la posologie, traitement de la dépression et de l'impulsivité, réduction de l'usage d'alcool.

2.3. La Buprénorphine Haut Dosage ^{(43) (61) (62) (63) (64)}

La Buprénorphine Haut Dosage est indiquée dans le traitement substitutif de la dépendance avérée aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de substitution. En 2009, environ 130 000 personnes ont bénéficié en France du remboursement d'un traitement de substitution de la dépendance aux opiacés. Il s'agissait de la Buprénorphine Haut Dosage pour 80% d'entre eux.

2.3.1. Présentation

La Buprénorphine Haut Dosage existe sous forme de comprimés sublinguaux de 0,4mg, 2mg, ou 8mg. Ses génériques sont des comprimés sublinguaux de 0,4mg, 1mg, 2mg, 4mg, 6mg et 8mg. La voie sublinguale constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce produit. Les comprimés ne doivent pas être avalés. Il est nécessaire d'attendre leur dissolution complète sous la langue.

En dehors de la phase d'initiation, le traitement par Buprénorphine Haut Dosage sera pris quotidiennement en une seule fois et à heure fixe. Les comprimés ne sont pas sécables.

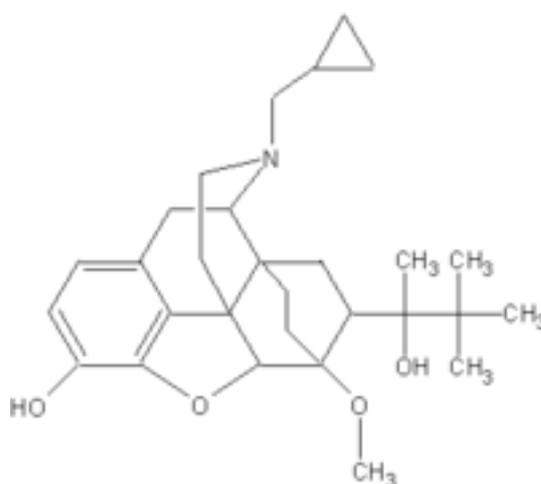


Figure 14: Structure de la Buprénorphine Haut Dosage.

2.3.2. Législation ⁽⁶¹⁾

- Dans l'intérêt du patient celui-ci doit avoir un seul prescripteur et un seul dispensateur pour son traitement de substitution.
- La prescription de Buprénorphine Haut Dosage est faite sur ordonnance sécurisée (voir annexe n° 2).
- La Buprénorphine Haut Dosage appartient à la liste I.
- Pendant le premier mois de traitement, il est recommandé de prescrire pour une durée maximale de 7 jours. Progressivement, la durée de prescription pourra atteindre 28 jours au vu de l'observance et de l'absence de signes de mésusage. Il est souhaitable que la mention « premier mois de traitement » soit inscrite sur l'ordonnance durant cette période initiale.
- La durée maximale de prescription est de 28 jours.

2.3.3. Pharmacologie

- Prise à dose suffisante et en sublingual, la buprénorphine a une durée d'action attendue d'au moins 24 heures. Ceci permet d'assurer des concentrations stables d'opiacés dans le sang, l'absence d'effet pic et l'absence « d'effet flash. »
- Sa demi vie plasmatique est de 3 à 5 heures.
- La Buprénorphine Haut Dosage est un agoniste partiel des récepteurs aux opioïdes mu : effet plafond (toute augmentation de dose n'entraînera pas une augmentation de l'effet thérapeutique indésirable), forte affinité et faible activité intrinsèque.
- Cette propriété agoniste des récepteurs aux opioïdes mu explique l'effet thérapeutique de substitution aux opiacés : lors du sevrage d'héroïne, la Buprénorphine Haut Dosage diminue rapidement les signes de sevrage puis, à doses efficaces, prévient, au long cours, de la rechute en réduisant le « craving ».

2.3.4. Principaux effets indésirables, contre-indications, et interactions (cf annexe 2)

Dans les conditions normales d'utilisation, **les effets indésirables** les plus souvent retrouvés sont liés à l'action opioïde de la Buprénorphine Haut Dosage :

- ✓ Céphalées,
- ✓ Vertiges,
- ✓ Hypotension orthostatique,
- ✓ Insomnie,
- ✓ Somnolence,
- ✓ Asthénie,
- ✓ Constipation,
- ✓ Nausées et vomissements,
- ✓ Sudation.

La Buprénorphine Haut Dosage **est contre indiquée** :

- Chez les patients ayant une hypersensibilité à la buprénorphine,
- Chez les enfants de moins de 15 ans,
- Dans les insuffisances hépatiques et respiratoires sévère,
- En cas d'intoxication alcoolique ou de déliriums tremens,
- En association avec la méthadone ou les analgésiques morphiniques de pallier III (diminution de l'effet antalgique du morphinique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage).

La Buprénorphine Haut Dosage présente **des interactions avec** :

- L'alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la buprénorphine,
- La naltrexone indiquée dans le maintien de l'abstinence alcoolique ou aux opiacés : risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Les analgésiques de paliers II (ex : tramadol, codéine)

- Les benzodiazépines : l'association avec les benzodiazépines expose au risque de décès par dépression respiratoire, notamment en cas d'usage détourné de la buprénorphine par voie intraveineuse.

2.3.5. En pratique

On distingue 3 étapes dans le traitement d'un patient par Subutex® : l'induction, la stabilisation et le maintien, l'arrêt.

- L'induction

Le patient est alors informé du cadre de soin et va commencer la substitution. La première prise du traitement se fera dès l'apparition des premiers signes de manque. Selon les produits, ils interviennent entre 8 heures et 48 heures après la dernière prise. En cas de relais avec la méthadone il est nécessaire de réduire au préalable la dose de méthadone à un maximum de 30 mg/jour et d'attendre un délai minimum de 24 heures en raison de la longue demi vie de la méthadone. Pour l'héroïne on compte un délai de 6 à 8 heures en raison de sa courte demi vie.

L'administration sublinguale de Buprénorphine Haut Dosage (BHD) sans délai suffisant induit un syndrome de sevrage opioïdes. En effet, la BHD qui dispose d'une forte affinité pour les récepteurs aux opiacés, « chasse » l'agoniste complet (par exemple la méthadone ou l'héroïne) des récepteurs et provoque un syndrome de sevrage qui peut être grave. La posologie sera adaptée à chaque patient par paliers quotidiens jusqu'à disparition des signes de sevrages.

En résumé :

	Buprénorphine Haut Dosage (BHD)
Dose initiale	4 à 8 mg/j
Paliers	1 à 2 mg tous les 1 à 3 jours en fonction de la clinique
Prise	Quotidienne sublinguale
Délai	Dés les premiers signe de manque 6 à 8 h après la dernière prise d'opiacés 24 h après la dernière prise de méthadone

Tableau 6 : Mise en place d'un traitement de substitution par BHD.

Avant la mise sous traitement, une évaluation globale de l'état de santé du patient est recommandée : bilan somatique et bilan biologique (NFS, plaquettes, VS, créatinémie, sérologie, bilan hépatique complet...)

- **La stabilisation/ le maintien**

La posologie de stabilisation est destinée à supprimer le syndrome de sevrage mais aussi à réduire l'appétence aux opiacés (craving). La phase de stabilisation débute lorsque que le patient ne consomme plus de manière significative d'autres substances psychoactives.

Durant cette phase l'objectif est triple :

- Contrôle du traitement pharmacologique de la dépendance aux opiacés : recherche individualisée de la posologie de stabilité en fonction de chaque patient. La posologie sera ajustée en augmentant progressivement les doses jusqu'à la dose minimale efficace.
- Stabilisation de l'état de santé : bilan et prise en charge des pathologies infectieuses.
- Reconstruction personnelle : prise en charge médico-psycho-sociale.

Le traitement par la Buprénorphine Haut Dosage en phase de stabilisation sera pris quotidiennement en une seule fois et à heure fixe. Il est important de préciser que les comprimés ne sont pas sécables.

En résumé :

	Buprénorphine Haut dosage (BHD)
Paliers	4 à 7 j
Variations des doses	1 à 2 mg
Posologies moyennes	8 à 16 mg (16mg= posologie maximale)

Tableau 7 : Phase de stabilisation d'un traitement de substitution par BHD.

En cas de difficultés pour obtenir une stabilisation ou en cas de période de crise avec déstabilisation, il est recommandé au médecin prescripteur de rapprocher les consultations et les prescriptions puis éventuellement de solliciter l'avis d'un addictologue. Ces rechutes font toutefois partie intégrante du processus thérapeutique et doivent être acceptées comme telles, mais il est

nécessaire de les prévenir et de les anticiper. Il faut être conscient qu'un traitement de substitution s'installe dans la durée, 2 à 10 ans parfois plus.

Les signes évocateurs d'un sous dosage sont les suivants :

- Persistance de signe de sevrage,
 - Envie de consommer (craving),
 - Tendance à raccourcir le délai entre les prises et donc les dates de délivrance ou de consultation (demande de chevauchement),
 - Rapidité de la prise du traitement au réveil,
 - Mésusages,
 - Consommation d'autres substances,
 - Irritabilité surtout à distance de la prise du traitement,
 - Troubles du sommeil.
- **L'arrêt**

Une fois la phase de rémission durable et les problèmes associés stabilisés de façon satisfaisante, il pourra être discuté avec le patient de l'arrêt du traitement.

Les 4 critères à prendre en compte avant de décider l'arrêt du traitement sont :

- Une demande émanant du patient lui même,
- Un bon état physique du patient,
- Une qualité de vie suffisamment bonne pour permettre l'arrêt,
- Un arrêt de longue date de toute substance non prescrite.

La période de fin de traitement pour un traitement de substitution aux opiacés constitue un moment à risque. Ainsi lorsque l'évaluation clinique et le souhait du patient amènent à envisager son interruption, celle-ci doit être réalisée avec précaution. L'arrêt doit toujours être progressif. Cela nécessite de revoir le patient plus régulièrement afin d'ajuster les posologies. La posologie peut être réduite progressivement jusqu'à parvenir à une dose d'entretien plus faible. Dans certains cas favorables, le traitement peut être arrêté.

Les patients doivent être suivis après l'arrêt du traitement afin de s'assurer de l'absence de rechutes ou de compensation par d'autres substances.

En effet on peut assister à une reprise de la consommation d'héroïne chez certains patients, alors que leur tolérance s'est réduite. Des décès par overdose peuvent alors survenir. Un suivi attentif est donc nécessaire dans les semaines qui suivent l'arrêt, tout particulièrement dans le premier mois.

Partie 3

**Un nouveau médicament :
La Suboxone[®]**

3. Un nouveau médicament : la Suboxone[®] (65)

Alors qu'il n'existait en France jusqu'à présent que deux traitements de substitution aux opiacés (la Méthadone[®] et le Subutex[®]), une troisième molécule, la Suboxone[®], est apparue sur le marché français en 2012. Ce médicament est commercialisé aux Etats Unis depuis 2003 (tout comme le Subutex[®]), depuis 2004 en Finlande et 2006 en Australie. La Suboxone[®] a obtenu son AMM Européenne dans le traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés depuis 2006, mais son arrivée dans les officines françaises ne s'est faite que récemment.

3.1. Présentation

3.1.1. La Suboxone[®]

La Suboxone[®] est un comprimé sublingual associant la buprénorphine et la naloxone. Il se présente sous deux dosages :

- Suboxone[®] 2 mg/0,5 mg : chaque comprimé contient 2 mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 0,5mg de naloxone (sous la forme de chlorhydrate de naloxone dihydraté).

- Suboxone[®] 8 mg/2mg : chaque comprimé contient 8mg de buprénorphine (sous forme de chlorhydrate de buprénorphine) et 2mg de naloxone (sous la forme de chlorhydrate de naloxone dihydraté).

La Suboxone[®] est soit un comprimé blanc hexagonal biconvexe de 6,5 mm, comportant une épée gravée sur un côté et « N2 » sur l'autre coté pour les comprimés dosé à 2 mg de buprénorphine, ou soit un comprimé blanc hexagonal biconvexe de 11 mm comportant une épée gravée sur un côté et « N8 » sur l'autre côté pour les ceux dosés à 8 mg de buprénorphine.



Figure 15 : Comprimés de Suboxone® 8mg/2mg.

La Suboxone® est conditionnée en boîte de 7 comprimés en France.

La Haute Autorité de Santé (HAS) définit la Suboxone® comme étant « un traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. La naloxone étant un composant destiné à dissuader le mésusage du produit par voie intraveineuse. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans qui ont accepté d'être traités pour la toxicomanie ».

- La buprénorphine, agoniste partiel des récepteurs mu, supprime les symptômes de sevrage et réduit le « craving » lié à l'arrêt de la consommation d'opiacés.
- La naloxone est un antagoniste des récepteurs aux opiacés (récepteurs mu). Lorsque la naloxone est administrée par voie orale ou sublinguale, comme c'est le cas ici pour la Suboxone®, elle n'expose qu'à peu ou pas d'effet pharmacologique. En effet, elle est

métabolisée presque entièrement lors de son premier passage hépatique. Par voie sublinguale elle permet donc à la buprénorphine d'exercer pleinement son action.

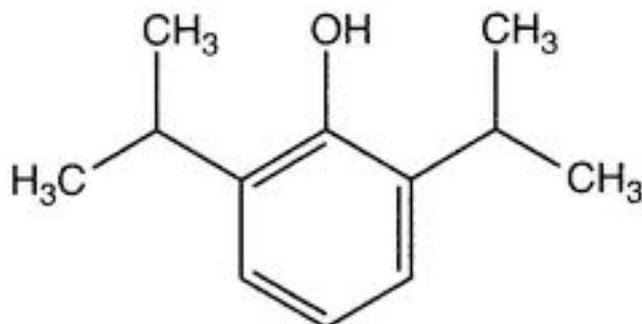


Figure 16 : Structure chimique de la naloxone

Cependant la naloxone est active lorsqu'elle est prise par voie intraveineuse. Elle se fixe rapidement (demi-vie de distribution d'environ 4 minutes contrairement à celle de la buprénorphine qui est de 2 à 5 heures) sur les récepteurs aux opiacés et prend ainsi la place de la buprénorphine sur ces mêmes récepteurs. La buprénorphine ne peut plus exercer son action et un syndrome de manque peut apparaître. D'autre part, la naloxone qui se fixe rapidement sur les récepteurs aux opiacés « chasse » la drogue déjà présente et peut induire un syndrome de manque. C'est grâce à cette propriété que l'on espère lutter ou du moins diminuer le mésusage de la buprénorphine par voie intraveineuse.

