



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2020

THESE n° 26

T H E S E

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le **14 mai 2020** par

Mme DUVERT Manon

Née le 4 avril 1995

A Rillieux-la-Pape

**PRESCRIPTION DE BENZODIAZEPINES CHEZ LES PATIENTS SOUS TRAITEMENT
DE SUBSTITUTION AUX OPIACES A LA MAISON D'ARRET DE LYON-CORBAS :
LES DOSES PRESCRITES CHEZ LES PATIENTS SOUS BUPRENORPHINE SONT
ELLES COMPARABLES A CELLES DES PATIENTS SOUS METHADONE ?**

JURY

M. ZIMMER Luc, Professeur des universités - Praticien Hospitalier
Mme CABELGUENNE Delphine, Praticien Hospitalier – Docteur en pharmacie
Mme PICARD Camille, Pharmacien Assistant Spécialiste – Docteur en pharmacie
M. MEUNIER Frédéric, Praticien Hospitalier – Psychiatre

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'université M. Frédéric FLEURY
- Présidence du Conseil Académique M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Didier REVEL
- Vice-Président de la Commission Recherche M. Fabrice VALLEE
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire M. Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : Gilles RODE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et biologiques Directeur : Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DEMARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des VANPOULLE Directeur : M. Yannick
- Activités Physiques et Sportives (STAPS)
- Polytech Lyon Directeur : M. Emmanuel PERRIN
- I.U.T LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE
- Observatoire des Sciences de l'Univers Directrice : Mme Isabelle DANIEL

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE
GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TEREUX (Pr)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE-COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

- **BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (Pr)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (Pr)
Madame Sarah PERIE-FREY (ATER)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAQUI MOUMJID (MCU-HDR)
Madame Carole SIANI (MCU-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

- **INGENIERIE APLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
Madame Delphine HOEGY (AHU)

- **QUALITOLOGIE- MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU- enseignant contractuel temps partiel)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU- enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES- STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU-HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Florence RANÇON (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)
Monsieur Florian VAUTRIN (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
- **PHYSIOLOGIE**
Monsieur Christian BARRES (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**
 - Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
 - Monsieur Michel TOD (PU-PH)
 - Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
 - Monsieur Roger BESANCON (MCU)
 - Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
 - Madame Evelyne CHANUT (MCU)
 - Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
 - Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**
 - Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**
 - Monsieur Olivier CATALA (Pr- enseignant contractuel temps partiel)
 - Madame Anne INIGO PILLET (MCU- enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
 - Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
 - Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
 - Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
 - Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
 - Madame Brigitte DURAND (MCU-PH)
 - Madame Sarah HUET (MCU-PH)
 - Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INSUTRIELLES**
 - Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
 - Madame Florence MORFIN (PU-PH)
 - Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (Pr)
 - Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
 - Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
 - Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
 - Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
 - Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
 - Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
 - Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
 - Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)
 - Madame Camille LOURS (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE-BIOLOGIE MOLECULAIRE- BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU-PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)
Monsieur Alexandre JANIN (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU - enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU - enseignant contractuel temps partiel)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-Ph : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury qui ont accepté de juger mon travail.

Pr. Luc Zimmer, merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Merci d'avoir pris le temps de participer à ce jury.

Dr Frédéric Meunier, merci d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse.

Dr Delphine Cabelguenne, merci pour toute l'aide apportée tout au long de cette thèse. Merci pour vos conseils, votre disponibilité et votre réactivité. Je vous remercie de m'avoir permis de faire mon stage 5AHU avec vous et toute l'équipe de la Maison d'arrêt de Lyon-Corbas. Ce stage fut très intéressant et enrichissant.

Dr Camille Picard, merci pour tous les conseils apportés et pour ta disponibilité. Merci pour ces 6 mois de stage où j'ai beaucoup appris à tes côtés.

Merci à Christine, Marion, Auréline, pour votre accueil et votre aide au sein de la pharmacie et pour tous ces moments passés en votre compagnie.

Merci à mes parents d'avoir toujours été là pour moi et de continuer à l'être chaque jour. Merci tout particulièrement à ma mère pour m'avoir motivée et soutenue tout au long de mes études.

Merci à Papi et Mamie sans qui je ne serais pas là où j'en suis aujourd'hui. Merci pour tout. Depuis le temps, on va enfin pouvoir l'arroser cette thèse de fin d'étude.

Merci à Lisa, ma sœur, avec qui j'ai tout partagé depuis mon plus jeune âge.

Merci à mon copain et sa famille de m'avoir soutenue et encouragée tout au long de ma thèse et merci de me soutenir toujours. Merci pour tous ces moments passés ensemble.

Merci à mes amies : Charlotte, Cindy, Marion et Sabrina. Merci d'avoir toujours été là depuis tant d'années ! A toi maintenant Mar pour la prochaine Thèse !

Merci à Gigi, merci de me soutenir depuis notre plus tendre enfance.

Merci à mes copines de Shanghai : Mathilde, Agathe et Lisa sans qui mon semestre à Shanghai n'aurait pas été le même. Merci pour tous ces souvenirs.

Merci à mes copines de pharma : Marine, Sybille et Manon. Merci pour votre aide et votre soutien durant toutes ces années. C'est à votre tour aussi de passer votre thèse maintenant ! Sans oublier un gros bisou à Albane le premier bébé pharma.

Merci à mes copines de Castres : Jessica, Justine, Clémence, Inès et Andréa, mes meilleures rencontres de 2019 sans qui la vie à Castres aurait été vraiment différente. Merci pour tous ces moments et ces souvenirs.

Table des matières

Introduction	14
Partie 1 : Revue bibliographique	16
1. Opiacés et leur usage	16
1.1 Les opiacés	16
1.2 Héroïnes et usagers de drogues.....	16
1.3 Relation Structure-Activité et mode d'action des opiacés	18
1.4 Les médicaments opiacés	21
1.4.1 Les antalgiques opioïdes	21
1.4.2 Traitement substitutif aux opiacés : place dans la prise en charge des usagers d'opiacés	24
1.5 Le mésusage des opiacés	30
1.5.1 Définition de la dépendance.....	30
1.5.2 Crise des opioïdes.....	33
1.5.3 Mésusage des TSO	34
1.6 Usage des opiacés en prison et prise en charge sanitaire.....	36
1.7 Prise en charge des usagers d'opiacés en milieu libre (CSAPA, médecine de ville).....	37
1.7.1 Historique	37
1.7.2 Modalités et structures de prise en charge	38
1.7.3 Étapes de la prise en charge (30)	40
2 Les traitements de substitution aux opiacés : éléments pharmacologiques et réglementaires	42
2.1 La Méthadone	42
2.1.1 Historique	42
2.1.2 Posologie	43
2.1.3 Prise en charge de la douleur	46
2.1.4 Contre-indications	47
2.1.5 Pharmacologie (61)	48
2.1.6 Mécanisme d'action	49
2.1.7 Données pharmacocinétiques.....	49
2.1.8 Effets indésirables	51
2.1.9 Interactions médicamenteuses.....	51
2.2 La Buprénorphine Haut Dosage (BHD)	52
2.2.1 Historique	52
2.2.2 Posologie	53
2.2.3 Prise en charge de la douleur	56
2.2.4 Contre-indications	57
2.2.5 Pharmacologie	57
2.2.6 Mécanisme d'action	58
2.2.7 Données pharmacocinétiques.....	58
2.2.8 Effets indésirables	60
2.2.9 Interactions médicamenteuses.....	60
2.2.10 Mésusages	61
2.3 Synthèse.....	62
3 Les médicaments coprescrits avec les TSO	65
3.1 Les benzodiazépines (BZD)	65
3.1.1 Pharmaco-épidémiologie.....	65
3.1.2 Mécanisme d'action	66
3.1.3 Données pharmacocinétiques.....	66
3.1.4 Indications	68
3.1.5 Posologie	70
3.1.6 Contre-indications	71
3.1.7 Effets indésirables	71
3.1.8 Interactions médicamenteuses.....	72
3.1.9 Tolérance, dépendance et syndrome de sevrage.....	72
3.1.10 Benzodiazépines et TSO (5).....	75

3.2	Autres médicaments	76
3.2.1	Hydroxyzine (Atarax®)	76
3.2.2	Neuroleptiques sédatifs (Cyamémazine/Lévomépromazine/Alimémazine)	76
3.2.3	Antidépresseurs sédatifs (Mirtazapine/Miansérine)	77
Partie 2 : Patients et méthodes		79
1.	Contexte de l'étude.....	79
1.1	Population carcérale en France.....	79
1.2	Consommation de TSO en détention.....	79
1.3	Consommation de benzodiazépines en détention	83
1.4	La maison d'arrêt de Lyon-Corbas	85
1.5	Prise en charge des patients dépendants aux opiacés à la Maison d'arrêt de Lyon-Corbas.....	85
1.5.1	Organisation des soins.....	85
1.5.2	Organisation de la prise en charge médicamenteuse	86
1.5.3	Organisation de la prise en charge médicamenteuse des patients sous TSO	89
2.	Patients	91
2.1	Critères d'inclusion.....	91
2.2	Critères d'exclusion.....	91
3.	Méthodes	91
3.1	Objectif.....	91
3.2	Choix des périodes d'étude.....	92
3.3	Recueil de données	92
3.4	Variables analysées.....	92
3.5	Traitement et analyse des données	93
3.5.1	Stratification en sous-groupes	93
3.5.2	Traitement des données.....	94
Partie 3 : Résultats.....		95
1.	Caractéristiques de la cohorte étudiée.....	95
2.	Comparaison des doses prescrites de benzodiazépines chez les patients sous TSO ...	100
Partie 4 : Discussion.....		103
1.	Description de la cohorte étudiée dans l'étude	103
2.	Données de prescription de la cohorte étudiée	104
3.	Comparaison des doses prescrites	106
4.	Limites de l'étude	110
5.	Conclusions et perspectives	111
Références bibliographiques		114
Annexe		124