3.1.2. Comparaison versus Subutex® (66) (67) (68)

Alors qu'il n'excitait jusqu'à présent que le Subutex® et ses génériques disponibles en médecine de ville pour le traitement de substitution aux opiacés, la mise sur le marché de la Suboxone® donne accès à un nouvel outil thérapeutique. Il est donc intéressant d'étudier la Suboxone® en la comparant au Subutex® ; afin de mieux comprendre son fonctionnement, sa place dans la stratégie thérapeutique, ses enjeux.

- Les similitudes

✓ *place dans la stratégie thérapeutique*

Tout comme le Subutex®, la Suboxone® est un traitement de substitution aux opiacés qui doit donc s'intégrer dans un processus global d'accompagnement, de suivi médico-psychologique, socio-éducatif et de réinsertion de la personne dépendante afin qu'elle retrouve une meilleure qualité de vie. Ceci implique donc un travail en réseau et une démarche interinstitutionnelle : le traitement doit se faire sous la prise en charge d'un médecin expérimenté et s'accompagne d'une intervention psychothérapeutique et sociale.

✓ *Législation*

La Suboxone® appartient à la liste I et sa prescription se fait sur ordonnance sécurisée tout comme pour le Subutex® (cf annexe n°1).

Sa prescription est limitée à une durée maximale de 28 jours et suit une délivrance fractionnée de 7 jours.

✓ *Forme galénique et voie d'administration*

La voie sublinguale constitue la seule voie efficace et bien tolérée. Les comprimés sublinguaux de Suboxone® doivent être maintenus sous la langue jusqu'à leur dissolution, qui intervient habituellement en 5 à 10 min.

✓ *Schéma thérapeutique*

L'instauration du traitement par Suboxone® est similaire à celui du Subutex®.

. Afin d'éviter de précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage, l'induction du traitement par buprénorphine/naloxone doit être effectuée dès l'apparition des signes objectifs et évidents de sevrage. La buprénorphine disposant d'une forte affinité pour les récepteurs aux opiacés « chasse » l'agoniste présent sur ces mêmes récepteurs et provoque un syndrome de sevrage. En d'autres termes, il faut attendre que l'opioïde utilisé par le consommateur parte progressivement des récepteurs aux opiacés qu'il occupe pour instaurer le traitement par Suboxone®.

. Pour les patients dépendants à l'héroïne ou aux opioïdes à courte durée d'action, la première dose de buprénorphine/naloxone doit être prise lors de l'apparition des premiers signes de sevrage, mais doit intervenir au moins 6 heures après la dernière prise d'opioïdes.

. En cas de relai avec la méthadone, la posologie de la Méthadone® doit être réduite à une posologie maximale de 30 mg/jour avant de débiter le nouveau traitement. Il convient de prendre en considération la longue demi-vie de la méthadone au moment d'instaurer le traitement par la buprénorphine/naloxone. La première dose de buprénorphine/naloxone ne doit être prise que lorsqu'apparaissent les premiers signes de sevrage, mais doit intervenir au moins 24 heures après la dernière prise de méthadone par le patient. La buprénorphine peut précipiter l'apparition de symptômes de sevrage chez les patients dépendants à la méthadone.

. Un bilan biologique complet est préconisé avant l'instauration du traitement par Suboxone®.

. Le schéma thérapeutique et les objectifs du traitement répondent également aux trois étapes décrites pour le Subutex®, à savoir l'induction, la stabilisation et l'arrêt. Des différences de posologies s'observeront néanmoins durant ces trois phases. Nous les décrirons ultérieurement.

. Suboxone® se prend une seule fois par jour et de préférence à la même heure.

✓ **Effets indésirables et contre-indications**

Les effets secondaires ainsi que les contre-indications sont semblables à ceux rencontrés en monothérapie à la buprénorphine.

Une première étude comparative ⁽⁶⁵⁾ entre Suboxone® et Subutex® a démontré que certains effets indésirables étaient cependant plus fréquents avec Suboxone® comme les maux de tête, la constipation, les nausées et la sudation.

L'association avec l'alcool, les benzodiazépines ou d'autres médicaments à risques entraînent les mêmes complications que pour le Subutex® notamment l'overdose par dépression respiratoire.

✓ **Risques de mésusages**

Parmi les risques de mésusage et d'abus figurent, comme pour le Subutex®, le surdosage, la propagation d'infections virales transmises par voie sanguine et les complications locorégionales associées, la dépression respiratoire et les atteintes hépatiques.

- Les différences

✓ La différence essentielle est la présence de naloxone (antagoniste des récepteurs opioïdes) dans les comprimés de Suboxone®. Le Subutex® ne contient que de la Buprénorphine Haut Dosage.

✓ La Suboxone® est comme le Subutex® un comprimé sublingual mais à la différence qu'il possède **un gout citron**. Le Subutex® est un comprimé très amer pouvant dissuader d'une bonne observance. Le goût citron de la Suboxone® rend sa prise moins désagréable pour le patient.

✓ Le schéma thérapeutique de l'instauration d'un traitement de Suboxone® est le même que pour celui du Subutex® mais les posologies sont différentes au cours des trois phases :

L'induction :

La dose initiale de Suboxone® le premier jour est de 2 à 4 mg, dès l'apparition des signes de manque. (Soit un à deux comprimés dosés à 2mg de buprénorphine)

Il y a possibilité de renouveler la prise (2 à 4 mg) le même jour. Le patient peut donc recevoir une dose de Suboxone® de 8mg dès J1. (Cf. figure 17)

Stabilisation/maintien :

Suite à l'induction du traitement le jour 1, le patient doit être stabilisé à une dose d'entretien au cours des quelques jours qui suivent, en adaptant progressivement la dose administrée en fonction de l'effet clinique obtenu chez le patient. L'adaptation se fait par paliers de 2 à 8 mg et ne doit pas dépasser la posologie maximale de 24 mg par jour contre 16 mg versus Subutex®. (Cf. figure 17). L'Autorisation de Mise sur le Marché stipule que la dose maximale quotidienne est de 24 mg de buprénorphine, soit trois comprimés de 8mg/2mg. Cette limite de 24 mg est en réalité très théorique. L'effet plateau de Suboxone® n'est en effet pas le même pour tout le monde (certains doivent prendre jusqu'à 32mg par jour soit 4 comprimés de 8mg).

La prise de Suboxone® est unique et quotidienne. Ainsi si la prise de comprimés est multiple, la deuxième prise aura lieu immédiatement après la dissolution des comprimés de la première prise.

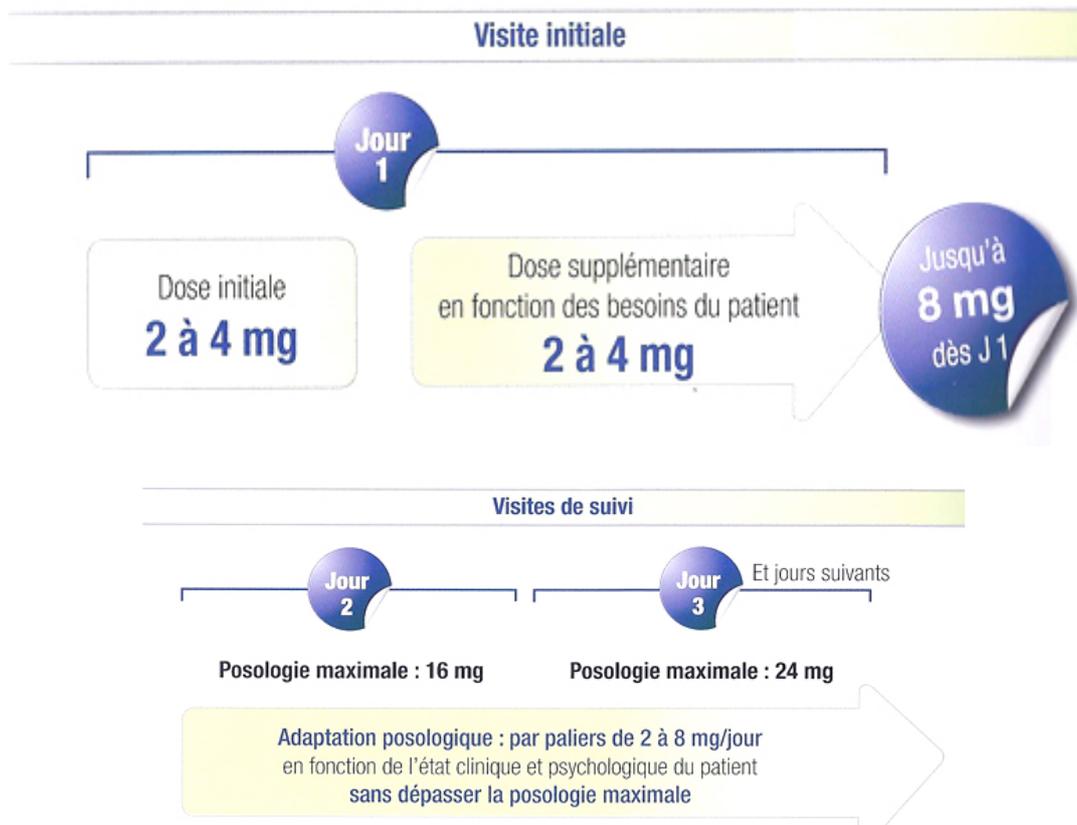


Figure 17 : Adaptation posologique de la Suboxone®. (81)

Après une stabilisation satisfaisante du patient, Suboxone® offre le choix de deux schémas thérapeutiques d'administration supplémentaires :

- La posologie pourra être réduite à une administration tous les deux jours, en doublant la dose quotidienne du patient. Par exemple, un patient stabilisé recevant une dose quotidienne de 8 mg pourra recevoir 16 mg tous les deux jours. Cependant la posologie maximale de buprénorphine étant de 24 mg par jour, ce schéma ne peut pas être appliqué chez les patients nécessitant une posologie quotidienne supérieure à 12 mg/jour. (Cf. annexe 3)

- La posologie pourra être réduite à trois administrations par semaine (Cf. annexe 3). Par exemple lundi, mercredi et vendredi. La dose du lundi et du mercredi doit être égale à deux fois la dose quotidienne du patient, et la dose du vendredi doit être égale à trois fois la dose quotidienne du patient. En aucun cas, la dose ne doit dépasser 24mg par jour. Cette posologie n'est donc pas adaptée aux patients nécessitant une posologie quotidienne supérieure à 8 mg/jour.

L'arrêt :

Après l'obtention d'une stabilisation satisfaisante, si le patient l'accepte, la posologie peut être réduite progressivement jusqu'à parvenir à une dose d'entretien plus faible ; dans certains cas favorables, le traitement peut être arrêté. La mise à disposition de comprimés dosés à 2 mg/0,5 mg et 8 mg/2 mg permet une diminution progressive de la posologie. Chez les patients nécessitant des doses plus faibles de buprénorphine, il est possible d'utiliser les comprimés de buprénorphine 0,4 mg. Les patients doivent être suivis après l'arrêt du traitement en raison du risque de rechute.

✓ A la différence du Subutex[®], la Suboxone[®] ne doit pas être utilisée pendant la grossesse. Ainsi si le prescripteur juge que ce traitement est nécessaire pendant la grossesse, l'utilisation de buprénorphine seule peut être envisagée.

✓ Bien qu'étant tous les deux des traitements de substitution, il est important de noter la nuance faisant différer leur AMM. Dans l'AMM de la Suboxone[®] s'ajoute un point : « ... La naloxone étant un composant destiné à dissuader le mésusage du produit par voie intraveineuse. ». La Suboxone[®] sera donc destinée à une population cible et particulièrement pour des patients ayant un risque potentiel de détournement du traitement de substitution par injection.

✓ L'injection de Suboxone[®] peut déclencher un syndrome de manque rapide, dès 5 minutes et pouvant durer jusqu'à 30 minutes en raison de la présence de la naloxone, contrairement à l'injection de buprénorphine où le syndrome n'apparaît pas.

3.2. Les études

3.2.1. Dans le monde

La Suboxone® possède une autorisation de mise sur le marché européen depuis septembre 2006. L'arrivée sur le marché français fut tardive car ce nouveau traitement fit le lit, en France, d'un certains nombres de questions, notamment sur la valeur ajoutée de cette association ou sur l'importance du syndrome de manque induit par l'injection. Les attentes des professionnels en matière d'amélioration des traitements de substitution amènent en effet à interroger les promesses de cette association, avec une question de base : en quoi ce nouveau produit change-t-il le traitement des usagers dépendant aux opiacés, et ceux dépendant à la buprénorphine ? Une évolution semble en effet nécessaire, tant dans le domaine du contexte politique et social (image du médicament) que dans la relation médecin-usager, médecin-professionnel de santé et ce, pour un bénéfice accru par le patient.

D'autres questions se posent également :

- ✓ Détournement par injection : sait-on déjà si ce détournement existe pour l'association buprénorphine / naloxone ?
- ✓ Effets de manque ou inefficacité marqués ?
- ✓ Le marché noir s'en est-il emparé ?
- ✓ Existe-t-il des patients primo-dépendants à la Suboxone® ?
- ✓ Le « Switch » de la Buprénorphine Haut Dosage vers l'association à Buprénorphine + naloxone a-t-il été mis en œuvre ? pour combien de patients ? avec quelles raisons ? et pour quels bénéfices individuels ?
- ✓ Quel est le pourcentage des patients injecteurs de Buprénorphine Haut Dosage passés à la Suboxone® qui ont cessé les injections ?
- ✓ Finalement comment positionner l'association Buprénorphine + naloxone par rapport aux autres traitements de substitution.

Les études ci-dessous bien que peu nombreuses nous aideront à répondre à quelques questions. En France, du fait de sa récente apparition, les expériences, les enquêtes sont malheureusement quasi inexistantes. Il est donc nécessaire de se baser sur des expériences

étrangères plus nombreuses pour analyser l'impact de cette molécule depuis son arrivée dans ces pays étrangers.

Etude n°1

La commission Européenne a approuvé l'utilité de la mise sur le marché de la Suboxone® en se basant essentiellement sur les résultats d'essais cliniques menés pendant environ un an sur des patients opioïdo-dépendants selon les critères DSM-IV. Ces essais cliniques regroupent deux études menées successivement : études *CR 96/013 et CR 96/014*.

- L'étude CR 96/013 avait pour objectif principal de comparer l'efficacité de la suboxone et de la buprénorphine haut dosage face à un placebo (traitement fictif) durant 4 semaines à répartition aléatoire et en double aveugle chez 326 patients.