Liste des tableaux

Tableau 1 : Actions pharmacologiques des opiacés par type de récepteur (19)	20
Tableau 2 : Les différents paliers et les différentes voies d'administration des antalgiques : spécialités disponibles en France (21)	22
Tableau 3 : L'ensemble des médicaments et autre substances psychoactives à base d'opium en France (20)	28
Tableau 4 : Effets indésirables de la méthadone (61)	51
Tableau 5 : Caractéristiques pharmacocinétiques de la Buprénorphine Haut Dosage (77) ...	59
Tableau 6 : Tableau comparatif des caractéristiques de la méthadone et de la BHD (27)	62
Tableau 7 : Les benzodiazépines et apparentées actuellement commercialisées en France (91)	69
Tableau 8 : Les équivalences diazépam des différentes BZD d'après J.Jonker (5)	74
Tableau 9 : Les enquêtes déclaratives significatives sur les consommations de drogues avant l'entrée en prison (113)	81
Tableau 10 : Les bonnes pratiques de prise en charge à la MA de Lyon Corbas établies lors des réunions de concertation médico-pharmaceutiques d'après C. Clavel (86)	90
Tableau 11 : Effectifs sous TSO à la MA de Lyon Corbas en 2015 et 2016	95
Tableau 12 : Effectifs sous TSO et BZD à la MA de Lyon Corbas en 2015 et 2016	95
Tableau 13 : Moyennes d'âge des patients sous TSO à la MA de Lyon Corbas en 2015 et 2016	96
Tableau 14 : Effectifs Hommes/Femmes des patients sous TSO en 2015 et 2016 à la MA de Lyon Corbas	96
Tableau 15 : Effectifs de patients en fonction de la dose prescrite de TSO en 2015 et 2016 ...	97
Tableau 16 : Effectifs de patients en fonction du type de BZD et du type de TSO	98
Tableau 17 : Doses de BZD en ED chez les patients sous TSO à la MA de Lyon Corbas en 2015 et 2016	98
Tableau 18 : Effectifs de patients en fonction du type de TSO et d'une éventuelle coprescription médicamenteuse en 2015 et 2016	99
Tableau 19 : Comparaison des doses de BZD chez des patients sous méthadone ou sous buprénorphine	100
Tableau 20 : Les différents résultats de l'étude	101

Liste des figures

Figure 1 : Chronologie du syndrome de sevrage à l'héroïne (14)	18
Figure 2 : Structure chimique de la morphine (16)	19
Figure 3 : Évolution de la consommation des antalgiques en France entre 2006 et 2017 (7) .	23
Figure 4 : Évolution du nombre de patients sous TSO pour 1000 habitants de 15 à 64 ans selon les pays frontaliers de la France (24)	28
Figure 5 : Structure tridimensionnelle de la méthadone (61)	48
Figure 6 : Structure de la Buprénorphine Haut Dosage (75)	57
Figure 7 : Les principales transformations métaboliques des benzodiazépines (86)	67
Figure 8 : Évolution de la part de personnes détenues ayant une prescription de TSO (24) ..	82
Figure 9 : Évolution de la répartition entre BHD et méthadone en % des TSO prescrits en prison (24)	83
Figure 10 : Effectifs de patients sous TSO en fonction de leur sexe	97

Liste des abréviations

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

AINS Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

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

BHD Buprénorphine Haut Dosage

BP Bonnes pratiques

BZD Benzodiazépines

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

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

CSST Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes (CSAPA actuellement)

DOP Dépendance aux Opioïdes de Prescription

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

DREES Direction de la Recherche des Études de l'évaluation et des Statistiques

DSM Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders

DTA Décès Toxiques par Antalgique

ED Équivalent Diazépam

EPP Évaluation des Pratiques Professionnelles

GABA Gamma Amino Butyric Acide

HAS Haute Autorité de Santé

IDE Infirmier(e) Diplômé(e) d'État

IMAO Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase

IP Intervention Pharmaceutique

IV Intraveineux

MA Maison d'Arrêt

MOP Mésusage aux Opioides de Prescription

MP Médico Pharmaceutique

OFDT Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS Organisation Mondiale de la Santé

OSIAP Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible

PPH Préparateurs en Pharmacie Hospitalière

PUI Pharmacie à Usage Intérieur

SMPR Service Médico-Psychologique Régional

SMR Service Médical Rendu

SNC Système Nerveux Central

TSO Traitement de Substitution aux Opiacés

UCSA Unité de Consultation et de Soins Ambulatoires

UDVI Usagers de Drogues par Voie Intraveineuse

UHSA Unité Hospitalière Spécialement Aménagée

UHSI Unité Hospitalière Sécurisée Interrégionale

UE Union Européenne

VHC Virus de l'Hépatite C

VIH Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

La prise en charge des patients sous traitement de substitution aux opiacés (TSO) est à la fois une prise en charge médicale, psychologique et sociale des personnes dépendantes aux opiacés (héroïne, morphine, codéine). En France, il existe deux médicaments principaux dont l'indication de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est « traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés » : la méthadone et la buprénorphine haut dosage (BHD). En 2017, 162 500 personnes ont bénéficié d'un remboursement par l'Assurance Maladie de leur TSO délivré en ville. Par ailleurs, le nombre de personnes détenues ayant bénéficié d'un traitement de substitution aux opiacés en 2017 s'élève à 13 700, soit 8% des personnes ayant séjourné en établissement pénitentiaire. (1)

La consommation de benzodiazépines (BZD) en France constitue un problème de santé publique en monothérapie mais aussi chez les patients sous opiacés et donc sous TSO. Les benzodiazépines sont des médicaments psychotropes utilisées principalement dans le traitement des troubles anxieux ou des troubles du sommeil. Elles font l'objet d'une large prescription en France. En 2015, 117 millions de boîtes ont été vendues. (2) Les patients sous TSO, peuvent bénéficier d'une prescription de BZD du fait de leur anxiété due notamment au milieu fermé ou bien du fait de leurs troubles du sommeil. Les BZD représentent un risque important de dépendance particulièrement en milieu carcéral du fait du nombre d'usagers de drogues. La prescription de BZD est également le traitement d'entretien de la pharmacodépendance des patients ayant des consommations de substances psychoactives y compris des TSO que les patients soient en milieu libre ou fermé.

A la Maison d'arrêt (MA) de Lyon Corbas, les BZD et/ou les TSO sont également prescrits aux patients ayant un désordre mental. L'étude de Marie-Cécile Lerat en 2010, nous montre que la collaboration entre psychiatres et pharmaciens a eu un impact positif et a permis d'optimiser la prescription des BZD. (3) En milieu carcéral, la réduction des doses de BZD est l'opportunité de limiter la dépendance des patients et de prévenir les mésusages et le trafic de ces médicaments en détention. (4) Une plus récente étude nous montre une réduction des doses de BZD chez les patients incarcérés grâce à 15 ans de collaboration entre les psychiatres et les pharmaciens à la MA de Lyon Corbas. Cela a permis une réduction des doses de BZD prescrites et a contribué à réduire le risque des problèmes liés à la

consommation de BZD. (5) Cependant, dans ces études seules les doses de BZD étaient comparées mais il n'a pas été possible de comparer les doses coprescrites de TSO. (3) (4)

La prescription de traitement de substitution en association à des BZD est assez fréquente. En 2016, à la maison d'arrêt de Lyon Corbas environ 80% des patients sous TSO prennent des BZD en association. L'association de méthadone ou de buprénorphine avec une BZD est à haut risque notamment en cas de prescription à fortes doses. Il existe des risques élevés de dépression du système respiratoire et du système nerveux central pouvant aboutir au décès de l'utilisateur.

A la MA de Lyon Corbas à l'identique des soins primaires ou hospitaliers, le pharmacien est chargé au travers de l'analyse d'ordonnances, de vérifier la pertinence des prescriptions et réalise des interventions pharmaceutiques si un problème est détecté. Les interventions pharmaceutiques (IP) sont des « actions initiées par un pharmacien qui induisent directement une modification de la prise en charge du patient ». (6)

L'objectif de cette étude effectuée au sein de la population de la MA de Lyon-Corbas est de déterminer si les patients bénéficiant de méthadone ont une dose prescrite de BZD différente de celles des patients sous BHD.

Dans une première partie, une revue de la littérature sur l'usage des opiacés, les TSO, la prise en charge de patients dépendants aux opiacés ainsi que les classes de médicaments coprescrits sera présentée.

Ensuite, le contexte de l'étude et la méthode utilisée seront expliqués.

Enfin, les résultats seront présentés puis discutés en troisième et quatrième partie, pour permettre ainsi une conclusion à ce travail.

Partie 1 : Revue bibliographique

Dans cette première partie, seront abordés tout d'abord, les opiacés et leur usage en France, à l'international, en milieu libre et fermé ensuite plus précisément les éléments de pharmacologie des TSO. Enfin, nous aborderons les médicaments fréquemment prescrits en association aux TSO dont les benzodiazépines.

1. Opiacés et leur usage

1.1 Les opiacés

Les opiacés sont des médicaments dérivés de l'opium provenant de la culture du pavot. La morphine est le produit de référence. Les opiacés sont des analgésiques utilisés dans le traitement symptomatique de la douleur. De nos jours, en France, les chiffres de ventes d'après les données de remboursement de l'Assurance Maladie ne cessent d'augmenter. Près de 10 millions de Français ont eu une prescription d'opiacés en 2015. (7) Tous les opiacés possèdent un fort potentiel de dépendance physique qui entraîne un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal avec symptômes et une forte dépendance psychique. (8)

1.2 Héroïnes et usagers de drogues

Parmi les opiacés, il existe des substances illicites comme l'héroïne. C'est l'opiacé le plus recherché par les usagers de drogues car son effet est très rapide et beaucoup plus puissant que celui de la morphine. L'héroïne étant plus liposoluble que la morphine, elle traverse la barrière hémato-encéphalique et agit plus rapidement. L'augmentation des concentrations de l'héroïne dans le tissu nerveux expliquerait l'effet plus intense et plus agréable de l'héroïne par rapport à celui de la morphine.(9) L'héroïne est une drogue très addictive et la dépendance physique arrive rapidement.

L'héroïne diffère de la morphine par sa courte durée d'action et sa forte intensité. Elle est recherchée par les usagers de drogues pour les effets qu'elle procure. Trois phases sont décrites :

- « Flash » : sensation de puissance, euphorie, bien être
- « Planer » : repli sur soi, relaxation, détente
- « Descente » : retour à la réalité, dépression

Son utilisation à forte dose provoque un myosis, une hypothermie, des sueurs, nausées, vomissements, une hypotension et un risque de coma par surdose après une dépression respiratoire et un collapsus cardiovasculaire.

D'après le Baromètre Santé, il y a eu en 2017 en France environ 500 000 expérimentateurs d'héroïne. 1,3% des adultes et 0,7% des jeunes de 17 ans ont expérimenté l'héroïne. On observe, en général, que le niveau d'expérimentation est en hausse par rapport aux années 2000 (0,7% en 2000 et 0,8% en 2005). (10) Il existe une diversification des consommations chez les usagers de drogues. En 2010, plus de 70% des patients accueillis dans les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques (CAARUD) ont consommé au moins un opiacé dans le mois. (11)

Les usagers diversifient également les substances psychoactives alors qu'avant l'héroïne était la substance la plus fréquemment consommée. Actuellement, les usagers consomment majoritairement de la BHD, du cannabis et de l'alcool. La BHD est très souvent utilisée pour éviter un syndrome de sevrage chez les usagers jeunes, précaires et les plus pauvres et isolés. Cette substance a une forte accessibilité et son coût est faible sur le marché illicite. L'usage de la méthadone est moins fréquent même si cette substance est de plus en plus accessible sur le marché illicite. (7) Cependant, la BHD reste plus fréquemment détournée par les usagers. Il est plus facile de « sniffer » ou de s'injecter la BHD par rapport au sirop de méthadone, les effets indésirables au niveau cutané sont moindres. On observe une forte augmentation des saisies de BHD ce qui reflète l'augmentation de l'offre en France notamment en Auvergne Rhône Alpes avec des réseaux criminels albanais. Le prix est de 35-40€ le gramme. (10)

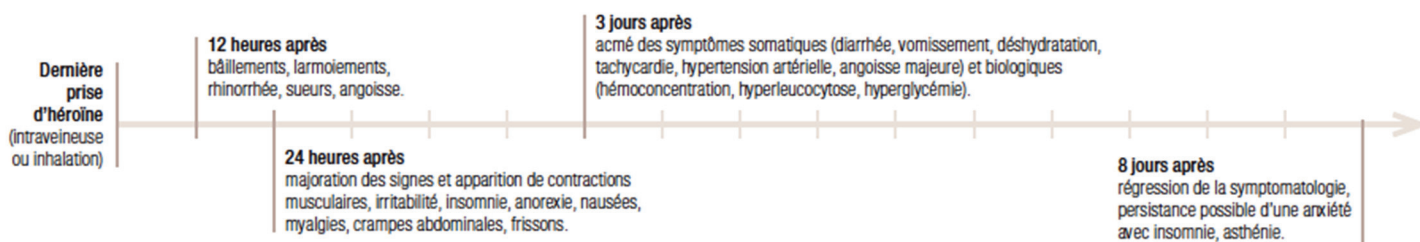
Dans la rue, l'héroïne peut être sniffée, fumée ou injectée. Il y a des risques de propagation du VIH ou des hépatites B et C du fait du partage des seringues ou des pailles. Des infections cutanées, des veines éclatées, des infections bactériennes et des surdosages sont également observés.

Le marché des opioïdes s'est élargi et diversifié avec l'héroïne et les médicaments sur ordonnance détournés du marché légal. De plus, la production d'opium est en hausse, en 2016 elle a augmenté d'un tiers par rapport à 2015 à cause de la hausse des rendements des cultures de pavot en Afghanistan. Actuellement, il existe une évolution des modèles

commerciaux et une diversification du marché illicite pour le trafic de stupéfiants dans le monde.

Selon le rapport mondial sur les drogues, publié par l'office des Nations Unies contre la drogue et le crime (12), en 2015 près de 250 millions de personnes consommaient des stupéfiants dans le monde. Parmi eux, 29,5 millions de personnes (0,6% de la population adulte mondiale) ont eu des problèmes de consommation et souffraient de troubles y compris de dépendance. En effet, la dépendance aux opiacés est caractérisée par un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal de la prise du produit qui est particulièrement intense et difficile à supporter. Parmi les symptômes d'un syndrome de sevrage, on retrouve des myalgies, des douleurs osseuses, des arthralgies, des nausées, des vomissements, des frissons, sueurs, tremblements, mydriase, insomnie et angoisse. Il est extrêmement difficile d'arrêter seul et brutalement l'héroïne. (13) (14)

Figure 1 : Chronologie du syndrome de sevrage à l'héroïne (14)

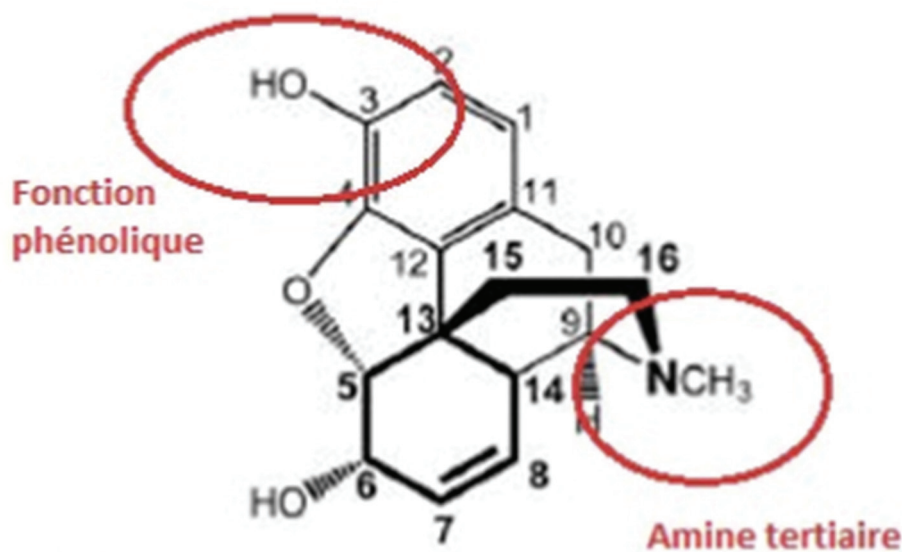


1.3 Relation Structure-Activité et mode d'action des opiacés

De la graine de pavot, l'opium est extrait et à partir de l'opium on synthétise des dérivés : les opiacés. De nombreux principes actifs ont été synthétisés et ressemblent à la morphine. On les regroupe sous le nom d'opiacés ou opioïdes. La morphine est en fait le métabolite actif de l'héroïne, la codéine, la pholcodine, la codéthyline. (14) Elle est connue et utilisée depuis des millénaires. Elle fait partie de la famille des alcaloïdes. Les alcaloïdes sont des molécules à structure complexe, azotées, basiques et presque toujours hétérocycliques (présence d'un azote dans le cycle).

La morphine est composée d'une fonction phénolique libre qui donne la possibilité de liaisons hydrogènes avec le OH ou de liaison de Van der Waals avec le cycle aromatique. Le noyau aromatique et l'hydroxyle sont indispensables à l'activité analgésique de la morphine. Ils sont retrouvés dans la plupart des structures des dérivés morphiniques. L'amine tertiaire est chargée positivement au pH physiologique, ce qui permet la formation de liaisons ioniques et est aussi indispensable à l'activité analgésique de la morphine. C'est une molécule chirale dont seul l'énantiomère naturel, lévogyre, a une action antalgique.