Ces personnes ont été placées dans trois groupes différents :

- Le premier groupe représentant la population traitée par Suboxone® 16 mg par jour (nombre de sujets présents dans ce groupe (N)= 110).
- Le deuxième groupe les patients traités par buprénorphine 16mg par jour (N= 106)
- Le troisième groupe les patients traités par placebo (N= 110)

Afin d'atteindre l'objectif, il a fallu mesurer le pourcentage de patients ne présentant aucune trace d'opiacés dans les urines à la fin de l'étude.

Chaque patient remplissait également un questionnaire (noté sur 100) spécialement conçu pour enregistrer les états de manque avant et après le traitement.

Les sujets devaient se rendre à la clinique tous les jours sauf les week-end et les jours fériés.

Déroulement de l'étude CR 96/013 :

Les personnes se trouvant dans les groupes de traitements actifs, ont reçu 8 mg de buprénorphine le premier jour (J1), puis 16 mg de buprénorphine à J2. A J3 les patients recevaient le traitement correspondant à la randomisation, soit 16 mg de buprénorphine ou 16 mg de Suboxone® ou un placebo en fonction des groupes, et ce pendant 4 semaines.

Résultat de l'étude :

Il est important de signaler que certaines personnes n'ont pas été au bout de l'étude. Elles ne sont donc pas incluses dans les résultats suivants. (N' représente le nombre de personnes restant à la fin de l'étude). De cette première étude est ressortie une efficacité similaire entre la Suboxone® et la Buprénorphine Haut Dosage et plus élevée que le placebo : le résultat du test urinaire à la fin de l'étude s'est avéré négatif pour 17,8 % de patients traités par Suboxone®, contre 5,8 % pour le groupe placebo.

Le pourcentage de sujet n'ayant pas reconsommé d'opiacés après traitement par buprénorphine s'élève quant à lui à 20,7 % ce qui montre une plus grande efficacité comparativement à l'association.

Traitement	N'	Prélèvements négatifs
Buprénorphine/naloxone	109	17,8%
Buprénorphine	105	20,7%
Placebo	109	5,8%

Tableau 8 : Pourcentage de prélèvement urinaires négatifs aux opiacés à quatre semaines.

L'état de manque avant et après le traitement est représenté dans le tableau ci-dessous grâce au questionnaire distribué et dans lequel les sujets ont pu noter leur état de manque sur un score total de 100 points (N représente le nombre de sujet de chaque groupe ayant répondu au questionnaire) :

Traitement	N	Avant l'étude (/100 points)	Après l'étude (/100 points)
Buprénorphine/naloxone	109	62,4	29,8
Buprénorphine	104	63,3	33,0
Placebo	109	65,6	55,1

Tableau 9 : Résultat des scores évaluant le besoin en opiacés des sujets avant et après l'étude.

L'état de manque se fait donc moins ressentir après le traitement par Suboxone® que par le traitement par Subutex® ou encore placebo.

- L'étude CR 96/014 a permis de réaliser un suivi de tolérance (donc de sûreté, de sécurité) pendant 52 semaines chez 472 patients sous l'association buprénorphine/ naloxone dont 279 avaient participé à l'étude précédente CR 96 /013.

Résultat de l'étude :

- 81,6% des patients ont reçu au moins 8 semaines de traitement,
- 53,3% des patients ont reçu au moins 6 semaines de traitement,
- 22,2% des patients ont pu atteindre un an de traitement,
- 24 patients ont arrêté prématurément le traitement dont 14 patients pour évènement indésirables. Parmi les 81 éléments graves rapportés, l'évènement le plus fréquent a été une élévation des taux des transaminases ou des lactates déshydrogénases survenue chez 10 patients Les évènements les plus fréquemment rapportés ont été les céphalées (43%) et le syndrome de manque (41%).

On s'aperçoit qu'un très faible pourcentage des patients arrive au bout de cette étude ce qui nous laisserait penser à une mauvaise tolérance de l'association buprénorphine Haut Dosage/naloxone à long terme. Mais également envisager d'autres facteurs responsables de cet abandon comme la volonté des sujets par exemple, la durée de l'étude (sujets perdus de vue), au encore la contrainte de l'étude et la difficulté chez certains patients de se rendre au rendez-vous de façon régulière, ...

Etude n°2

Subutex® a été introduit en Finlande en 2002 et dispensé sous contrôle très strict dans le cadre de programmes de traitement de maintenance.

L'étude H.Alho ⁽⁶⁵⁾ est une étude finlandaise datant de 2004. Elle décrit et analyse l'utilisation et le mésusage de la buprénorphine seule et de l'association buprénorphine/naloxone (introduite en Finlande en 2004)

Déroulement de l'étude :

Des questionnaires anonymes ont été distribués à 589 toxicomanes fréquentant un programme d'échange de seringues dans la région d'Helsinki. L'objectif était de quantifier le nombre de personnes utilisant malgré les recommandations la Suboxone® par voie intraveineuse et qui procédait donc au mésusage.

Résultat de l'étude :

Seulement 176 personnes sur les 589 ont répondu au questionnaire. Donc un taux de retour de seulement 30%.

Parmi ces personnes :

- 68,3% ont indiqué avoir utilisé l'association par voie intraveineuse au moins une fois,
- 44,9% ont indiqué avoir utilisé l'association par voie intraveineuse plus de une fois,
- 8,3% ont rapporté pratiquer un usage par voie intraveineuse fréquent et régulier.
- 4,5% ont rapporté pratiquer un usage par voie nasale.
- 20% décrivent l'expérience de la Suboxone® comme une expérience similaire à la buprénorphine seule.

Cette étude prouve ainsi que la Suboxone® reste un traitement de substitution pouvant faire l'objet d'un mésusage malgré l'ajout d'un antagoniste au opiacé. Cependant cette étude n'a été réalisée qu'en Finlande et qui plus est sur un très faible nombre de toxicomanes. Elle ne peut donc pas réellement refléter et rendre compte de l'impact de la Suboxone® quant à sa mise sur le marché.

Etude n°3

L'étude KAKKO ⁽⁶⁵⁾ datant de 2003 est une étude qui permis de comparer l'efficacité et la tolérance de la Suboxone® à celle de la Méthadone®, chez des patients dépendants à l'héroïne selon les critères du DSM-IV.

Déroulement de l'étude :

L'instauration des traitements de substitution s'est réalisée en double aveugle, sur une période de 24 jours et chez 96 sujets :

- Un premier groupe a reçu l'association buprénorphine 16 mg/ naloxone 4mg.
- Un deuxième groupe a reçu 90 mg de Méthadone®.

Ce traitement pouvait par la suite être modifié en fonction de critères prédéfinis : diminution de l'appétence toxicomaniaque, manquement régulier aux visites, syndrome de manque rapporté par le patient, présence d'opiacés dans les urines et absence de surdosage. La Suboxone® pouvait dans ce cas être augmentée par pallier de 10 mg de buprénorphine jusqu'à 32 mg/ jour et la méthadone pouvait être augmentée par palier de 8 mg jusqu'à 120 mg/ jour. Un passage à la méthadone 50 mg/jour et une augmentation de la dose jusqu'à 90mg/ jour été possible si le traitement à la buprénorphine était insuffisant.

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients ayant réussi à rester sous Suboxone® ou sous Méthadone® et donc sous traitement de substitution pendant 6 mois. Les 96 patients randomisés avaient une histoire de dépendance aux opiacés de 9 à 10 ans.

Résultat de l'étude :

Un maintien en traitement à 6 mois à été comparable entre les deux groupes de 48 patients.

La tolérance a ensuite été évaluée en fonction des patients restant sous Suboxone® au-delà des 6 mois : 20/48 patients sous Suboxone® ont nécessité un passage à la Méthadone®.

	Buprénorphine 16mg /naloxone 4mg (N=48)	Méthadone 90mg (N=48)
Arrêt de traitement	11	10
Non modification du traitement	17	38
Passage à la Méthadone	20	-

(N : nombre de patients sous traitement de substitution à 6 mois)

Tableau 10 : Résultat de l'étude Kakko après 6 mois de traitement.

Cette étude a permis de montrer qu'il y avait pour presque la moitié des patients sous Suboxone[®], une nécessité de passer à un traitement par Méthadone[®]. Ceci oriente vers le fait que lorsqu'il faut des dosages plus élevés de buprénorphine, la Méthadone[®] semble plus adaptée.

Autres études ⁽⁶⁹⁾

Deux études réalisées avec des héroïnomanes dépendants ont été publiées. Elles ont inclus 10 et 8 patients qui ont reçu :

- Un placebo
- De la buprénorphine seule
- De la naloxone seule
- L'association buprénorphine/naloxone sous forme de préparation pharmaceutique, par voie intraveineuse dans une étude et par voie intramusculaire dans l'autre étude.

On a pu constater que l'injection de buprénorphine/naloxone produisait un syndrome de sevrage dans la demi-heure suivant l'injection, comme c'est le cas avec la buprénorphine seule.

Une autre étude de pharmacologie clinique a inclus 6 patients héroïnomanes sevrés depuis une semaine. Selon le principe de l'essai croisé (chaque individu reçoit de manière consécutive chacun des traitements en étude), ils ont reçu par voie intraveineuse :

- 8 mg de buprénorphine
- 2 mg de buprénorphine
- 8 mg de buprénorphine + 2 mg de naloxone
- 2 mg de buprénorphine + 0,5 mg de naloxone
- un placebo.

Les résultats ont montré que la buprénorphine seule (sans association) à la dose de 8mg à été perçue comme un produit ayant des effets plaisants que les patients aimeraient reprendre à nouveau.

L'expérience dans les pays étrangers ⁽⁷⁰⁾

Des expériences étrangères ont permis d'enrichir les études précédentes et de rendre compte d'une « analyse » plus précise de ce médicament.

➤ En Australie

La Suboxone® y est commercialisée depuis 2006 avec pour objectif de permettre le développement d'une délivrance moins contrôlée, avec un rôle accru des médecins généralistes.

De ce fait, depuis sa mise à disposition, un nouvel équilibre se dessine, avec le passage d'un certain nombre de patients de la Buprénorphine Haut Dosage vers ce nouveau produit. On constate également de rares cas d'injections et pas de primo-dépendance face à cette association.

De plus, sa cote au marché noir est effectivement faible.

➤ Aux Etats-Unis

En 2007, environ 500 000 patients étaient traités par de la buprénorphine, dont 90% par Suboxone® et seulement 10% par Subutex®. Une enquête a dénombré 381 usagers sous Suboxone® satisfaits (soit 97%) et qui recommandent ce traitement.

Depuis leur autorisation dans ce pays Subutex® et Suboxone® font l'objet d'une surveillance spécifique en terme de mésusages ou de détournement. Après différentes études menées auprès

des consommateurs, on s'aperçoit que la Suboxone® tend à limiter le mésusage par voie intraveineuse de la Buprénorphine Haut dosage et qu'elle est bien acceptée par les personnes ayant fait la démarche de rentrer dans un processus de soin.

➤ En Grande Bretagne

Fin 2007 en Angleterre, 105 000 patients recevaient de la Méthadone®, 19 000 de la buprénorphine et 1100 de la Suboxone®. Certains effets néfastes tels que les décès liés à la Méthadone® (197 en 2003) ont amenés les professionnels à mieux contrôler la délivrance des traitements de substitution : actuellement 36% de la Méthadone® et 26% de la buprénorphine sont délivrée sous contrôle. Un seul décès avec la buprénorphine a été répertorié, mais des injections sont reconnues pour un tiers des prescriptions.

Le Docteur Crichton se risque à la question suivante : « Doit-on s'inquiéter, finalement, que la buprénorphine soit injectée au vue du peu de décès que cela induit ? ». Son analyse montre que les risques physique liés à l'injection (locaux, infectieux..) et les risques sociaux (image, marché noir, ...) doivent amener à contrôler ce mésusage. Une étude économique montre par ailleurs le coût important et les difficultés pratiques et cliniques d'une supervision systématique de la délivrance. Ce raisonnement conduit à trouver une place spécifique et intéressante à l'association buprénorphine/naloxone. De ce fait les « switch » pratiqués depuis la mise à disposition de ce produit ont permis une réévaluation de la relation médecin-malade et du circuit thérapeutique, une information accrue et renouvelée des patients, des pharmaciens, ... La méthadone mieux repositionnée en tire aussi des bénéfices.

3.2.2. En France ⁽⁷¹⁾

Les expériences en France sont encore peu nombreuses du fait de l'arrivée récente de la Suboxone® sur le marché. Néanmoins une étude a été réalisée en 2013.

Etude RIME ⁽⁸³⁾

Pour la première fois, une étude clinique française est la première à avoir comparé l'efficacité de la Suboxone® à celle de la buprénorphine, sur la réduction du mésusage par voie intraveineuse chez les patients dépendants aux opiacés déclarant s'injecter la buprénorphine au moins 4 fois par semaine et désireux d'arrêter cette pratique.

Déroulement de l'étude :

Cette étude prospective française, multicentrique, randomisée, en ouvert, a été menée auprès de patients dépendants aux opiacés, traités par buprénorphine pendant au moins 3 mois à une dose > 2 mg/j et déclarant la consommer par voie injectable au moins 4 fois par semaine.

L'une des principales difficultés rencontrées lors de la conception de la méthodologie a reposé sur la notion du double aveugle. Elle était difficilement conciliable avec la réalité d'une population par définition non compliant et caractérisée par un comportement à risque.

« Les patients auraient été tentés d'injecter le traitement pour savoir s'il s'agissait de Suboxone® ou de buprénorphine. Nous avons donc choisi de mener l'étude en ouvert » indique de Dr Touzeau, investigateur de l'étude.

L'étude a été menée dans 20 centres répartis sur l'ensemble du territoire, afin d'assurer une représentativité des pratiques et des patients. En raison de la complexité du recrutement, il a été décidé de stopper l'inclusion en 2012 à 158 patients, lorsque Suboxone® était disponible en France. Ces derniers, majoritairement masculins, avaient un âge moyen de 36 ans, 12 ans de consommation d'héroïne, traités à l'inclusion par buprénorphine avec une dose moyenne de 11 mg/jour. Le nombre d'injection moyen par semaine de buprénorphine était de 21.

Un suivi sur 3 mois des patients sur la réduction du mésusage a été réalisé.

Ces patients ont été randomisés en 2 groupes de 79 patients :

- Le premier groupe a poursuivi son traitement par buprénorphine.
- Dans le second groupe la buprénorphine a été remplacée par la Suboxone®.

La durée du traitement était de 3 mois. Pendant cette période les patients devaient rapporter le mode de consommation du traitement alloué. Ces informations étaient envoyées directement au centre de traitement des données de l'étude, à l'insu du médecin assurant le suivi. Aux termes des 3 mois de traitement, il a été proposé aux patients du groupe Suboxone® de rentrer dans une phase optionnelle de suivi de 9 mois, pour permettre le recueil des données de tolérance.