Figure 2 : Structure chimique de la morphine (16)



Les opiacés miment les effets des opioïdes endogènes : les enképhalines, les endorphines, les dynorphines. Il existe plusieurs récepteurs aux opiacés : les récepteurs mu, kappa, delta. Chaque opioïde présente un profil d'affinité spécifique à ces récepteurs. (15) Un opioïde peut interagir avec les 3 types de récepteurs de manière différente, c'est pour cela qu'il peut exister des différences d'effets entre les opioïdes disponibles : (16)

- Agoniste complet : stimule les 3 sous-types de récepteurs (la liaison aux récepteurs assure un effet maximum à 100%) l'effet antalgique augmente en proportion de la dose, avec pour seule limite l'occupation de tous les récepteurs : majorité des opioïdes y compris : Morphine, Méthadone, Héroïne

- Agoniste-Antagoniste : agoniste pour un seul sous type de récepteur et antagoniste pour un autre, l'occupation de tous les récepteurs induit un effet réel mais moins important que celui des agonistes complets : Buprénorphine
- Antagoniste complet : antagoniste les effets sur tous les sous-types de récepteurs, lorsqu'il y a liaison aux récepteurs, toute activation est inhibée, cet antagoniste supprime une stimulation par un agoniste : Naloxone, Naltrexone

Les opiacés peuvent engendrer un effet déresseur du système nerveux central conduisant à la baisse de vigilance, au coma, un effet déresseur du système respiratoire, un effet antalgique, des effets hypnotiques, anxiolytiques, euphorisants et désinhibiteurs.

Tableau 1 : Actions pharmacologiques des opiacés par type de récepteur (19)

	Récepteur μ	Récepteur κ	Récepteur δ	Récepteur ϵ
Analgésie	×	×	×	
Dépression respiratoire	×	×		
Dysphorie	×	×		×
Tolérance	×	×	×	
Sédation	×	×		
Myosis	×	×		
Mydriase				×
Bradycardie	×		×	
Constipation	×			×
Hypothermie	×			
Hallucinations		×		
Hypertension		×		
Inhibition des catécholamines	×	×		
Psychodyslepsie (désorientations, et/ou dépersonnalisation)		×		
Dystonie				×

La prise régulière et importante d'opioïdes entraînerait la saturation des récepteurs opioïdes et stopperait la production des agonistes physiologiques (enképhalines). Ce qui entraînerait une dépendance physique aux opiacés. (14)

1.4 Les médicaments opiacés

1.4.1 Les antalgiques opioïdes

En France, on retrouve les opiacés sous différentes formes. Il existe des médicaments antalgiques à base d'opiacés, comme la codéine et la morphine pour traiter les douleurs intenses. Les antalgiques sont divisés en 3 classes en fonction de leur puissance d'action selon un classement de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : (17)

- **Les substances antalgiques de palier 1 ou antalgiques non opioïdes** : destinées aux douleurs légères à modérées : l'aspirine, le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ce sont les antalgiques de loin les plus fréquemment utilisés.
- **Les substances antalgiques de palier 2 ou antalgiques opioïdes faibles** : destinées aux douleurs modérées à sévères ou aux douleurs insuffisamment soulagées par les antalgiques de palier 1. Les opiacés faibles ou dérivés de l'opium et de la morphine comme la codéine, la dihydrocodéine et le tramadol.
- **Les substances antalgiques de palier 3 ou antalgiques opioïdes forts** : destinées aux douleurs intenses, rebelles aux autres antalgiques. Les opiacés forts comme la morphine et tous les autres dérivés de l'opium.

Tableau 2 : Les différents paliers et les différentes voies d'administration des antalgiques : spécialités disponibles en France (21)

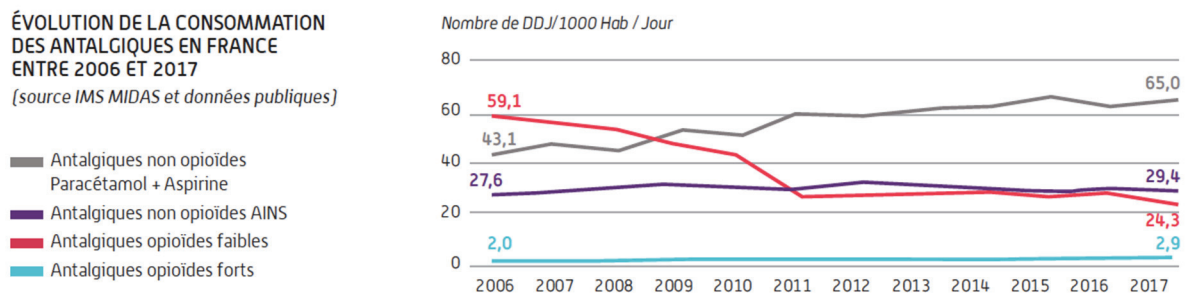
	ANTALGIQUES PALIER 1	ANTALGIQUES PALIER 2	ANTALGIQUES PALIER 3
VOIE ORALE	<p>PARACETAMOL Dafalgan® Doliprane® Efferalgan®</p> <p>ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERÉIDIENS Diclofénac® (Voltarène®) Kétoprofène® (Profénid®) Ibuprofène® (Advil®, Nurofen®, Spedifen®) Naproxène® (Apranax®)</p>	<p>PARACETAMOL CODEINE Dafalgan codéiné® Efferalgan codéiné® Codoliprane® Klipal®</p> <p>CODEINE SEULE Dicodin®</p> <p>PARACETAMOL CODEINE CAFEINE Lamaline®</p> <p>TRAMADOL PARACETAMOL Ixprim® Zaldiar®</p> <p>TRAMADOL Topalgic® Contramal®</p>	<p>SULFATE DE MORPHINE Actiskénan® Sévrédo1® Skénan® LP Moscontin® Oramorph®</p> <p>HYDROMORPHONE Sophidone® LP</p> <p>OXYCODONE Oxycontin® LP Oxynorm®</p> <p>FENTANYL Actiq® Abstral® Eflentora® Instanyl®</p>
VOIE PARENTERALE	<p>PARACETAMOL Perfalgan®</p> <p>NEFOPAM Acupan®</p> <p>ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERÉIDIENS Voltarène® Profénid®</p>	<p>TRAMADOL Topalgic® Contramal®</p>	<p>CHLORHYDRATE DE MORPHINE Morphine injectable®</p> <p>OXYCODONE Oxynorm®</p>
VOIE DERMIQUE	<p>ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERÉIDIENS Niflugel® Flector® Advil® Ketum®</p>		<p>FENTANYL TRANSDERMIQUE Durogésic® Matrifén®</p>

En France, la prescription d'antalgiques représente un marché pharmaceutique important. Les laboratoires présentent les opioïdes faibles comme plus sûrs, mieux tolérés, moins addictifs et aussi efficaces que les opioïdes forts. Cependant cette « bonne réputation » banalise leur usage et les patients ne sont pas conscients des risques qu'ils encourent notamment en cas de mésusage. La prescription des opioïdes forts doit rester très encadrée mais doit s'imposer quand l'indication est justifiée. (18)

Dans l'état des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques, publié en février 2019 (7), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) avertit des risques de dépendance provenant d'une surconsommation des médicaments antidouleur à base d'opiacés ou de dérivés. Elle qualifie cette problématique comme une « *préoccupation majeure des autorités de santé* ».

Les résultats des études épidémiologiques en France montrent depuis 2008, une grande évolution de l'usage des opiacés. Les antalgiques non opioïdes sont les plus consommés en 2017 en France à 78% suivis par les antalgiques opioïdes faibles à 20% et les antalgiques opioïdes fort à 2%. Les antalgiques non opioïdes sont les plus consommées depuis 12 ans en France. Leur part n'a cessé d'augmenter passant de 54% en 2006 à 78% en 2017. Sur cette même période, de 2006 à 2017, la consommation d'antalgiques opioïdes faibles a diminué de 59%. Toutefois, en 2017, l'antalgique opioïde le plus consommé est le tramadol en ville comme à l'hôpital. Enfin, la consommation des antalgiques opioïdes forts a augmenté de 45% entre 2006 et 2017. (7)

Figure 3 : Évolution de la consommation des antalgiques en France entre 2006 et 2017 (7)



Plus en détail : (7)

- En 2015, 17,1% des français ont reçu un antalgique opioïde sur prescription. Environ 10 millions de Français ont eu une prescription de ce type d'antalgiques en 2015.
- Le tramadol est l'antalgique opioïde le plus consommé avec une augmentation de 68% entre 2006 et 2017
- L'oxycodone est l'antalgique opioïde qui marque la plus forte augmentation : plus 738% entre 2006 et 2017
- Les consommateurs d'antalgiques sont majoritairement des femmes
- Les utilisateurs d'opioïdes forts sont plus âgés que ceux d'opioïdes faibles (respectivement âge moyen de 64 ans versus 52 ans)

L'augmentation de la consommation des antalgiques opioïdes peut être associée à la survenue de complications graves. Voici les données relevées en France (7) :

- Le nombre d'hospitalisations en relation avec la consommation d'antalgiques opioïdes a presque triplé (augmentation de 167% entre 2000 et 2017) et le nombre de décès a augmenté de 146% entre 2000 et 2015.
- Le nombre de décès liés à la consommation d'opioïdes a augmenté de 1,3 à 3,2 décès pour un million d'habitants, entre 2000 et 2015 avec au moins 4 décès par semaine.
- La part des cas de mésusage des antalgiques opioïdes rapportée au réseau d'addictovigilance a plus que doublé entre 2006 et 2015.
- Le tramadol est le premier antalgique opioïde rapporté dans les notifications d'usage problématique du réseau d'addictovigilance, le premier également impliqué dans les décès de l'enquête Décès Toxiques par Antalgiques (DTA) et cité dans l'enquête Ordonnances suspectes – indicateurs d'abus possible (OSIAP)
- L'usage problématique de la morphine et de l'oxycodone se démarque des autres opioïdes car en plus de patients initialement traités pour une douleur, une population plus masculine, plus jeune, d'usagers de drogues se dégage des notifications rapportées au réseau d'addictovigilance.