Le critère principal de jugement était le pourcentage de patients ayant réduit d'au moins 30 % la fréquence moyenne hebdomadaire d'injections du médicament prescrit.

Les critères secondaires s'intéressaient au pourcentage de patients ayant arrêté l'injection, l'évaluation de l'index de sévérité de l'addiction, l'évaluation du sevrage par les échelles OOWS et SOWS (Échelles cliniques des symptômes de sevrage des opiacés permettant de déterminer si le sevrage est modéré), les facteurs associés à la réduction de l'injection et la tolérance du

traitement.

Résultat de l'étude :

- 89,6 % des patients dans le groupe Suboxone® sont parvenus à réduire leur nombre moyen d'injection/semaine d'au moins 30 % versus 45.8 % dans le groupe buprénorphine (différence significative $p < 0.0001$).
- Par ailleurs, 74.2 % des patients du groupe Suboxone® ont déclaré avoir réussi à arrêter les injections versus 15,9 % dans le groupe buprénorphine (différence significative, $p < 0.0001$). Le pourcentage de patients ayant arrêté l'injection du médicament est défini par une absence d'injection observée au moins les deux dernières semaines de suivi.
- Le suivi des patients montre enfin des profils de tolérance équivalents entre Suboxone® et buprénorphine.

Cette étude révèle que la Suboxone® est une nouvelle alternative thérapeutique aux traitements de substitution pouvant diminuer le risque d'injection chez certains patients.

« Cette étude devrait contribuer à faire évoluer la vision qu'ont les prescripteurs de ce traitement » indique le Dr Jérôme Bachellier, investigateur de l'étude. « Si Suboxone® n'a certainement pas pour vocation à remplacer la buprénorphine, elle peut constituer l'une des bases sur laquelle bâtir le contrat thérapeutique entre patient et soignant. Le patient est moins soumis à la tentation du mésusage. Le soignant, pour sa part, a le sentiment de prescrire un traitement à stricte visée thérapeutique, qui ne stigmatise pas le patient » précise-t-il.

Expérience dans un Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention (CSAPA) (71)

Dans un CSAPA d'une ville de province, rattachée au CHU de Tours, la Suboxone® semble avoir trouvé sa place.

Les patients intégrant ce centre recevaient soit du Subutex® ou ses génériques, soit de la Méthadone®. A l'arrivée de la Suboxone®, les professionnels du centre ont décidé de ne travailler qu'avec le Suboxone® et la méthadone, sauf pour les petits dosages (inférieurs à deux milligrammes) et pour les femmes enceintes. Le Docteur Jérôme Bachellier affirme avoir imposé

ce choix aux patients et avoir obtenus de bons résultats. « Le switch » s'est fait sans difficulté et nous n'avons perdu aucun patient » témoigne-t-il.

Enfin il rapporte que le passage à la Suboxone[®] n'a pas été systématique pour les prescriptions avec délivrance en ville, mais que cela a été l'occasion de rediscuter avec le patient du médicament le mieux adapté à son parcours thérapeutique, en incluant dans la discussion la dimension de santé publique : le marché noir et la perception des traitements par la société.

3.2.3. Discussion

Pour certains, le principe même de cette association est condamnable en raison de sa dimension « punitive ». Pour d'autres, la Suboxone[®] ne changera pas grand-chose au détournement de Subutex[®] par voie intraveineuse. D'autres considèrent la Suboxone[®] comme un Subutex[®] amélioré puisque moins mésusé et moins détourné. Nous allons donc voir les différents points positifs puis négatifs de Suboxone[®] puis conclure quant à son réel impact dans le traitement de l'addiction aux opiacés.

La mise sur le marché de cette association, buprénorphine/naloxone, est une innovation dans les traitements de substitution du fait d'une combinaison entre un agoniste partiel et un antagoniste des récepteurs aux opiacés et permet d'élargir l'offre des soins. On sait qu'il existe un grand nombre de mésuseurs de Subutex[®] et cette nouvelle molécule serait censé limiter ce détournement, dans le but de donner plus de sécurité et d'optimiser l'usage de la Buprénorphine Haut Dosage.

D'après les différentes constatations dans les pays où la Suboxone[®] est commercialisée, le trafic et le mésusage de Subutex[®] ont en effet diminué. Les bénéfices apportés par le Subutex[®] comme la baisse de la transmission du VIH et à un degré moindre du VHC, seront amplifiés et renforcés par Suboxone[®]. On constate également dans ces pays un détournement de la Suboxone[®] beaucoup plus faible que celui du Subutex[®].

« On ne dispose pas de données concrètes en France sur ce que la Suboxone[®] peut réellement apporter pour réduire le mésusage. Mais on sait ce qu'elle a apporté dans d'autres pays », témoigne le Dr Alain Rimailho. (72)

« Soutenir l'accès à des médicaments moins détournables » semble l'option la plus pertinente pour le Dr Jérôme Chevallier. (71)

L'efficacité de l'association Buprénorphine Haut Dosage/naloxone par voie sublinguale sur les addictions aux opiacés a été démontrée versus placebo (étude *CR 96/013*). Cette efficacité reste malgré tout comparable à celle de la buprénorphine seule.

Chez le patient stabilisé et pour lequel on ne s'inquiète pas d'un éventuel trafic, la Suboxone® ne changerait rien. Ainsi si l'on se limite à des considérations purement cliniques, on pourrait considérer que ce traitement est à proposer au cas par cas, de préférence pour des patients aux antécédents de mésusage ⁽⁸²⁾, et qu'il serait dans ce cas licite de laisser sous buprénorphine seule les patients chez lesquels aucun mésusage n'est constaté. Mais une stratégie de ce type ne risquerait-elle pas de renforcer la stigmatisation d'une partie des patients, en faisant de la Suboxone® le « traitement des injecteurs » ? Cela serait susceptible d'entraîner des problèmes importants d'acceptation du traitement par les patients.

Ainsi la conférence de consensus de 2004 recommande de l'utiliser en primo-prescription accompagnée d'une information adaptée chez les patients naïfs de tout traitement par buprénorphine haut dosage ».

En revanche même si l'impact de la Suboxone® chez les patients non injecteurs reste encore à prouver car la buprénorphine seule représente déjà une majeure partie des traitements de substitution, ne faut-il pas voir au delà du patient et percevoir son environnement général ? Un ancien toxicomane fréquente souvent d'autres toxicomanes, et donc il peut y avoir un risque de trafic. Avec la Suboxone®, la valeur de revente est faible, ce qui limite les risques liés à cet environnement.

En France, du fait de l'imprégnation du marché noir par la buprénorphine, Suboxone® apparaîtrait comme un médicament « de seconde ligne », suffisamment utile pour suppléer aux inconvénients de la Buprénorphine Haut Dosage mais avec la même efficacité. La buprénorphine, accessible tout autant auprès des médecins que dans la rue ne va-t-elle pas souffrir de ce fait d'un certain discrédit ?

De même le pouvoir de dissuasion de la naloxone sur l'injection de Suboxone® n'est pas encore prouvé. En effet, certaines études montrent des résultats contradictoires à savoir l'existence d'une partie non négligeable de patients suivis s'injectant l'association (étude *H.Alho*) sûrement dû à un effet en deux temps : tout d'abord une sensation désagréable liée à l'action de la naloxone, puis la buprénorphine qui va petit à petit prendre la place de l'antagoniste sur les récepteurs aux opiacés et finir par dominer donnant ainsi l'effet recherché par les injecteurs de Subutex®.

Un autre problème est également posé : celui de prescrire un produit non injectable à un sujet dépendant des auto-injections. Il est très difficile pour un sujet dépendant de débiter un traitement de substitution car cela l'oblige non seulement à arrêter la substance psycho-active utilisée, mais en plus à faire le deuil de l'injection et de tout le rituel qui l'accompagne. L'injection est une pratique dont le sujet dépendant a du mal à se défaire. Pour certains, la dépendance du geste est tout aussi importante que la dépendance au produit. Cette « interdiction » pourrait au contraire pousser le sujet à arrêter son traitement de substitution, préférant recourir à des produits plus dangereux, notamment l'héroïne pour retrouver coûte que coûte le plaisir de l'injection. Dans ce cas, on aura perdu tout le bénéfice de la substitution par Suboxone® qui est censée réduire ce risque d'injection.

Mais il y a un intérêt majeur à la mise sur le marché de cette nouvelle association. En effet une nouvelle molécule, une nouvelle galénique permet de sortir de la double illusion d'une monothérapie « unique » pour une maladie « unique » : la dépendance aux opiacés. En la matière, chaque molécule apporte un bénéfice propre. Chaque nouveau produit mis à disposition est un progrès. Il faut considérer la Suboxone® comme un outil thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge médicamenteuse des dépendances aux opiacés. Aussi, ce raisonnement conduit à trouver une place spécifique et intéressante à la Suboxone®. De plus, la nécessité de reprendre l'évaluation initiale et le suivi de l'usager, peut être l'occasion de mieux engager ou de poursuivre sa prise en charge, ainsi que de relancer l'alliance thérapeutique sur de nouvelles bases. Les « Switch » pratiqués depuis la mise à disposition de ce produit ont permis une réévaluation de la relation médecin-malade et du circuit thérapeutique, une information accrue et renouvelée des patients, des pharmaciens, etc.

La juxtaposition de différents travaux ainsi que les évaluations faites pour les pays européens limitrophes à la France montrent que, si les traitements de substitution ont apporté un bénéfice majeur aux usagers et à la santé publique, ils présentent, et ce de façon spécifique à chaque pays, des inconvénients et des risques.

A l'évidence l'arrivée de toute nouvelle molécule doit être accompagnée d'une certaine prudence, d'un apprentissage nécessaire pour faire émerger les bénéfices réels attendus. L'arrivée de la Suboxone® nécessite donc une connaissance de la part des professionnels de santé, notamment les pharmaciens habilités à dispenser celle-ci dans les officines de ville.

3.3. Suboxone® et officine (51) (74) (75)

Le succès des traitements de substitution dépend en grande partie de la qualité de l'intervention psychothérapeutique et sociale. Le pharmacien a un rôle à jouer en ce qui concerne l'encadrement et l'accompagnement psychologique du patient.

La loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire) de juillet 2009, a attribué au pharmacien de nouvelles missions inscrites dans le code de la santé publique à l'article L5125-1-2. Parmi celles-ci on trouve le fait que le pharmacien d'officine « peut participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients ».

Lors de la dispensation de la Suboxone®, le pharmacien se doit d'accueillir le patient, de prodiguer des conseils quant à la bonne utilisation du traitement et de répondre aux questions des patients. Il devra être vigilant à cause du statut de ce médicament et de la prise en charge globale dont il requière.

3.3.1. L'accueil du patient sous Suboxone®

A l'officine, l'accueil du patient est un moment primordial pour le bon déroulement de la première délivrance et des suivantes. La réussite ou l'échec de la première rencontre conditionne la future relation entre le patient et le pharmacien. C'est pourquoi le pharmacien devra savoir mettre le patient à l'aise. Il devra l'accueillir avec respect, l'écouter et se montrer disponible. Il ne doit pas hésiter à engager le dialogue. L'expérience prouve que le dialogue est propice à l'instauration d'un climat de confiance. Ce climat de confiance est nécessaire d'une part pour le patient qui se sentira plus à l'aise pour poser ses questions et d'autre part pour le pharmacien qui pourra exposer plus facilement les limites et les enjeux de la délivrance de TSO. Le pharmacien peut proposer au patient un entretien dans un espace de confidentialité au sein même de l'officine. Il instaure ainsi une proximité avec le patient qui sera favorable à l'éducation thérapeutique du patient.

3.3.2. Bonnes connaissances des règles de prescriptions et respect des délivrances

Lorsque le pharmacien se retrouve face à une ordonnance de Suboxone[®], il doit être vigilant car la Suboxone[®] possède un statut particulier. Il doit dans un premier temps s'assurer de la recevabilité de l'ordonnance et connaître parfaitement les règles de délivrance. Suboxone[®] doit être prescrit sur une ordonnance sécurisée, pour une durée limitée de 28 jours. Une délivrance fractionnée à 7 jours en début de traitement est recommandée si nécessaire.

Le pharmacien devra ensuite expliquer avec conviction au patient que ni chevauchement, ni avance de produit, ne seront acceptés. Les règles doivent être posées dès le départ par le pharmacien, et acceptées le patient afin qu'il respecte au mieux la prise de son traitement de substitution.

3.3.3. Conseils associés à la délivrance

Une bonne utilisation de la Suboxone[®] par l'utilisateur passe avant tout par la bonne connaissance du produit et de son traitement. Le patient doit connaître, entre autres, les objectifs du traitement, les effets qu'ils soient recherchés ou indésirables de ce traitement, les modalités d'utilisation du médicament, les précautions à observer vis-à-vis de l'entourage, ainsi que l'organisation à avoir lors d'événements ponctuels comme les départs en voyages. C'est le rôle du pharmacien de rappeler ces modalités au patient lors de la délivrance. Le pharmacien insiste sur les points importants du traitement et doit s'assurer que le patient est bien compris son traitement. Il est donc capital pour lui de maîtriser le traitement de substitution Suboxone[®]. Aussi il m'a paru intéressant de réaliser un outil regroupant 12 points essentiels qui aideront le pharmacien à accompagner le patient lors de la délivrance du traitement de substitution Suboxone[®] (Cf. annexe 4). Le patient quant à lui pourra trouver des réponses à ses questions à l'aide de la brochure Suboxone[®] (Cf. annexe 5). Le pharmacien pourra remettre cette brochure au patient lors de la première délivrance de Suboxone[®], ou la disposer dans le présentoir bibliothèque en libre accès dans l'officine, à titre de prévention et/ou d'information.

Conclusion

L'addiction aux opiacés, définitivement reconnue comme maladie, a souffert pendant longtemps de l'absence de traitements de substitution efficaces. La mise sur le marché de la Méthadone® en 1995, et de la Buprénorphine Haut Dosage en 1996 a considérablement modifié la situation.

Selon l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanie, la qualité des soins destinés aux sujets dépendants aux opiacés a été grandement améliorée depuis les années 1990 en raison d'une priorité politique en matière de drogues et donc d'un meilleur accès aux traitements de substitution. Ces traitements de substitution ont permis d'intégrer de nombreux patients dans des filières de soin, améliorant leur qualité et conditions de vie, et réduisant ainsi la mortalité et la fréquence des pathologies infectieuses.