Les médicaments opioïdes sont la première classe de médicament mis en cause dans les morts par overdose en France avec une estimation entre 208 et 800 décès chaque année incluant les consommations illégales de médicaments opiacés. (7)

La morphine, est l'antalgique opioïde fort le plus impliqué dans les décès directs. Cela s'explique par son usage détourné par les consommateurs de drogues. Bien que la situation ne soit pas comparable avec les États-Unis, une vigilance accrue de la part des autorités et des professionnels de santé est nécessaire en France.

1.4.2 Traitement substitutif aux opiacés : place dans la prise en charge des usagers d'opiacés

Dans ce paragraphe sera abordée la place des TSO dans la prise en charge des usagers d'opiacés. La pharmacocinétique et la pharmacodynamie de ces traitements seront abordées plus en détail dans un prochain paragraphe.

A la fin des années 90, une nouvelle discipline a vu le jour : l'addictologie. Elle a pour objectif de traiter les addictions d'un point de vue soins et santé publique pour développer la prise en charge des usagers de drogues aux profils multiples et les accompagner vers une structure spécialisée. Le concept de traitement de substitution fait partie de la politique de réduction des risques dus à l'usage des drogues. Les avantages de cette prise en charge sont : la diminution des risques sociaux, des effets néfastes des drogues sur la santé des usagers (substances et modes de consommation). En pratique, les TSO permettent aux patients de réduire voire de cesser leur consommation d'opiacés et favorisent la modification de leurs comportements de consommation et habitudes de vie voire leur réinsertion sociale. (19)

Le principe du traitement de substitution consiste à tenter de remplacer l'usage de drogues illicites dont des opiacés par l'usage d'un médicament par définition contrôlé de la classe des opiacés. Les médicaments de substitution (méthadone et buprénorphine) ont une action prolongée qui permet aux patients de tenter de retrouver une vie normale avec un moindre risque de syndrome de sevrage. Ce traitement s'inscrit dans une prise en charge complète à la fois médicale, psychologique et sociale. Ce traitement substitue mais ne remplace pas la drogue. (20)

Ces traitements de substitution sont commercialisés depuis la fin des années 1960 aux États-Unis. Les premiers questionnements sur la méthadone ont lieu en 1972 et c'est en mars 1995 que le sirop de méthadone devient un médicament en France. En février 1996, démarre la commercialisation de la BHD en France sous le nom de Subutex® conditionné sous forme de comprimés sublinguaux. Au début ces médicaments étaient considérés comme des traitements d'aide à l'arrêt des opiacés mais depuis, les objectifs thérapeutiques ont évolué. Ils se sont concentrés sur la prise en charge psychosociale et la qualité de vie du patient. Désormais, ce traitement est envisagé au long cours. (21) En effet, les bénéficiaires de TSO sont environ 40% à être pris en charge en affections de longue durée. (22)

Selon une étude de 2009, 150 000 français, soit 0,25% de la population générale, sont dépendants à une substance opiacée. On observe une diminution du nombre de décès par overdose passant de 564 en 1994 à 69 en 2006 grâce à une politique de diminution des risques et à une augmentation de la prescription de traitement de substitution. D'après la mise à jour de 2019 du tableau de bord des « Traitements de substitution aux opioïdes » réalisé par l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), entre 2011 et

2017 le nombre de bénéficiaires d'une délivrance de TSO en ville s'est stabilisé à environ 162 500 personnes parmi la population couverte par l'assurance maladie. Si on ajoute les personnes ayant des délivrances dans les Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), dans les hôpitaux et en prison cette estimation est d'environ 180 000 personnes. (22) En France, la BHD reste le traitement le plus fréquent en ville à 61% devant la méthadone qui concerne 38% des patients. La forme gélule de la méthadone est en croissance et est plus souvent prescrite que la forme sirop. En 2018, une nouvelle formulation de BHD en lyophilisat oral (Orobupre®) et le premier générique de BHD/Naloxone ont été commercialisés.

Les patients sous TSO sont pour les trois quarts masculins, âgés de 40,6 ans en moyenne. Entre 2011 et 2017, cette population a vieilli : la part des moins de 35 ans a régressé tandis que celle des 45 ans et plus a progressé. (22)

Les doses quotidiennes moyennes prescrites pour la BHD et le Suboxone® se rapprochent de la dose d'entretien recommandée de 8mg. Entre 2011 et 2016, les doses sont stables pour la BHD et en légère baisse pour le Suboxone®. La posologie maximale à ne pas dépasser est de 24 mg/j de BHD contre 16 mg/j jusqu'à fin 2018. Deux pour cent des bénéficiaires ont eu des délivrances de BHD supérieures à 32 mg/j en 2016 ce qui reste stable depuis 2011. Pour la méthadone, les doses quotidiennes moyennes sont plus faibles (en 2017 52,1mg/j) que les doses d'entretien de 60 à 100 mg/j. Il existe une possible sous-estimation des doses moyennes de méthadone réellement prises par les patients en raison de l'éventuelle délivrance en CSAPA.

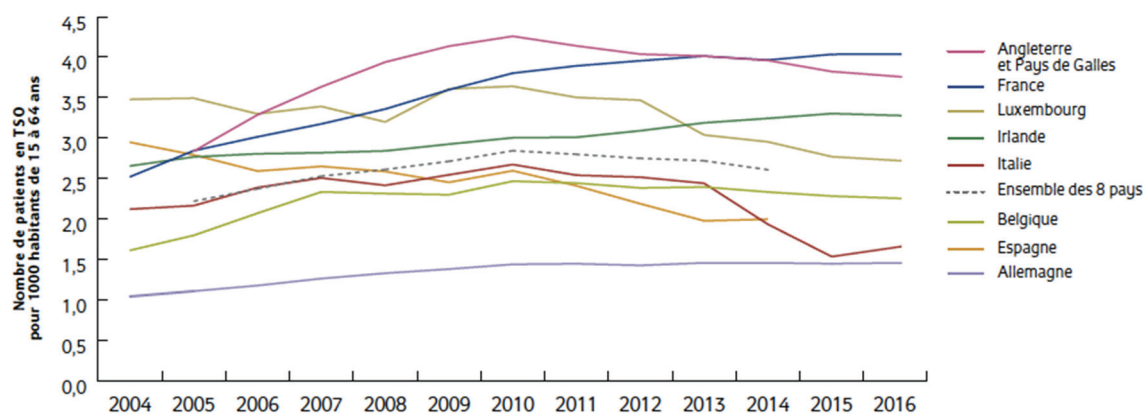
Les patients sous TSO sont répartis inégalement en France, les ventes varient beaucoup selon les départements. En 2017, les ventes moyennes de TSO en France métropolitaine, s'élèvent à 66 doses journalières pour 10 000 habitants âgés de 20 à 49 ans par jour. Une fréquence élevée est observée dans les départements Grand-Est et Bourgogne Franche Comté, dans les Pyrénées-Orientales, les Hautes-Pyrénées et en Charente Maritime. Une fréquence plus faible est observée en Ile de France et dans les Pays de la Loire. (22)

En Europe, la différence est forte selon les pays. Comparée au Royaume-Uni, à la Belgique, à l'Allemagne, à l'Italie, et à l'Espagne, la France en 2015 possède un niveau de prescription de TSO par habitant plus élevé. La France se distingue des autres pays européens par la proportion majoritaire de prescriptions de BHD. La BHD est également le TSO le plus

souvent utilisé en Grèce, Suède, République Tchèque, Croatie et à Chypre. Dans l'Union Européenne (UE), près de deux tiers des patients sous TSO reçoivent de la méthadone. Aux États-Unis, les TSO sont peu accessibles. En 2015, 8 à 10% seulement des programmes thérapeutiques offraient un accès aux TSO souvent prescrit sur une période trop courte pour être efficace. (22) Il nous est difficile de comparer les données car il n'existe pas de normalisation des modes de calcul. Nous savons que la France se situe parmi les pays européens ayant le plus grand nombre de patients sous TSO rapporté à sa population âgée de 15 à 64 ans. Cette forte diffusion serait liée à l'utilisation de la BHD et depuis sa commercialisation en France, à sa large accessibilité.