Si les traitements de substitution sont pris le plus souvent dans un cadre thérapeutique, l'accroissement de leur disponibilité s'est accompagné du développement de mésusage concernant essentiellement l'administration de la Buprénorphine Haut Dosage par voie intraveineuse. C'est dans ce cadre de mésusage que la Suboxone® a ainsi bénéficié de sa mise sur le marché en France dans le traitement de la pharmacodépendance aux opiacés début 2012. La Suboxone® a pour objectif de dissuader le mésusage du produit par voie intraveineuse et donc de diminuer le détournement par injection.

L'efficacité de l'association buprénorphine/naloxone par voie sublinguale sur la consommation d'opiacés chez des patients dépendants a été démontrée versus placebo. La Suboxone® apparaît donc comme une nouvelle alternative thérapeutique et vient compléter la gamme des traitements de substitution sur le marché. Elle permet ainsi une réévaluation du protocole de soin et de prise en charge du patient.

Suboxone® ne doit pas être utilisée pendant la grossesse.

Chez les patients nécessitant des posologies inférieures à 2 mg de buprénorphine par jour, seul Subutex® et ses génériques, dosés à 0,4 mg, peuvent être utilisés.

Ainsi la Suboxone® peut compléter, et non résumer, la gamme thérapeutique actuelle limitée, et les publics bénéficiaires de Suboxone® restent à définir plus précisément.

Qu'en est-il de l'impact de Suboxone® sur l'auto-injection ?

Des effets de sevrage provoqués par l'administration intraveineuse de l'association buprénorphine/naloxone ont été observés chez des patients dépendants à l'héroïne, des patients stabilisés sous morphine et chez des patients sous traitement de maintenance par la méthadone.

L'intensité de ces effets varie néanmoins en fonction des ratios de doses entre buprénorphine et naloxone étudiés et du degré de dépendance des patients.

D'autre part, chez les patients stabilisés sous Buprénorphine Haut Dosage, les symptômes de sevrage sont moindres lors d'une injection occasionnelle de l'association buprénorphine/naloxone. Etant donné la très grande affinité de la buprénorphine pour les récepteurs mu et la courte durée d'action de la naloxone, on peut s'interroger sur la stabilité et la durée de l'effet antagoniste chez les patients dépendants de la buprénorphine, situation fréquente en France. Ainsi l'apparition de syndrome de sevrage destiné à diminuer le risque d'injection est plus faible dans certains cas.

La Commission de Transparence quant à elle évoque que la Suboxone[®], médicament supposé dissuader le mésusage intraveineux de la buprénorphine, reste un médicament de substitution potentiellement injectable. Les données pratiques déposées montrent que cette pratique reste présente pour une partie non négligeable des patients suivis.

L'impact potentiel de la Suboxone[®] sur la réduction de l'auto-injection de BHD est estimé de faible à modéré selon le groupe TSO de la Commission Addiction. Quant à l'impact potentiel de Suboxone[®] sur la réduction de l'auto-injection d'agonistes purs (héroïne, sulfate de morphine notamment), l'avis du groupe reste réservé.

Qu'en est-t-il de l'impact de Suboxone[®] sur la réduction du trafic et du marché noir ?

Il paraît difficile d'estimer l'impact de Suboxone[®] sur le trafic. En effet les propriétés pharmacologiques d'un médicament ne peuvent prétendre à elles-seules régler la question du marché noir. Une multiplicité de facteurs peuvent interférer avec le marché noir des médicaments de substitution, notamment le cadre réglementaire, le volume de prescription, le ratio de prescription BHD versus Suboxone[®], le potentiel d'attractivité de la substance, et de manière plus générale, la politique de santé des addictions.

L'impact sur la diminution du mésusage de buprénorphine en France reste encore à prouver et il faudra sans doute attendre plusieurs années pour pouvoir dire qu'elle sera la place de la Suboxone[®] par rapport à la buprénorphine seule? La Suboxone[®] trouve sa place en tant qu'alternative thérapeutique au traitement de substitution aux opiacés et sa mise sur le marché doit s'accompagner d'un apprentissage nécessaire pour faire émerger les bénéfices réels attendus.

Outre une nouvelle alternative thérapeutique dans le traitement de substitution aux opiacés, l'arrivée de la Suboxone[®] va être un nouvel enjeu pour le pharmacien d'officine, véritable acteur de santé publique. En effet, il est certain que les solutions thérapeutiques ne suffisent pas à elles

seules pour régler le problème de la dépendance aux opiacés et pour régler le problème de l'injection. Un patient sous traitement de substitution doit bénéficier d'une prise en charge globale tant sur le plan médical, social, que psychologique, afin d'optimiser au mieux l'efficacité du traitement. Le pharmacien va jouer un rôle essentiel dans cette prise en charge pluridisciplinaire. Il devra participer à l'éducation thérapeutique du patient qui est nécessaire à la réussite du traitement. Il doit renforcer le dialogue avec le patient et prodiguer les bons conseils lors de la délivrance du traitement.

Le pharmacien peut intervenir au sein des réseaux d'aide aux usagers de drogues et renforcer les collaborations pour une prise en charge du patient dans des conditions optimales. Il trouve sa place au sein d'une équipe de personnel soignant et pour de nombreux pharmaciens s'ouvre une dimension nouvelle, plus sociale de l'exercice de leur profession

Le pharmacien doit s'impliquer dans la politique de prévention, moteur principal pour assurer le bon usage thérapeutique du traitement. Cette prévention à l'officine s'inscrit dans les missions du pharmacien décrites par la loi HPST.

L'éducation thérapeutique est aujourd'hui un enjeu majeur dans l'exercice de la profession de pharmacien, c'est pourquoi nous proposons dans ce travail des arguments et des outils d'aide afin que celle-ci soit réalisée au mieux.

Enfin sachant que la Suboxone® n'est pas une alternative pour tous les injecteurs, cela nous amène à nous interroger sur d'autres solutions possibles :

- L'élargissement de la primo-prescription de méthadone (réputée moins injectable) en médecine de ville doit-il être inclus dans cette réflexion ?
- Faut-il, comme le préconise certains, mettre sur le marché une substitution injectable? Dans ce cas, doit-il s'agir de buprénorphine, ou doit-on imaginer directement l'héroïne injectable médicalisée, comme l'ont fait nos voisins suisses depuis des années ?
- A l'inverse, L'introduction de Suboxone® pourrait-elle avoir le même impact épidémiologique sur la pratiques de mésusage si la Buprénorphine Haut Dosage continue d'être le principal traitement de substitution oral prescrit en France ? Ne faudrait-il pas au contraire envisager que la BHD simple cesse d'être disponible à la prescription, en France ou même au niveau Européen, dans le but de limiter la diffusion de ce produit au marché noir, et de renforcer ainsi une stratégie globale de réduction du mésusage ?

- Qu'en est-il du sniff de buprénorphine sachant que cette pratique est probablement plus fréquente que l'injection, même si elle est moins étudiée. Ya-t-il une différence en termes de risques encourus par les usagers ?

Dans son rapport, la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé estime, en prenant en compte la potentielle diminution des injections que le service médical rendu par la spécialité Suboxone[®] est important. En revanche, compte tenu de la spécificité française des traitements de substitutions aux opiacés et des données du dossier, l'impact de la mise sur le marché de Suboxone[®] en termes de mésusages et de trafic de la buprénorphine reste à déterminer. Par conséquent, la commission de la Transparence considère que Suboxone[®] n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à Subutex[®] et à ses génériques.

Annexes

Annexe 1 : Ordonnance type Subutex®

TOUT MEDECIN PRESCRIPTEUR	Dr A. DICTO Médecin Généraliste N° Finess : 111 111 11 51, avenue de Champagne 00000 SAVILLE	Le 23 juin 2012
Mention de la Prise Unique quotidienne	John Smith 48 ans - 75kg Cas 1 : Subutex deux milligrammes : trois comprimés par jour, en une prise quotidienne sublinguale Délivrance quotidienne, prise sur place à l'officine Pour deux jours Délivrance à la Pharmacie DUPOND	Mode d'Administration : Voie Sublinguale
Modes de Délivrance : fractionnée (quotidienne en début de traitement ou hebdomadaire en phase de stabilisation) « en une seule fois » (activités professionnelles, déplacements, voyages...)	Cas 2 : Subutex huit milligrammes : un comprimé par jour, en une prise, sous la langue, le matin Traitement pour sept jours, à compter du 23 juin 2012 Délivrance à la Pharmacie DUPOND Cas 3 : Subutex huit milligrammes : un comprimé par jour, en une prise, sous la langue, le matin Traitement pour vingt-huit jours, à compter du 23 juin 2012 Délivrance en une seule fois à la Pharmacie DUPOND	Mention de la Pharmacie dispensatrice
	Signature du prescripteur	Prescription rédigée en toutes lettres
	1	Ordonnance Sécurisée Nombre de spécialités prescrites

Annexe 2 : notice de Subutex®.

SUBUTEX Comprimé sublinguale

Excipient(s) : acide citrique anhydre, magnésium stéarate, sodium citrate, amidon de maïs, mannitol, povidone K 30, lactose monohydrate

Formes et présentations

Comprimé sublingual à 0,4 mg (ovale, plat, aux bords biseautés avec un logo en forme d'épée sur une face et gravé « 04 » sur l'autre face ; blanc à crème), à 2 mg (ovale, plat, aux bords biseautés avec un logo en forme d'épée sur une face et gravé « B2 » sur l'autre face ; blanc à crème) ou à 8 mg (ovale, plat, aux bords biseautés avec un logo en forme d'épée sur une face et gravé « B8 » sur l'autre face ; blanc à crème) : Boîtes de 7, sous plaquettes thermoformées.

Composition

	<i>p cp</i>
Buprénorphine (DCI)	0,4 mg
ou	2 mg
ou	8 mg
(sous forme de chlorhydrate : 0,432 mg/cp à 0,4 mg, 2,16 mg/cp à 2 mg, 8,64 mg/cp à 8 mg)	

Excipients (communs) : lactose monohydraté, mannitol, amidon de maïs, povidone K 30, acide citrique anhydre, citrate de sodium, stéarate de magnésium.

Indications

Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

Posologie et mode d'administration

Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de substitution. Lors de l'instauration d'un traitement par la buprénorphine, le médecin doit prendre en compte le profil agoniste partiel de la molécule aux récepteurs des opiacés, susceptible d'induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opiacés. Le résultat du traitement dépend, d'une part, de la posologie prescrite et, d'autre part, des mesures médico-psychologiques et socio-éducatives associées pour le suivi des patients. Administration par voie sublinguale : prévenir les patients que la voie sublinguale constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce produit. Le comprimé doit être maintenu sous la langue jusqu'à dissolution, ce qui intervient habituellement en 5 à 10 minutes.

Mise en place du traitement :

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

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

Adaptation posologique jusqu'à une dose d'entretien :

La posologie doit être adaptée individuellement à chaque patient. La posologie d'entretien est variable selon les individus et doit être ajustée en augmentant progressivement les doses jusqu'à la dose minimale efficace. La posologie moyenne d'entretien est de 8 mg/jour,

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

Coût du traitement journalier : 2,86 euro(s) (8 mg).

Réduction des doses et arrêt de traitement :

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

Contre-indications

- Hypersensibilité à la buprénorphine ou à tout autre constituant du produit.
- Enfant de moins de 15 ans.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Intoxication alcoolique aiguë ou delirium tremens.
- Association à la méthadone ou à des analgésiques morphiniques de palier III.

Mises en garde et précautions d'emploi

Mises en garde :

- Ce médicament est exclusivement réservé au traitement de la pharmacodépendance majeure aux opiacés.
- Il est recommandé que ce traitement soit prescrit par des médecins assurant une prise en charge thérapeutique globale de la toxicomanie (cf Conditions de prescription et de délivrance).
- Les risques d'utilisation détournée, notamment par voie intraveineuse, et l'adaptation posologique nécessitent, notamment en début de traitement, une prescription de courte durée et si possible une délivrance fractionnée ou contrôlée, de nature également à favoriser l'observance du traitement.
- L'arrêt du traitement peut s'accompagner d'un syndrome de sevrage, parfois retardé.
- Subutex contient du lactose monohydraté. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une galactosémie congénitale, un déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.
- Dépression respiratoire : des cas de décès par dépression respiratoire ont été observés, notamment en cas d'association avec des benzodiazépines (cf Interactions) et en cas d'utilisation détournée de la buprénorphine.
- Hépatite, atteinte hépatique : des cas d'hépatite aiguë grave ont été rapportés lors de mésusage, notamment par voie intraveineuse (cf Effets indésirables). Ces atteintes hépatiques ont surtout été observées à fortes doses, et pourraient être dues à une toxicité mitochondriale. Une altération mitochondriale préexistante ou acquise (maladie génétique, infection virale en particulier hépatite C chronique, éthyliisme, anorexie, certains médicaments associés toxiques pour la mitochondrie, par exemple aspirine, isoniazide, acide valproïque, amiodarone, antirétroviraux analogues nucléosidiques...) peut favoriser la survenue de telles atteintes hépatiques. Ces cofacteurs doivent être recherchés avant toute prescription de Subutex et lors de la surveillance du traitement. Il est nécessaire de pratiquer un bilan biologique et étiologique en cas de suspicion d'atteinte hépatique. Selon les cas, le médecin pourra soit interrompre le traitement dans des conditions adéquates, visant à prévenir un syndrome de sevrage et la

reprise de la toxicomanie, soit instituer une surveillance étroite de la fonction hépatique.

- Ce produit peut provoquer un syndrome de sevrage opiacé s'il est administré à un toxicomane moins de 4 heures après la dernière prise de stupéfiant (cf Posologie et Mode d'administration).
- Comme avec les autres opiacés, la prudence est de mise chez les patients sous buprénorphine en cas de :
 - traumatisme crânien et hypertension intracrânienne,
 - hypotension,
 - hypertrophie prostatique et sténose urétrale.
- La buprénorphine, en tant qu'opiacé, peut atténuer les symptômes douloureux de certaines pathologies.
- Ce produit peut entraîner une certaine somnolence, susceptible d'être potentialisée par d'autres agents d'action centrale tels que : alcool, tranquillisants, sédatifs, hypnotiques (cf Interactions, Conduite et Utilisation de machines).
- Ce produit peut provoquer une hypotension orthostatique.
- Les études chez l'animal et l'expérience clinique ont montré que la buprénorphine expose, en elle-même, à une pharmacodépendance, mais moins que la morphine. En conséquence, il est important de respecter les critères de mise sous traitement, de suivi et de respect des paliers posologiques (cf Posologie et Mode d'administration).
- L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la buprénorphine et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

Précautions d'emploi :

Ce produit est à utiliser avec précaution chez les malades :

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

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

Interactions

Interactions médicamenteuses :

Contre-indiquées :

- Méthadone : diminution de l'effet de la méthadone par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Analgésiques morphiniques de palier III : chez les patients utilisant des analgésiques de palier III, une diminution de l'effet antalgique du morphinique peut être observée, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Déconseillées :

- Naltrexone : risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Analgésiques de palier II : chez les patients utilisant des analgésiques de palier II, une diminution de l'effet analgésique du morphinique peut être observée, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Codéine, éthylmorphine : chez les patients utilisant de la codéine ou de l'éthylmorphine, une diminution de l'effet analgésique du morphinique peut être observée, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la buprénorphine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :

- Benzodiazépines : l'association avec des benzodiazépines expose au risque de décès par dépression respiratoire d'origine centrale. Il convient de limiter les posologies et d'éviter cette association en cas de risque de mésusage (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Effets indésirables). Une évaluation médicale appropriée du rapport bénéfice/risque doit être initiée avant la prescription de cette association.