Le nombre de bénéficiaires de TSO en Europe a augmenté régulièrement de 2006 à 2010 et diminue désormais. Pour la France, cette évolution résulte de la légère augmentation des bénéficiaires ayant des délivrances en ville et en CSAPA associée à une légère baisse de la population des 15-64 ans. Pour tous les pays sauf l'Irlande et la France, les courbes sont descendantes depuis 2011. On observe une hausse modérée en Belgique et en Allemagne jusqu'en 2011 puis un plateau. En Angleterre et au Pays de Galles, une forte croissance jusqu'en 2010 puis une baisse. En Italie, le nombre de personnes ayant bénéficié d'un TSO est stable depuis 2004 et a baissé en 2015. Au Luxembourg, le nombre est stable jusqu'en 2010 suivi d'une baisse. Enfin en Espagne, la tendance est à la diminution du nombre de personnes sous TSO durant ces 10 dernières années. Le nombre de patients bénéficiaires de TSO en Europe a augmenté régulièrement de 2006 à 2010 et diminue depuis. Cela pourrait être dû à l'efficacité des politiques de santé publique avec une diminution de la consommation des substances psychoactives. (22)

Figure 4 : Évolution du nombre de patients sous TSO pour 1000 habitants de 15 à 64 ans selon les pays frontaliers de la France (24)



Les ruptures de courbe pour la France et l'Italie correspondent à un changement de méthode du calcul du nombre de patients en TSO.

Source : EMCDDA (pour le nombre de patients en TSO), Eurostat (pour la population de 15 à 64 ans), exploitation OFDT.

Dans le tableau 3 sont détaillés les médicaments à base d'opium et autres substances psychoactives en France.

Tableau 3 : L'ensemble des médicaments et autre substances psychoactives à base d'opium en France (20)

OPIACES PUISSANTS	Morphine Dérivés morphiniques : Fentanyl, Sufentanil, Rémifentanil, Alfentanil, Péthidine, Pentazocine, Hydromorphone, Oxycodone
OPIACES FAIBLES	Agonistes purs: Codéine, Dextropropoxyphène, Tramadol Agonistes/Antagonistes: Nalbuphine, Buprénorphine
OPIACES DE SUBSTITUTION	Méthadone Buprénorphine Haut Dosage
ANTAGONISTES	Naloxone, Naltrexone, Nalorphine
PRODUITS ILLICITES	Héroïne, Opium

En septembre 2006, l'association buprénorphine-naloxone (Suboxone®) obtient son AMM en France. L'association de la buprénorphine à la naloxone est destinée à prévenir le mésusage de la buprénorphine par voie intraveineuse. (23) Détourné de son usage, injecté

ou sniffé, le médicament a une action « abuse-détterrent ». Ce médicament vise à prévenir le mésusage en provoquant des symptômes de sevrage en cas de recours à la voie injectable. La naloxone en cas d'injection de la Suboxone® va bloquer les mêmes récepteurs (mu) avant que la buprénorphine ne puisse les stimuler. Les conséquences sont variables suivant les individus allant de l'état de manque à une diminution ou une suppression de l'effet agoniste. Ce nouveau médicament de substitution peine à trouver sa place en France. En 2017, la Suboxone® était remboursée qu'à seulement 5% de l'ensemble des personnes recevant un TSO soit 7 500 personnes. Le nombre de bénéficiaires de ce médicament a doublé depuis son introduction en 2012 sur le marché mais reste très peu fréquemment prescrit et remboursé à cause notamment du faible niveau de preuve de son efficacité. Les autorités de santé ne voient pas ce médicament comme une solution suffisante pour régler le problème de l'injection de la BHD. Certains avis dénoncent une très forte affinité de la buprénorphine pour les récepteurs opiacés donc un sous dosage de naloxone qui ne permet pas en cas d'injection de bloquer totalement l'effet heroin-like de la buprénorphine. (24) Sur le plan théorique ce concept est intéressant : en usage sublingual l'effet est équivalent à celui de la BHD seule, mais en usage intraveineux (IV) la naloxone induirait un désagréable sevrage précipité, potentiellement décourageant pour le patient. Cependant, l'expérience clinique avec cette nouvelle association est actuellement encore très limitée. Le bénéfice de sécurité attendu n'a à ce jour, été montré que de façon limitée, dans une seule étude basée sur des questionnaires et menée sur un petit nombre de patients. De plus, cette étude a été réalisée dans un contexte très éloigné des soins de santé. Par ailleurs, aucune donnée n'est encore disponible sur l'innocuité de l'administration quotidienne de naloxone à long terme.(25) En 2013, Reckitt Benckiser, le laboratoire pharmaceutique a amélioré le conditionnement de Suboxone® passant à des plaquettes unitaires prédécoupées recouvertes d'un film-sécurité et avec une lisibilité amélioré. (25) En 2007, à la suite de l'obtention de son AMM, La Revue Prescrire explique qu'il n'existe pas de preuve d'un moindre risque d'auto-injections de la Suboxone®. En pratique pour les patients sous BHD qui ont tendance à se l'injecter mieux vaut utiliser la méthadone. (26)

En 2018, d'autres comprimés sublinguaux à base de buprénorphine et de naloxone ont été autorisés sous le nom de Zubsolv®. Mais cela n'a pas apporté de progrès par rapport à Suboxone® car le remplacement d'un comprimé fortement dosé par plusieurs comprimés de dosage faible expose à une surdose. (27)

En janvier 2020, La Revue Prescrire met en avant la méthadone Zoryon®, sous forme gélule ou sirop, dans les douleurs cancéreuses après échec d'autres opioïdes. En cas d'échec des antalgiques opioïdes habituels chez les patients atteints d'un cancer, la méthadone est souvent efficace mais elle expose à des torsades de pointes ce qui justifie une surveillance électrocardiographique et à de nombreuses interactions médicamenteuses. (28)

En mars 2020, La Revue Prescrire met en avant un nouveau médicament avec une nouvelle voie d'administration : la buprénorphine LP sous cutanée, le Buvidal®. La buprénorphine à libération prolongée (LP) en injections sous cutanées hebdomadaires ou mensuelles serait une option complémentaire aux comprimés sublinguaux quotidiens. En particulier quand les prises quotidiennes sont contraignantes ou quand les patients s'injectent les comprimés. (29)

Pour conclure, l'arrêt du TSO n'est pas la finalité principale de la prise en charge mais les TSO permettent aux personnes dépendantes des opiacés de réduire voire d'abandonner leurs comportements addictifs, de prévenir le risque de transmission d'agents infectieux et de recouvrer tout ou une partie de leur liberté avec une meilleure qualité de vie.

La mise à disposition de ces traitements, plus large pour la BHD, a rapidement montré des résultats positifs incontestables avec une diminution de la mortalité par overdose, une amélioration de l'accès aux soins et des conditions de vie des toxicomanes ainsi qu'une réduction des transmissions virales quand ces traitements étaient pris correctement. (30)

1.5 Le mésusage des opiacés

1.5.1 Définition de la dépendance

Les opiacés exposent à des phénomènes de dépendance. La dépendance aux opioïdes fait apparaître un ensemble de signes, de symptômes et de comportements indiquant que la personne est dépendante à la substance, d'un point de vue physique et psychologique.(31)

La dépendance physique se définit par l'existence d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. La dépendance psychologique est définie par un attachement subjectif du patient à son traitement et le patient a besoin de prendre son traitement pour aller bien. S'il ne le prend pas il va être triste et aura des difficultés de concentration.

Les dépendances aux médicaments et autres substances psychoactives constituent un problème de santé publique majeur en France et dans le monde. Lorsque l'on parle de problèmes liés à la dépendance d'opioïdes, on pense aux opioïdes illicites achetés dans la rue. Or, la consommation problématique d'opioïdes peut aussi inclure l'utilisation inappropriée des médicaments sur prescription médicale comme l'Oxycodone, la Morphine ou la Codéine ou même la prise d'un médicament pour lequel la prescription ne nous était pas destinée.

Selon l'OMS, le syndrome de dépendance est défini comme un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités. (32)

La prescription des opioïdes apporte depuis les années 1990 un réel progrès dans le traitement de la douleur. Cependant, la poursuite du traitement au long cours peut aboutir à des phénomènes de tolérance pharmacologique et à une dépendance psychologique et/ou physique. On observe alors un mésusage aux opioïdes de prescription (MOP). Il s'agit d'une utilisation inadaptée des doses et de l'effet recherché du médicament ce qui expose le patient à des conséquences négatives sur le plan social, psychologique ou physique. La dépendance pharmacologique aux opioïdes de prescription (DOP) désigne le processus de tolérance c'est-à-dire l'accoutumance du cerveau et de l'organisme entier vis-à-vis du médicament. Cette tolérance aboutit à une perte progressive d'effet avec parfois la nécessité d'augmenter les doses pour conserver les mêmes effets avec un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal du traitement. (31) On estime qu'environ 90% des situations de MOP/DOP sont le fruit d'une prescription médicale initiale. (31)

Selon le Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders 5ème édition (DSM V) (33), une dépendance est un mode d'utilisation inadapté d'un produit conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) manifestations suivantes, à un moment d'une période continue de douze mois :

1. Le produit est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu

2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation du produit
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le produit, utiliser le produit ou récupérer de leurs effets
4. Craving ou une envie intense de consommer le produit
5. Utilisation répétée du produit conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison
6. Utilisation de produit malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du produit
7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation du produit
8. Utilisation répétée du produit dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
9. L'utilisation du produit est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance
10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a. Besoin de quantités notablement plus fortes du produit pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - b. Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité du produit
11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. Syndrome de sevrage du produit caractérisé
 - b. Prise d'un produit ou d'une substance proche pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
 - Présence de 2 à 3 critères : ADDICTION LEGERE
 - Présence de 4 à 5 critères : ADDICTION MODEREE
 - Présence de 6 critères ou plus : ADDICTION SEVERE (33)

La dépendance est différente de la tolérance. La tolérance est définie par la diminution de l'effet thérapeutique pour une même dose administrée pendant plusieurs semaines. Cela induit une diminution de la réponse à la substance et la capacité à supporter des doses élevées qui sont habituellement toxiques. L'organisme met en place un mécanisme d'adaptation à la

prise régulière de cette substance. Cette tolérance est variable en fonction des patients du fait de différences pharmacogénétiques, pharmacologiques et pharmacodynamiques interindividuelles. (34)

1.5.2 Crise des opioïdes

Sur le plan international une épidémie de surdose des opioïdes licites et illicites touche l'Amérique du Nord et des premiers signes d'alertes touchent quelques pays européens. On observe des prescriptions abusives inappropriées depuis plusieurs années de certains médicaments antidouleurs, un risque de dépendance sous-estimé et un manque de compréhension des effets indésirables liés à une utilisation à long terme. (35)

Depuis les années 80, la prise en charge de la douleur est devenue une préoccupation médicale très importante. Par conséquent, on a observé une augmentation majeure des prescriptions d'antalgiques et notamment d'opioïdes dans le monde de 2011 à 2013 de 618% par rapport à 1991-1993.(36) En Amérique du nord, on observe la plus grande proportion de décès par overdose aux opioïdes. Aux États-Unis, on estime que plus de trois américains meurent chaque heure d'une overdose par opioïde, que 40% de ces overdoses sont secondaires à la prise d'un opioïde prescrit et environ 100 personnes présentant une overdose par opioïde sont prises en charge chaque jour dans les urgences des hôpitaux. (37) Trois facteurs principaux sont à l'origine de cette crise. Tout d'abord, une lettre publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 1980 conclut sur le fait que le développement d'un trouble de l'usage aux opioïdes restait anecdotique en l'absence d'antécédents d'addiction. Ensuite, la prise de conscience de la communauté mondiale médicale dans les années 90 de l'importance de la prise en charge de la douleur. Enfin, aux États Unis, la promotion des opioïdes à libération prolongée comme l'Oxycontin® auprès des médecins et du grand public a entraîné l'augmentation de la consommation des opioïdes. (38)

La dose journalière d'opioïdes analgésiques reste 3,5 fois inférieure en Europe à celle des États-Unis. L'Europe semble moins touchée, c'est en grande partie liée aux modalités d'accès et de prescription des opioïdes qui sont plus restreintes. Cependant on observe une augmentation préoccupante de la morbi-mortalité liée aux opioïdes.

En France, la prévalence de l'usage des antalgiques opioïdes a diminué de 11% entre 2006 et 2015. Cela est en grande partie liée à la diminution de la consommation des opioïdes de

palier 2 suite au retrait du marché du Diantalvic® en 2011. Par ailleurs, d'autres éléments sont plus inquiétants. La consommation des antalgiques de palier 3 a augmenté de +37% entre 2006 et 2015. En effet, avec pour objectif une meilleure prise en charge de la douleur, la France a vu augmenter la prescription des antalgiques opioïdes notamment des molécules synthétiques comme le tramadol, l'oxycodone ou le fentanyl. A partir de 2015, une augmentation des mésusages est devenue visible (autogestion des traitements, abus, recherche d'autres effets) se traduisant par une augmentation des décès par surdose et la survenue de dépendances chez des patients aux profils inhabituels. Les hospitalisations associées à la prescription d'opioïdes ont augmenté de 128% entre 2000 et 2015. Les décès par surdosage involontaire impliquant un opioïde ont augmenté de 161% entre 2000 et 2014. Cette situation reste de loin comparable aux États Unis. En France, le système de soin est plus régulé, les médecins ne font pas de profit sur les médicaments qu'ils prescrivent et la communication des laboratoires est mieux encadrée. Cependant, la situation reste inquiétante et à prendre en compte. (38) Ces données doivent nous inciter à une vigilance accrue en France. Les opiacés : le tramadol, la morphine, les TSO et les substances illicites restent la principale cause de décès par surdose en France et dans le monde en 2017. (10)

1.5.3 Mésusage des TSO

Les états de manque et la tolérance croissante peuvent pousser une personne dépendante aux opiacés à en acheter dans la rue ou à consulter différents médecins afin de disposer de plusieurs ordonnances. Elle peut fumer, « sniffer », écraser ou s'injecter le médicament afin de ressentir des sensations d'euphorie, de plaisir plus rapidement et plus intensément. Ce comportement à risque a des conséquences sur la vie sociale et professionnelle des usagers. (39)

En France en 2016, une personne sur 5 sous TSO a été hospitalisée au moins une fois dans l'année. Et parmi les bénéficiaires de TSO au cours des 12 dernières années, environ 11 000 patients ont été traités par des antiviraux contre l'hépatite C, soit près d'une personne sur 5 traitée par ces médicaments dans l'ensemble de la population. (40)

Le mésusage des TSO parmi les usagers des Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues CAARUD en 2015 concerne 20% des usagers de méthadone et 26% des usagers de BHD, pourcentage en hausse pour la BHD.

Le risque principal du TSO est le décès par surdose. Ce risque est majoré par la consommation de BZD ou d'alcool ou bien, après une période d'arrêt du traitement, à la sortie de prison, si le TSO est pris en dehors d'un suivi médical et chez les sujets dits « naïfs » (pas de consommation habituelle d'opiacés).

L'enquête annuelle DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) menée par le Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance de Grenoble, sous la responsabilité de l'ANSM, a pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives (surdoses), d'identifier ces substances qu'il s'agisse de médicaments ou de drogues et de suivre leur évolution dans le temps. En 2016, 46% des décès par surdoses sont imputables en partie aux TSO. La méthadone est impliquée dans 36% et la BHD dans 10% des 406 décès directs provoqués par l'abus de substances selon les résultats de l'enquête DRAMES. (40)

En 2016, la part des décès impliquant des TSO ou d'autres opioïdes a augmenté tandis que ceux causés par l'héroïne ont baissé. En 2015, 30% des décès par surdose impliquaient l'héroïne alors qu'en 2016 seulement 26%. En 2015, 41% des décès par surdose impliquaient des TSO et en 2016 cette proportion a augmenté à 46%. L'injection de BHD a nettement reculé au profit de l'administration par voie orale depuis 2008. Le développement des TSO s'est accompagné de détournements des médicaments et d'usages non conformes aux prescriptions médicales. Pour 2,5% des usagers, les TSO posent problème. S'il s'agit de la BHD, 43% des usagers utilisent la voie orale, 25% l'injection, 25% sniffent et 4% fument le médicament en 2017. (40)

En 2017, 45 000 personnes ont été prises en charge en raison de leur consommation d'opioïdes dans les CSAPA.

Finalement, d'après l'ANSM, le mésusage des TSO diminue la sécurité d'utilisation de ces médicaments mais ne remet pas en cause leur efficacité lorsqu'ils sont pris correctement. Ces médicaments ont permis notamment de diminuer la mortalité par overdose, d'améliorer l'accès aux soins ainsi que de réduire la transmission du VIH et du virus de l'hépatite C. (41)

1.6 Usage des opiacés en prison et prise en charge sanitaire

La population carcérale peut être considérée comme vulnérable. A l'entrée en détention, les personnes incarcérées ont un état de santé fragilisé en raison d'un faible accès et recours aux soins, d'une prévalence importante des comportements à risque et des troubles mentaux. Ces difficultés préalables peuvent être majorées par des conditions de détention potentiellement pathogènes. (42) La prévalence de la toxicomanie et de la dépendance est généralement plus élevée chez les détenus que dans la population générale, cela suscite certaines équipes à dépister la dépendance à l'entrée en détention, à mettre en œuvre un traitement efficace et si possible un suivi à la sortie de détention. (43) D'après une étude de 2006, la prévalence de la dépendance aux drogues en détention en France est de 10,8%. (44) Une éducatrice spécialisée exerçant en CAARUD a rapporté qu'en France, plus d'un détenu sur 3 consommait de la drogue avant son incarcération, 9% de détenus étaient sous TSO, des seringues pourraient être retrouvées, dans un établissement pénitentiaire sur 5 (données 2010) et enfin qu'une unité de consultation et de soins ambulatoires sur 3 a eu à réaliser des soins pour abcès en 2011. (45)

En pratique, les études sur l'usage des opiacés en prison sont anciennes et peu nombreuses. Elles ne reflètent jamais réellement les consommations de drogues à l'intérieur des prisons à cause de la difficulté de l'accès aux informations (données déclaratives des détenus) et des enjeux de la diffusion de ces informations notamment au niveau institutionnel.

Un des enjeux de la prise en charge des usagers de drogues en milieu carcéral est de gérer les usages et les risques associés à cette consommation. Ces risques sont accrus du fait de la promiscuité, du manque d'accès à certains matériel ou services (salle de sport) et du risque de dépendance et de surconsommation de substances psychoactives (tabac, cannabis, opiacés ...) avant l'arrivée en détention puis en cours de détention.

Selon de nombreuses études internationales, la part des usagers de drogues par voie intraveineuse (UDVI) ayant déjà été incarcérés varie entre 56% et 90%. En France, parmi les usagers de drogues faisant l'objet d'une prise en charge spécialisée (CSAPA, CAARUD) la part de ceux déjà incarcérés se situe entre 43% et 61%. (46) En milieu carcéral, dans de nombreux pays, un grand nombre de détenus déclare un usage de drogue par voie intraveineuse : chez les hommes entre 10 % et 48% et entre 30% et 60% chez les femmes.