- Autres dépresseurs du système nerveux central : autres dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), certains antidépresseurs, antihistaminiques H1 sédatifs, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines, neuroleptiques, clonidine et apparentés : majoration de la dépression du système nerveux central. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Barbituriques : majoration du risque de dépression respiratoire.
- Inhibiteurs du CYP3A4 : une étude d'interaction entre buprénorphine et kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4) a montré une augmentation des Cmax et AUC de buprénorphine (approximativement de 70 % et 50 % respectivement) et, dans une moindre mesure, de norbuprénorphine. En conséquence, les patients traités par Subutex doivent être étroitement surveillés en cas de coadministration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, voriconazole ou posaconazole), et une diminution de la posologie de Subutex peut s'avérer nécessaire (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Inhibiteurs de la protéase : il existe un risque de majoration ou de diminution des effets de la buprénorphine, tant en raison de l'inhibition que de l'induction de son métabolisme par les inhibiteurs de la protéase (par exemple ritonavir, nelfinavir ou indinavir). L'effet qui en résulte peut être soit des signes de sevrage, soit de surdosage. Les patients recevant du Subutex en association avec des inhibiteurs de protéase doivent être étroitement surveillés et, si nécessaire, une adaptation de la posologie doit être envisagée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Inducteurs du CYP3A4 : les interactions entre buprénorphine et inducteurs du CYP3A4 n'ont pas été étudiées. Par conséquent, une surveillance étroite est recommandée chez les patients auxquels sont coadministrés des inducteurs du CYP3A4 (tels que phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et rifampicine).

A ce jour, aucune interaction notable de la buprénorphine n'a été relevée avec la cocaïne, stupéfiant le plus fréquemment associé aux opiacés dans les polytoxicomanies.

Fertilité / grossesse / allaitement

Grossesse :

Compte tenu des données disponibles et du bénéfice materno/foetal, la buprénorphine peut être utilisée pendant la grossesse. Cependant, une adaptation de posologie peut être nécessaire afin de maintenir l'efficacité thérapeutique du traitement.

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

Ce syndrome est généralement retardé de plusieurs heures à quelques jours après la naissance.

Allaitement :

De très petites quantités de buprénorphine et de ses métabolites passent dans le lait maternel. Ces quantités ne sont pas suffisantes pour éviter le syndrome de sevrage qui peut être retardé chez les nourrissons allaités. Après une évaluation des facteurs de risque individuels, l'allaitement peut être envisagé chez les patientes traitées par la buprénorphine.

Conduite et utilisation de machines

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'utilisation de ce médicament, en particulier s'il est associé à l'alcool ou à un médicament dépresseur du système nerveux central (cf Interactions).

Effets indésirables

La survenue des effets indésirables dépend du seuil de tolérance, plus élevé chez les toxicomanes que dans la population générale. Le tableau suivant comprend les effets indésirables rapportés lors des études cliniques.

Effets indésirables liés au traitement, rapportés par système d'organes (très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1000$ à $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$; très rare : $< 1/10\ 000$ [CIOMS III]) :	
Affections psychiatriques	
Rare	Hallucination
Affections du système nerveux	
Fréquent	Insomnie, céphalée, évanouissement, vertige
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Dépression respiratoire (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Interactions)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Constipation, nausée, vomissement
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie, somnolence, sueur

Autres effets indésirables rapportés depuis la commercialisation :

Affections du système immunitaire :

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

Affections hépatobiliaires (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) :

- Dans les conditions normales d'utilisation : rares élévations des transaminases et hépatites avec ictère d'évolution généralement favorable.
- En cas d'usage détourné par voie intraveineuse, des réactions locales, parfois septiques, des hépatites aiguës potentiellement graves et des endocardites dues à des pratiques d'injection dangereuses ont été rapportées (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Chez les patients présentant une opiodépendance marquée, une première administration de buprénorphine peut produire un effet de sevrage du même type que celui de la naloxone.

Surdosage

Les propriétés d'agoniste partiel morphinique de la buprénorphine lui confèrent un index thérapeutique élevé. En cas de surdosage accidentel, une prise en charge globale doit être instituée, comprenant une surveillance étroite de l'état respiratoire et cardiaque du patient. Le myosis est un signe fréquent de surdosage accidentel.

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

Traitement :

Un traitement symptomatique de la dépression respiratoire et des mesures de soins intensifs doivent être mis en place.

La liberté des voies aériennes supérieures doit être assurée ainsi qu'une ventilation contrôlée, ou assistée, si nécessaire. Le patient doit être transféré dans une unité de soins intensifs. L'utilisation d'un antagoniste opiacé (naloxone) est recommandée, malgré son effet modeste sur les symptômes respiratoires dus à la buprénorphine, cette dernière étant fortement liée aux récepteurs morphiniques. En cas d'administration d'antagoniste opiacé (naloxone), il sera tenu compte de la longue durée d'action du produit.

Pharmacodynamie

Classe pharmacothérapeutique : médicament utilisé dans la dépendance aux opiacés (code ATC : N07BC01).

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste morphinique et se fixe au niveau des récepteurs cérébraux μ et κ . Son activité dans le traitement de substitution des opioïdes est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs μ qui minimiserait de façon prolongée le besoin des toxicomanes en stupéfiants.

L'activité agoniste partielle de la buprénorphine confère au produit un index thérapeutique élevé en limitant ses effets dépressifs, notamment sur les fonctions cardiorespiratoires. La marge thérapeutique de la buprénorphine peut être amoindrie en cas d'association à des benzodiazépines ou dans des situations de mésusage de la buprénorphine.

Pharmacocinétique

Absorption :

Par voie orale, la buprénorphine subit une N-désalkylation et une glycoconjugaison dans l'intestin grêle et dans le foie par un important effet de premier passage. L'administration du médicament par voie orale est donc inappropriée.

Par voie sublinguale, la biodisponibilité absolue de la buprénorphine est mal connue, mais a été estimée entre 15 et 30 %. Le pic de concentration plasmatique est obtenu 90 minutes après administration sublinguale et la relation dose-concentration maximale est linéaire entre 2 et 16 mg.

Distribution :

L'absorption de la buprénorphine est suivie d'une phase de distribution rapide. La demi-vie est de 2 à 5 heures.

Métabolisme et élimination :

La buprénorphine est métabolisée par 14-N-désalkylation et glycoconjugaison de la molécule mère et du métabolite désalkylé. Des données cliniques confirment que le CYP3A4 est responsable de la N-désalkylation de la buprénorphine.

La N-désalkylbuprénorphine est un agoniste μ de faible activité intrinsèque.

L'élimination de la buprénorphine est bi ou triexponentielle, avec une longue phase d'élimination terminale de 20 à 25 heures, due pour partie à une réabsorption de la buprénorphine après hydrolyse intestinale du dérivé conjugué, et pour partie au caractère hautement lipophile de la molécule.

La buprénorphine est essentiellement éliminée dans les fèces par excrétion biliaire des métabolites glycoconjugués (80 %), le reste étant éliminé par les urines.

Sécurité préclinique

La toxicité chronique étudiée chez quatre espèces animales (rongeurs et non-rongeurs) avec quatre voies d'administration différentes n'a pas montré d'élément cliniquement pertinent. Dans une étude de un an par voie orale chez le chien, une toxicité hépatique a été observée à très forte dose (75 mg/kg).

Les études de tératogenèse réalisées chez le rat et le lapin permettent de conclure que la buprénorphine n'est ni embryotoxique ni foetotoxique.

Aucun effet secondaire sur la fertilité n'a été rapporté chez le rat ; cependant, une mortalité péri et postnatale élevée a été observée dans cette espèce après administration orale et IM, liée à une difficulté à mettre bas et à une lactation insuffisante.

Aucune preuve d'un potentiel génotoxique n'a été mise en évidence sur une batterie standard de tests.

Les études de cancérogenèse chez la souris et le rat ne montrent pas de différence d'incidence de différents types de tumeurs entre les animaux traités par la buprénorphine et le groupe témoin. Cependant, dans une étude conduite avec des doses pharmacologiques chez la souris, une atrophie testiculaire avec calcification tubulaire a été mise en évidence chez des animaux traités.

Modalités de conservation

Durée de conservation : 1 an.

Subutex 0,4 mg : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage extérieur et à l'abri de l'humidité.

Subutex 2 mg et 8 mg : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, dans l'emballage extérieur et à l'abri de l'humidité.

Prescription / délivrance / prise en charge

LISTE I

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999. Prescription limitée à 28 jours. Délivrance fractionnée de 7 jours. Sauf mention expresse portée sur l'ordonnance, une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance. Une copie de l'ordonnance est conservée pendant 3 ans par le pharmacien.

AMM 3400933944421 (1995, RCP rév 05.05.2011) 0,4 mg.

3400933951405 (1995, RCP rév 04.05.2011) 2 mg.

3400933943998 (1995, RCP rév 05.05.2011) 8 mg.

Prix : 2,80 euros (7 comprimés à 0,4 mg).

6,18 euros (7 comprimés à 2 mg).

17,65 euros (7 comprimés à 8 mg).

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Annexe 3 : Exemple de schéma thérapeutique pour Suboxone® après stabilisation du patient.

1 fois par jour



Chez un patient bien stabilisé, *Suboxone*® offre le choix de deux schémas d'administration supplémentaires⁽⁹⁾

1 jour sur deux* :

en doublant la posologie quotidienne habituelle (sans dépasser 24 mg)



3 fois par semaine** :

par exemple une double dose le lundi, une double dose le mercredi et une triple dose le vendredi (sans dépasser 24 mg/j)



* Ce schéma thérapeutique n'est pas adapté aux patients nécessitant une posologie quotidienne supérieure à 12 mg/jour.

** Ce schéma thérapeutique n'est pas adapté aux patients nécessitant une posologie quotidienne supérieure à 8 mg/jour.

MEMO PRATIQUE SUBOXONE® (pour le pharmacien)

12 questions de patients

1. Quelle est la différence avec le SUBUTEX® ?

La Suboxone® contient deux composants : la buprénorphine et la naloxone. La buprénorphine permet d'éviter le manque et réduit le « craving » (envies irrésistible de consommer) liés à l'arrêt de la prise d'opiacés. La naloxone favorise la bonne utilisation de la Suboxone® (prise par voie sublinguale). Elle est active uniquement en cas d'utilisation détournée.

2. Comment prendre la SUBOXONE® ?

Pour prendre Suboxone® il faut attendre au moins 6h après la dernière prise d'opiacés et 24h après la dernière prise de méthadone sinon un syndrome de sevrage peut apparaître rapidement.

La dose maximale à ne pas dépasser est de 24 mg par jour.

Laissez fondre Suboxone® sous la langue jusqu'à dissolution complète (5 à 10min)

En effet l'efficacité de la Suboxone® est considérablement réduite si les comprimés sont avalés car la buprénorphine est détruite par les enzymes du système digestif.

3. Comment optimiser la dissolution du comprimé de Suboxone® ?

- Eviter tout ce qui peut provoquer une sécheresse buccale ;
- Si besoin mâcher du chewing-gum avant la prise, cela permet d'accroître la salivation ;
- Boire un verre d'eau avant la prise de Suboxone®.

Si plusieurs comprimés sont à prendre il faut fractionner la prise. Par exemple pour 4 comprimés : prendre d'abord deux comprimés, puis renouveler la prise de deux comprimés dès la dissolution des comprimés de la première prise.

4. Comment savoir si le traitement est bien équilibré ?

Il est possible que votre traitement nécessite une adaptation si :

- Des signes de sous dosage apparaissent : anxiété, frissons, insomnie, troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements), larmoiement, rhinorrhée, myalgies.
- Vous avez besoin de prendre votre traitement par voie injectable ou en sniff.
- Vous êtes irritable surtout à distance de la prise du traitement
- Vous n'êtes pas sûr(e) de vouloir poursuivre le traitement

Il faut en parler au médecin.

5. Je prend Suboxone® plutôt le matin ou le soir ?

Il est préférable de prendre la Suboxone® une seule fois par jour et à la même heure, au moment qui vous convient le mieux. Etablir une habitude de prise.

Si vous êtes stabilisé(e), il est possible que votre médecin vous prescrive Suboxone® tous les deux jours ou même 3 fois par semaine.

6. Que se passe-t-il si je décide d'adapter mon traitement ?

- Ne pas augmenter la quantité prescrite : possibilité de détresse respiratoire
- Ne pas réduire la quantité prescrite : apparition des symptômes de sous dosage pouvant compromettre la réussite du traitement
- Ne pas arrêter brutalement le traitement : apparition d'un syndrome de manque, dans un délai variable, de l'ordre de quelques jours.

7. J'oublie de prendre Suboxone® pendant une journée ?

Le médecin ou le pharmacien doit être contacté.

En revanche la durée d'action de Suboxone® est supérieure à 24h. Ainsi en l'absence de symptôme de manque, il suffira de reprendre le traitement le lendemain comme d'habitude.

8. Est ce que je peux prendre des benzodiazépines, autres opioïdes et alcool sans en parler à mon médecin ?

Attention, cela augmente le risque d'over dose mortelle par dépression respiratoire.

La prise concomitante de benzodiazépine est possible seulement en cas de prescription médicale.

9. Que se passe-t-il si Suboxone® est injectée ?

Aucun effet euphorisant n'est ressenti. La naloxone passe très rapidement dans le sang et empêche la buprénorphine d'agir. Un syndrome de manque peut apparaître rapidement dans les 5 min et pouvant durer jusqu'à 30 min.

De plus s'injecter Suboxone® entraîne des risques infectieux ou de toxicité pour le foie.

10. Grossesse et d'allaitement ?

Les risques associés à la prise de Suboxone® pendant la grossesse ne sont pas connus. Le médecin doit être averti en cas de grossesse ou d'intention de grossesse afin qu'il décide de la poursuite ou non du traitement par un autre médicament.

Il est conseillé d'arrêter d'allaiter pendant la prise de Suboxone®, car ce produit passe dans le lait maternel et peut être nocif pour l'enfant nourri au sein.

11. Quels sont les principaux effets indésirables ?

- Très fréquents : insomnie, constipation, nausées, sueurs.
- Moins fréquents : perte de poids, somnolence, anxiété, nervosité, diminution du désir sexuel, tensions et douleurs musculaires, vision trouble, rhinorrhée, éruption cutanée.

En cas d'effets secondaires trop contraignants, parlez-en à votre médecin ou pharmacien, des solutions existent.

12. Déplacement à l'étranger

Dans l'espace Schengen pour un séjour \leq 30 jours : autorisation de transport, sollicitée par le patient à l'ARS (délégation territoriale) de la région d'exercice du prescripteur et délivrée sur la base de l'original de la prescription. Cette prescription devra respecter les durées maximales de prescription prévues par la réglementation (14 ou 28 jours).

Hors de l'espace Schengen ou pour un séjour $>$ 30 jours dans l'espace Schengen : contacter l'ANSM, Unité Réglementaire Stupéfiants et Psychotropes qui délivre les autorisations (prévoir 10 jours de délai).

Annexe 5: Mémo pratique Suboxone[®], à l'attention du patient.

A l'attention du patient **MEMO PRATIQUE SUBOXONE[®]** **10 points importants à connaître**

1. Comment prendre la SUBOXONE[®] ?

Pour prendre la Suboxone[®], il faut attendre au moins 6h après la dernière prise d'opiacés et 24h après la dernière prise de méthadone sinon un syndrome de sevrage peut apparaître rapidement. **La dose maximale à ne pas dépasser est de 24 mg par jour.**

Laissez fondre suboxone sous la langue jusqu'à **dissolution complète (5 à 10min)**. En effet, l'efficacité de la Suboxone[®] est considérablement réduite si les comprimés sont avalés car la buprénorphine est détruite par les enzymes du système digestif.

2. Comment optimiser la dissolution du comprimé de la Suboxone[®] ?

- Eviter tout ce qui peut provoquer une sécheresse buccale ;
- Si besoin mâcher du chewing-gum avant la prise, cela permet d'accroître la salivation ;
- Boire un verre d'eau avant la prise de Suboxone[®].

Si plusieurs comprimés sont à prendre il faut fractionner la prise. Par exemple pour 4 comprimés : prendre d'abord de comprimés, puis renouveler la prise de deux comprimés dès la dissolution des comprimés de la première prise.

3. Comment savoir si le traitement est bien équilibré ?

Il est possible que votre traitement nécessite une adaptation si :

- Des signes de **sous dosage** apparaissent : anxiété, frissons, insomnie, troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements), larmoiement, rhinorrhée, myalgies ;
 - Vous avez besoin de prendre votre traitement par voie injectable ou en sniff ;
 - Vous êtes irritable surtout à distance de la prise du traitement ;
 - Vous n'êtes pas sûr de vouloir poursuivre le traitement.
- Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

4. Que se passe-t-il si je décide d'adapter mon traitement ?

- Ne pas augmenter la quantité prescrite : risque de détresse respiratoire ;
- Ne pas réduire la quantité prescrite : apparition des symptômes de sous dosage pouvant compromettre la réussite du traitement ;
- Ne pas arrêter brutalement le traitement : apparition d'un syndrome de manque, dans un délai variable, de l'ordre de quelques jours.

5. J'oublie de prendre Suboxone® pendant une journée ?

Le médecin ou le pharmacien doit être contacté.

En revanche la durée d'action de Suboxone® est supérieure à 24h. Ainsi en l'absence de symptôme de manque, il suffira de reprendre le traitement le lendemain comme d'habitude.

6. Est ce que je peux prendre des benzodiazépines, autres opioïdes et alcool sans en parler à mon médecin ?

Attention, cela augmente le risque d'overdose mortelle par dépression respiratoire.

La prise concomitante de benzodiazépine est possible seulement en cas de prescription médicale.

7. Que se passe-t-il si Suboxone® est injecté ?

Aucun effet euphorisant n'est ressenti. La naloxone passe très rapidement dans le sang et empêche la buprénorphine d'agir.

Un syndrome de manque peut apparaître rapidement dans les 5 min et pouvant durer jusqu'à 30 min.

De plus, s'injecter la Suboxone® entraîne des risques infectieux ou de toxicité pour le foie.

8. Grossesse et d'allaitement ?

Les risques associés à la prise de Suboxone® pendant la grossesse ne sont pas connus. Le médecin doit être averti en cas de grossesse ou d'intention de grossesse afin qu'il décide de la poursuite ou non du traitement par un autre médicament. Il est conseillé d'arrêter d'allaiter pendant la prise de Suboxone®, car ce produit passe dans le lait maternel et peut être nocif pour l'enfant nourri au sein.

9. Quels sont les principaux effets indésirables ?

- Très fréquents : insomnie, constipation, nausées, sueurs.
 - Moins fréquents : perte de poids, somnolence, anxiété, nervosité, diminution du désir sexuel, tensions et douleurs musculaires, vision trouble, rhinorrhée, éruption cutanée.
- En cas d'effets secondaires trop contraignants, parlez-en à votre médecin ou pharmacien, des solutions existent.

10. Déplacement à l'étranger

Dans l'espace Schengen pour un séjour \leq 30 jours : autorisation de transport, sollicitée par le patient à l'ARS (délégation territoriale) de la région d'exercice du prescripteur et délivrée sur la base de l'original de la prescription. Cette prescription devra respecter les durées maximales de prescription prévues par la réglementation (14 ou 28 jours).

Hors de l'espace Schengen ou pour un séjour $>$ 30 jours dans l'espace Schengen : contacter l'ANSM, Unité Réglementaire Stupéfiants et Psychotropes qui délivre les autorisations (prévoir 10 jours de délai).

Vous avez des interrogations ?

Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien !

Bibliographie Webographie

(1) OFDT [Observatoire français des drogues et des toxicomanies] Héroïne et autres opiacés, consommation. [en ligne]. Disponible sur :

http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/produits/opiaces/conso.html#aff_rech_ (page consultée le 21 juin 2013)

(2) OFDT [Observatoire français des drogues et des toxicomanies] Drogues et addiction 2013, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/da13com.pdf> (page consultée le 21 juin 2013)

(3) VELEA D. Clinique des toxicomanies. Hometox Dépendance-Toxicomanies- conduites addictives Janvier 2005. [en ligne]. Disponible sur :

<http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/toxicomanies/toxicomanie/psychopath/psychopath.html>. (Page consultée le 19 novembre 2012)

(4) GOODMAN A. Addiction : définition et implication. British Journal of addiction, 1990, vol 85, p. 1403-1408.

(5) TOUZEAU D., DEPOSTIS P. Les pratiques addictives à l'université. Le courrier des addiction (2), n°1, mars 2000. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.edimark.fr/publications/articles/avec-le-pr-michel-reynaud-les-pratiques-addictives-a-l-universite/5095> (page consultée le 19 novembre 2012)

(6) REYNAUD M. Quelques éléments pour une approche commune des addictions. In : Traité d'Addictologie. Paris : édition Flammarion médecine-science, 2006, p. 4-6.

(7) SOCIETE FRANCAISE D'ADICTOLOGIE. [en ligne]. Disponible sur :

http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/2_conduitesaddictives_sfa2009.pdf. (page consultée le 20 novembre 2012)

(8) Classification internationale des maladies, 10^e éd. Paris : Masson, 1993, 902 p.

(9) CHATILLON O., GALVAO F. Psychiatrie, pédopsychiatrie. Paris : Vernazobres-Grego, 2007. 454 p.

(10) MILDT [Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie]. Dépendance 2009. [en ligne]. Disponible sur: <http://www.drogues.gouv.fr/> . (Page consultée le 20 novembre 2012)

(11) MILDT Un guide pratique en addictologie. [en ligne]. Disponible sur : Adija-jura.org/app/.../GUIDE_PRATIQUE_addictions-3%5B1%5D.pdf. (Page consultée le 26 novembre 2012)

(12) REYNAUD M. Quelques éléments pour une approche commune des addictions. Traité d'Addictologie. Paris : édition Flammarion médecine-science, 2006, p. 9-10.

- (13) NGUYEN A. Réseau de santé en addictologie : expérience de la Haute-Vienne, place du pharmacien dans ce réseau. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges, 2011, 204 p.
- (14) VELEA D. Facteurs de risque. Hometox Dépendance-Toxicomanies-conduites addictives Janvier 2005. [en ligne]. Disponible sur : http://www.psydoc-fr.broca.inserm.fr/toxicomanies/toxicomanie/psychopath/facteurs_risque.htm . (Page consultée le 22 novembre 2012)
- (15) LE MOAL M. Théories neurobiologiques de l'addiction. In : Traité d'addictologie. Paris : Flammarion médecine-science, 2006, p 14-20.
- (16) LEJOYEUX M. Neurobiologie des addictions. In : Addictologie. Paris : Elsevier Masson, 2009, p 27-32.
- (17) REYNAUD M. Quelques éléments pour une approche commune des addictions. In : Traité d'Addictologie. Paris : édition Flammarion médecine-science, 2006, p. 6-8.
- (18) KOOB G. F., LE MOAL M. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 2008, vol. 363, n°1507, p. 3113-3123.
- (19) KOOB G. F., Le MOAL M. (2001) Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. Neuropsychopharmacology vol. 24, n°2, p. 97-129.
- (20) CEIP [Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance] (de Grenoble). Premières rencontres avec la drogue. [en ligne]. Disponible sur: <http://www.centres-pharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/index.html> . (Page consultée le 8 décembre 2012)
- (21) OEDT [Observatoire Européen des drogues et des toxicomanies] Rapport européen sur les drogues, tendances et évolution 2013 [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/edr2013rap.pdf>. (Page consultée le 8 décembre 2012)
- (22) REYNAUD M. Modèle transthéorique du changement. In : Traité d'addictologie. 2ème éd. Paris : Flammarion médecine et science, 2006, p 233-235.
- (23) L'effet physiologique des drogues. [en ligne]. Disponible sur http://www.drug-encyclopedia.eu/DW_FR/opiace.shtml. (Page consultée le 17 janvier 2013)
- (24) BLAMEY M., GREY-WILSON C. La flore d'Europe occidentale. Paris : Flammarion, 2003, 124 p.
- (25) HAMANT C, Dossier web technique : conception de support de prévention FRAD en milieu scolaire, mai 2010. [en ligne]. Disponible sur www.cirddra.org/img_dweb/dossier7_preventionfrad.html. (page consultée le 22 janvier 2013)
- (26) INPES [Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé], MILT, Dépendance et Drogues. Le livre d'information, 1ère édition, avril 2006, 69 p.
- (27) TSCHIRHART E. Transmission peptidergiques hormonales et neuronales. In : LANDRY Y., GIES J-P., Pharmacologie des cibles vers l'indication thérapeutique. Paris : Dunod, 2003, p 443-454.

- (28) FONTAA V. Le médecin et le toxicomane : guide pratique 2003. [en ligne]. Disponible sur [http:// books.google.fr/books?isbn=2853852466](http://books.google.fr/books?isbn=2853852466) (page consultée le 22 janvier 2013)
- (29) MOREL A. L'addiction aux opiacés : clinique et psychopathologie. In : REYNAUD M. Traité d'addictologie. Paris : Flammarion médecine et science, 2006, p. 547-554.
- (30) GIBIER L. La trajectoire de l'héroïnomane et ses conséquences. In : Prise en charge des usagers de drogues. Paris : Doin, 1999, p. 55-65.
- (31) LOWENSTEIN W., GOURARIER L., COPPEL A. et al. Les principaux produits utilisés (licites et illicites). In : La méthadone et les traitements de substitution. Paris : Doin, 1995, p. 15-21.
- (32) PILLON F., AUTHIER N. Addictologie à l'officine. Actualités pharmaceutiques, 2009, 488, p. 9-22.
- (33) INPES, MILT, Dépendance et Drogues, le livre d'information, 1ère édition, avril 2006, p.64-65.
- (34) BONTEMPS F., SCHENCKERY J. Le traitement de substitution aux opiacés. Le moniteur des pharmaciens, 2007, Cahier II, 2683, 16 p.
- (35) CRIPS [Centres Régionaux d'Information et de Prévention du Sida]. Réduction des risques : bilan et perspectives, décembre 2007. [en ligne]. Disponible sur : paca.lecrisp.net/spip.php?article115. (page consultée le 31 janvier 2013)
- (36) AURIACOMBE M., FATSEAS M. Thérapeutique de substitution en addictologie : concepts et principes généraux. In : REYNAUD M. Traité d'addictologie. Paris : Flammarion médecine et science, 2006, p. 222-228.
- (37) COSTES J-M. Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés. In : Site de l'observatoire français des drogues et des toxicomanies. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/publi/tend/tend65.html>. (Page consultée le 03 février 2013)
- (38) PUNGIER V. Commercialisation du premier générique du Subutex en mars 2006. Le moniteur des pharmacies, 2006, Cahier 1, 2617, p. 14.
- (39) BUXERAUD J. Traitement substitutif aux opiacés par la buprénorphine : le premier générique est disponible. Actualités pharmaceutiques, 2006, 457, p. 23-26.
- (40) toxicomanie : Reckitt Benckiser lance Suboxone. Agence de Presse Médical [APM], janvier 2012. [en ligne]. Disponible sur <http://www.rvh-synergie.org> (page consultée le 03 février 2013)
- (41) LOWENSTEIN W. SANCHEZ M. Addictions aux opiacés et traitements de substitution. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2003, 91 p. (Collection dialogue Ville-Hôpital)
- (42) Campagne MILT, Bourgogne, 2010. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr> (page consultée le 03 février 2013)
- (43) HAS [Haute Autorité de Santé]. Conférence de consensus 2004 : stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitutions, texte des

recommandation, Lyon,23/24 juin 2004. [en ligne]. Disponible sur <http://www.has-sante.fr> (page consultée le 03 février 2013)

(44) JULIEN C. Substitution aux opiacés, bilan positif mais perfectible. Moniteur des pharmacies, 2006, Cahier 1, 2642, p. 24-28.

(45) REISINGER M. Pourquoi tant d'injection de buprénorphine ? Le Courrier des addictions, janvier-février-mars 2007, 9, suppl. 1, p. 5-7.

(46) BELLO P-Y., CADET-TAIROU A. Les mésusages de la BHD. Tendances, 2004, 37, p.4-6.

(47) MOREL A. Traitements de substitution à la buprénorphine : l'expérience française. [en ligne]. Disponible sur: <http://www.hopital-marmottan.fr/spip/spip.php?article151> (page consultée le 12 février 2013)

(48) VEROUD M., Drogue : le marché noir des produits de substitution, Politique Santé, 1998, 3, p. 14-15.

(49) ESCOTS S. Usages non substitutifs de la buprénorphine haut dosage, en France. Tendances Récente Et Nouvelles Drogues, 2004, 37, p. 7-8.

(50) ESCOTS S., FAHET G. Usage non substitutifs de la buprénorphine haut dosage : investigations menées en France en 2002-2003. Paris : Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues, 2004, 117 p.

(51) AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'ÉVALUATION EN SANTÉ. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés: place des traitements de substitution. La Plaine-Saint-Denis, France : ANAES, 2005, 57 p.(Conférence de consensus)

(52) FONTAA V, BRONNER C. Persistance de la pratique d'injection chez des patients substitués par méthadone ou buprénorphine haut dosage. Annales Medecine Interne 2001, vol. 152, suppl.n°7, p. 2S59-2S69.

(53) BRUNELLE E, ROBINET S. Buprénorphine haut dosage. Evaluation d'une intervention éducative sur le temps de prise sublinguale. Alcoologie et Addictologie, 2004, vol. 26, n°1, p. 7-13.

(54) PEYRON M. Le psychanalyste à l'écoute du toxicomane, Paris : Dunod, 1981, 165 p.

(55) LOWENSTEIN W, GOURARIER L, COPPEL A, LEBEAU B, HEFEZ S : La méthadone et les traitements de substitution. Paris : Doin, 1995, 160 p.

(56) VARESCON I. La pratique de l'injection intraveineuse de drogue dans la trajectoire du toxicomane : revue de la littérature et réflexions. L'information Psychiatrique, 2003, vol. 79, p. 227-232.

(57) BUDD K. Buprenorphine, in bullingham RES, opiate development : new opiate and the future. Clinics in anaesthesiology 1983.1,1 p139-179

(58) MENDELSON J et al. Bioavailability of sublingual buprenorphine. J Clin Pharmacol 1997, vol .37 p.31-7.

- (59) NATH RP et al. Buprenorphine pharmacokinetics : relative bioavailability of sublingual tablet and liquid formations. J Clin Pharmacol 1999 ; 39:619-23#.
- (60) 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, 2002, 512p.
- (61) AFSSAPS [Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé]. Initiation du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure au opiacés par buprénorphine haut dosage. Octobre 2011.
[en ligne]. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Recommandations-Medicaments> (page consultée le 03 mars 2013)
- (62) Afssaps-Ananes. Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution aux opiacés. Recommandations professionnelles Juin 2004. [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Recommandations-Medicaments> (page consultée le 03 mars 2013)
- (63) GIBIER L. Prise en charge des usagers de drogues. Rueil-Malmaison : Doin, 1999 : XV-341 p (Collection Conduites)
- (64) WIEVORKA S. Quand et comment peut on arrêter son traitement de substitution des opiacés ? Alcoologie Addictologie, 2004, 26, 4suppl., p. 182S-189S
- (65) HAS [Haute Autorité de Santé]. Avis de la commission, de transparence après demande des laboratoires Schering Plough, SUBOXONE 2 mg / 0,5 mg, comprimés sublinguaux B/7 (CIP 377 613-2) et B/28 (CIP 377 614-9), SUBOXONE 8 mg / 2 mg, comprimés sublinguaux B/7 (CIP 377 615-5) et B/28 (CIP 377 616-1), 16 Avril 2008. [en ligne] disponible sur <http://www.has-sante.fr>. (page consultée le 23 mars 2013)
- (66) VALLEUR M. Les addictions sans drogues et les conduites ordaliques. L'information psychiatrique 2005, vol. 81, p423- 438.
- (67) REYNAUD M. Traité d'Addictologie. Paris édition Flammarion médecine-science, 2006, p. 617- 618.
- (68) GIBIER L. Prise en charge des usagers de drogues, Paris : Doin 1999, 89 p. (collection conduites)
- (69) Buprénorphine + naloxone (suboxone®) : Dépendance aux opiacés : pas de preuve d'un moindre risque d'auto-injections. Prescrire n°204, Juin 2007, p.405-408.
- (70) POLOMENI P. Suboxone® : l'éclairage des expériences à l'étranger, SWAPS. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.piste.fr> (page consultée le 26 avril 2013)
- (71) BACHELLIER J. Place de Suboxone® dans un Centre de Soin d'Accompagnement et de Prévention [CSAPA] en Indre et Loire, Le flyer n°49, décembre 2012, p25.

- (72) SOUSA A. Suboxone® ne remplacera pas Subutex® SWAPS. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.piste.fr> (page consultée le 26 avril 2013)
- (73) BONTEMPS F., SCHENCKERY J. Le traitement de substitution aux opiacés. Le moniteur des pharmaciens, 2007, Cahier II, 2683, 16 p.
- (74) LAMARCHE J. L'accueil du toxicomane à l'officine. Paris : Masson, 2002, 143 p. (Le quotidien du pharmacien)
- (75) SCHALCKENS-FUKS M. Les soignants et les toxicomanes. Paris : Dunod, 1997, 194 p.
- (76) GUERRA G., BORELLA F., ZAIMOVIC A et Al. Buprenorphine versus methadone for opioide dependance : predictor variabls for treatment outcome. Drug Alcohol depend 2004, vol. 75, n°1, p. 37-45.
- (77) RIGAUD A. Le DSM-V : nouveau concept, nouvelle clinique Paris mars 2013. [en ligne]. Disponible sur <http://www.sfalcoologie.asso.fr> (page consultée le 21 juillet 2013)
- (78) Prevalence and correlates of intravenous methadone sirup administration in Adelaide, Australia, Addiction 2003.
- (79) COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE : Compte rendu janvier 2010. [en ligne]. Disponible sur <http://www.ansm.sante.fr> (page consultée le 3 février 2013)
- (80) RECKITT BENKISER PHARMACEUTICALS Suboxone® réussir l'induction, Février 2012.
- (81) OFDT, septième rapport national du dispositif TREND [Tendances Récentes et Nouvelles Drogues] Tendance n°52, décembre 2006. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ofdt.fr> (page consultée le 12 février 2013).
- (82) COMER SD., SULLIVAN MA., VOSBURG SK., MANUBAY J., AMASS L., COOPER ZD., et Al. Abuse liability of intravenous buprenorphine/naloxone and buprenorphine alone in buprenorphine-maintained intravenous heroin abusers. Addiction. 2010, vol. 105, n°4, p. 707-709.
- (83) CADURESO. Addiction aux opiacés : résultats de l'étude RIME. Octobre 2013. [en ligne]. Disponible sur <http://tools.cadureso.com/actualite/actualite-sante/4420-addiction-aux-opiaces-resultats-de-letude-rime>. (page consultée le 1 Décembre 2013)

Table des matières

Glossaire	12
Introduction	12
1. Addiction aux opiacés : généralités et spécificités	14
1.1. Généralités.....	14
1.1.1. Quelques chiffres	14
1.1.2. Définition	18
1.1.2.1. Définition selon Goodman	18
1.1.2.2. Intérêt du concept des conduites addictives	19
1.1.2.3. Les comportements d'utilisation.....	20
1.1.2.4. Les facteurs de risques impliqués dans la conduite addictive	26
1.1.3. Neurobiologie	28
1.1.3.1. Le système de récompense	28
1.1.3.2. La dopamine	28
1.1.3.3. Action des substances psychoactives sur le cerveau.....	31
Dérèglement du système de récompense	31
1.1.4. Cercle de Prochaska et Diclemente.....	32
1.2. Spécificités de la dépendance aux opiacés	35
1.2.1. Les opiacés et opioïdes	35
1.2.1.1. Généralités.....	35
1.2.1.2. Quelques opiacés utilisés	36
1.2.2. Le mécanisme.....	39
1.2.2.1. Le système opioïdes	39
1.2.2.2. Mécanisme d'action des opiacés	40
1.2.3. Le parcours du consommateur	40
1.2.4. Autres effets physiologiques des opiacés.....	42
1.2.5. Complications liés à la prise d'opiacés	43
2. Les traitements de substitution aux opiacés: TSO	46
2.1. Historique de la substitution en France.....	46
2.1.1. Enjeux de la réduction des risques	46
2.1.2. Les molécules utilisées pour la substitution en France.....	47
2.2. Les Traitements de Substitution aux Opiacés	48
2.2.1. Définition	48
2.2.2. Objectifs	49
2.2.3. Bilan	49
2.2.3.1. Impact positif sur la santé publique.....	49

2.2.3.2. Détournement du Subutex®	53
2.2.3.3. Cas particulier du détournement de Subutex® par injection.....	57
2.3. La Buprénorphine Haut Dosage	62
2.3.1. Présentation	62
2.3.2. Législation	63
2.3.3. Pharmacologie	63
2.3.4. Principaux effets indésirables, contre-indications, et interactions	64
2.3.5. En pratique.....	65
3. Un nouveau médicament : la Suboxone®	70
3.1. Présentation.....	70
3.1.1. La Suboxone®	70
3.1.2. Comparaison versus Subutex®.....	72
3.2. Les études	78
3.2.1. Dans le monde	78
3.2.2. En France	86
3.2.3. Discussion.....	89
3.3. Suboxone® et officine	92
3.3.1. L'accueil du patient sous Suboxone®	92
3.3.2. Bonnes connaissances des règles de prescriptions et respect des délivrances .	93
3.3.3. Conseils associés à la délivrance	93
Conclusion	94
Annexes	99
Bibliographie-Webographie	110
Table des matières	119
Table des illustrations.....	121
Table des tableaux	122
Serment de Galien	123

Table des illustrations

Figure 1: Estimation du nombre d'expérimentateurs et d'usagers dans l'année de substances psychoactives parmi les 18-64 ans, en France métropolitaine, 2010 (en %).	14
Figure 2: Évolution de la pureté moyenne des saisies analysées en héroïne en base, de 2000 à 2011 (en %)	15
Figure 3: Évolution des saisies d'héroïne entre 1990 et 2011.	16
Figure 4: Pourcentage de personne jugeant que la consommation de tabac, d'alcool, de cannabis, d'héroïne et de cocaïne est dangereuse pour la santé dès l'expérimentation.	17
Figure 5: Pyramide de Skinner	26
Figure 6: Anatomie dopaminergique cérébrale.....	29
Figure 7: Activité des neurones dopaminergiques.....	30
Figure 8: Le modèle de changement de Prochaska et Diclemente	32
Figure 9: Papaver somniferum L	36
Figure 10: Structure chimique de la diacétylmorphine.....	37
Figure 11: Évolution du taux de prévalence de l'injection (vie) selon différentes sources (d'après OFDT et INVS pour coquelicot).	50
Figure 12: Nombre de cas de sida par année de diagnostic chez les usagers de drogues injectables - France, 1990-2009.	51
Figure 13: Surdose mortelle par usage de stupéfiants et médicaments opiacés en France, de 1985 à 2010.	52
Figure 14: Structure de la Buprénorphine Haut Dosage.....	62
Figure 15 : Comprimés de Suboxone® 8mg/2mg.....	71
Figure 16 : Structure chimique de la Naloxone®	72
Figure 17 : Adaptation posologique de la Suboxone®	76

Table des tableaux

Tableau 1: Critères du trouble addictif, d'après Goodman (1990).	18
Tableau 2: Abus d'une substance (d'après DSM-IV-IR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4 ^e éd. Trad. Paris, Masson, 1996).....	21
Tableau 3: Les critères de dépendance selon DSM-IVTR.	23
Tableau 4: Interaction entre le produit, l'individu et son environnement.....	27
Tableau 5: Evolution de la prévalence des pratiques de l'injection par produit consommé au cours du dernier mois parmi les usagers de première ligne entre 2003 et 2006.....	55
Tableau 6 : Mise en place d'un traitement de substitution par BHD.....	65
Tableau 7 : Phase de stabilisation d'un traitement de substitution par BHD.	66
Tableau 8 : Pourcentage de prélèvement urinaires négatifs aux opiacés à quatre semaines.	80
Tableau 9 : Résultat des scores évaluant le besoin en opiacés des sujets avant et après l'étude.	80
Tableau 10 : Résultat de l'étude Kakko après 6 mois de traitement.	84

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 mes 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.

Aurélie AUDINET

Suboxone[®] : Une nouvelle alternative dans la prise en charge des patients dépendants aux opiacés.

Résumé de la thèse:

La dépendance aux opiacés est une maladie complexe dont le traitement nécessite une prise en charge médicale, sociale et psychologique. En France, la Buprénorphine Haut Dosage et la Méthadone[®] sont les deux molécules utilisées pour le traitement de substitution aux opiacés. Depuis le début de l'année 2012, une nouvelle spécialité associant la Buprenorphine Haut Dosage et la naloxone, la Suboxone[®], est disponible en France dans cette indication. La Suboxone[®] trouve sa place en tant qu'alternative thérapeutique aux traitements de substitution aux opiacés. Elle a aussi pour objectif de diminuer les risques d'injection de Buprénorphine Haut Dosage par voie intraveineuse et donc son mésusage.

Le pharmacien, véritable acteur de santé publique, a un rôle à jouer dans la délivrance de ces médicaments de substitution. Il doit participer à l'éducation thérapeutique du patient afin d'optimiser sa prise en charge globale et la réussite du traitement de la dépendance aux opiacés.

Mots-clés : Addiction, Opiacés, traitement de substitution aux opiacés, Détournement du Subutex[®], Diminution du risque d'injection du Subutex[®], Suboxone[®], Pharmaciens d'officine.

SUBOXONE : a new alternative in the treatment of opiate-dependent patients

Abstract :

The opiate addiction represents a complex disease which requires a medical, social and psychological management. In France, Buprenorphine and Methadone can be used as opiate substitution therapy. Since the beginning of 2012, a new drug, Suboxone, which combines buprenorphine and naloxone is also available for such purpose. Suboxone represents a therapeutic alternative to opiate substitution treatments. It has also the advantage of decreasing the risk with needle injection of IV buprenorphine and therefore its misuse. The pharmacist who is a true public health actor has a role to play in the delivery of those substitutive agents. He must foster the therapeutic patient education in order to improve the global care of patients and subsequently, the success of the opiate dependence treatment.

Keywords : Addiction , Opiates , Opiate substitutive treatment , Misuse of Subutex , Decreasing of needle injection of Subutex , Suboxone , Pharmacists.