Parmi les UDVI, il y a les usagers qui consommaient des drogues avant l’incarcération et qui poursuivent en détention et ceux qui ont commencé en détention pour surmonter les difficultés liées à l’enfermement et aux violences en contexte de surpopulation carcérale.(45)

Une étude en France, de 2003 à 2006 nous montre que la prescription de traitement de substitution a fortement augmenté dans les prisons françaises depuis les années 90 mais le risque de réincarcération ou de décès reste élevé chez les détenus dépendants aux opiacés. C’est pourquoi des efforts sont encore nécessaires pour mettre en œuvre des politiques de prévention efficaces. (47)

La prise en charge complète des patients dépendants aux opiacés à la MA de Lyon Corbas sera abordée plus précisément dans un autre paragraphe.

1.7 Prise en charge des usagers d’opiacés en milieu libre (CSAPA, médecine de ville)

1.7.1 Historique

Chez les personnes dépendantes aux opioïdes, la BHD et la méthadone sont les traitements de substitution de premier choix.

La prise en charge des usagers d’opiacés date en France de la loi du 31 décembre 1970. Cette loi introduit la gratuité des soins et le respect de l’anonymat. Elle permet aux usagers d’avoir accès à une prise en charge multidisciplinaire spécifique dans des centres spécialisés qui réunissent : des assistantes sociales, des éducateurs, des infirmières, des médecins, psychiatres ou psychologues. (48) En France, les premiers questionnements sur la méthadone ont eu lieu en 1972, deux centres ouvrent à Paris en 1973 avec un statut expérimental. Dans les années 90, c’est la fréquence des infections chez les usagers de drogue (hépatites et VIH) qui vont modifier les données et les modalités d’interventions des professionnels de santé. Il existe de nombreux conflits idéologiques sur la méthadone à cause de ce contexte mortifère du VIH. Les centres méthadone commencent à se développer à partir de 1994 et en mars 1995, le sirop de méthadone devient un médicament. (49) C’est en février 1996, que la Buprénorphine présente sur le marché sous forme de Temgésic® est commercialisée en Haut Dosage en France sous le nom de Subutex®. La Buprénorphine Haut Dosage, peut être prescrite pour la première fois par tout médecin quel que soit son

statut (spécialisé, généraliste) ou son lieu d'exercice (libéral ou centres de soins). Ce qui la rend plus accessible que la méthadone, qui ne peut être prescrite qu'aux majeurs avec initialisation de traitement par un médecin exerçant en établissement hospitalier ou en centre spécialisé.

Le marché des médicaments de substitution aux opiacés reste marqué par la mise sur le marché du Subutex® en 1996 et par l'accès à la méthadone en 1995.(49) C'est ainsi que deux médicaments ont une AMM dans le « traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés » l'un le Subutex® d'accès facile l'autre la méthadone, le plus ancien, le plus étudié et d'accès moins facile. (49)

1.7.2 Modalités et structures de prise en charge

En 2007, la mise en place des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie CSAPA a fait évoluer la prise en charge. Le CSAPA a tout d'abord une mission d'accueil pour tout usager de drogue. C'est un lieu d'écoute, et d'information pour le patient. L'équipe répond aux questions que peuvent se poser les usagers afin de créer un dialogue et une certaine confiance. C'est un lieu de prise en charge médicale et soignante. Des médecins évaluent le niveau de dépendance, recherchent des comorbidités et proposent des soins et/ou un sevrage thérapeutique. La prise en charge dans un CSAPA se fait par une équipe pluridisciplinaire : médicale, psychologique, sociale et éducative.(50)

Les pharmaciens d'officine sont souvent en contact avec les personnes dépendantes aux opiacés à l'occasion de la délivrance des médicaments ou des dispositifs de prévention des risques de transmission d'infection (Stéribox®). Cette délivrance nécessite une confiance, un accompagnement et un bon contact entre le patient et le pharmacien car la prise en charge ne repose pas seulement sur la délivrance des médicaments mais aussi sur la transmission d'informations de bon usage et de prévention.

Les professionnels de santé prescripteurs de TSO délivrés en ville sont majoritairement des médecins libéraux, lesquels sont presque exclusivement (à 98 %) des médecins généralistes. Cependant, la part de bénéficiaires de TSO ayant des prescriptions provenant exclusivement des médecins de ville baisse de façon significative au profit des prescriptions en établissement de santé et des prescriptions mixtes depuis 2014. Les bénéficiaires de TSO ont

eu des prescriptions de BHD, provenant exclusivement de médecins libéraux dans 80% des cas et de méthadone dans 50% des cas en 2017. Pour la BHD les prescriptions issues des médecins libéraux, des établissements de santé et des prescriptions mixtes sont restées stables depuis 2013. (22) La Suboxone® se distingue par des fluctuations importantes de la répartition des prescriptions liées aux faibles effectifs, mais sans doute aussi à l'introduction de ce nouveau traitement.

L'existence de prescripteurs multiples pour un même bénéficiaire est considérée comme un indicateur d'un possible mésusage ou d'une présomption de trafic de TSO. En 2017, la prescription de TSO par trois prescripteurs ou plus pour un même bénéficiaire concerne 23% des personnes et la délivrance par trois pharmacies ou plus, 9% des bénéficiaires de l'Assurance Maladie. Si, pour la méthadone, le nombre de patients ayant consulté dans l'année trois prescripteurs différents de TSO ou plus, a augmenté de façon significative entre 2011 et 2017, ce nombre est stable pour la BHD. La part des patients ayant eu dans l'année des délivrances de TSO dans trois pharmacies ou plus se stabilise en 2016 pour la BHD après une diminution entre 2011 et 2015. Elle est stable sur la période pour la méthadone. (22)

L'écart important pour la méthadone entre la part des patients ayant eu plus de trois prescripteurs et ceux ayant fréquenté plus de trois pharmacies peut s'expliquer par la possibilité de délivrance en CSAPA et par le cadre réglementaire de prescription de la méthadone plus strict comparé à celui de la BHD. En effet, l'initiation du traitement par méthadone et le passage à la forme gélule se déroulant obligatoirement en CSAPA contribuent à augmenter le nombre de prescripteurs différents pour les patients suivis en médecine de ville. De plus, la faible proportion de patients ayant un traitement par méthadone fréquentant plus de trois pharmacies peut aussi être un indicateur de la réticence d'un certain nombre de pharmaciens à délivrer de la méthadone.(40)

Le traitement de substitution aux opiacés « substitue » mais ne remplace pas la drogue. Le traitement nécessite des efforts importants de la part du patient. Le patient doit être motivé et la prise en charge doit être la plus globale possible. Il consiste à remplacer la drogue par un produit similaire, qui ne possède pas ou très peu d'effets psychoactifs. Le sevrage peut être envisagé en limitant les signes de sevrage. L'objectif n'est pas forcément de se sevrer mais de retrouver une bonne qualité de vie, de se réinsérer socialement et de prévenir le

risque de transmission des agents infectieux (VIH-Hépatites) en cas d'usage par voie intraveineuse.

Le début de la prise en charge commence par le diagnostic de dépendance aux opiacés. Il se caractérise par la perte de contrôle de l'usage et la reconnaissance par le patient de problèmes familiaux, sociaux et sanitaires liés à l'utilisation. Il faut aussi rechercher les signes de manque grâce aux critères diagnostiques du DSM V. Il est aussi possible de faire des tests urinaires pour détecter la présence ou non de produit. (51)

La BHD peut être prescrite par tout médecin et délivrée en ville. Elle peut être injectée mais il y aurait un risque moindre de surdosage, une moindre satisfaction du patient avec un risque de consommation associées comme les BZD à fortes doses.

La méthadone elle est soumise à une prescription initiale par des praticiens des centres de soins spécialisés et des établissements de santé avec relais possible en ville pour les renouvellements. Sous forme sirop, elle est plus difficilement injectable, la satisfaction du patient serait meilleure. Il existe un risque de surdosage, les interactions médicamenteuses peuvent être nombreuses et il existe un risque de toxicité cardiaque. Les patients sont des adultes de plus de 15 ans ayant une dépendance à l'héroïne ou aux autres opiacés (morphine, codéine) et qui souhaitent être aidés. Les objectifs principaux de la prise en charge des patients restent : la réduction de la dépendance aux opiacés, la réduction des risques et des dommages liés à la substance consommée.

1.7.3 Étapes de la prise en charge (30)

Le choix du médicament est fait en concertation avec le patient, en prenant compte les caractéristiques des TSO, les attentes et usages déclarés par le patient, les antécédents de consommation et le contexte de vie du patient.

La première étape de la prise en charge du patient est le bilan préalable. Le premier contact avec le patient est fondamental et une alliance thérapeutique doit pouvoir s'installer. Le médecin doit confirmer le diagnostic de dépendance aux opiacés et évaluer l'état de santé du patient.

La deuxième étape de cette prise en charge est l'initialisation du traitement. La prise initiale du TSO se fait à l'apparition des premiers signes de sevrage, l'arrêt de la prise d'opiacé illicite est recherché.

En fait, si la dépendance est récente, si le lien social est préservé, si le patient ne s'injecte pas la drogue, et n'a pas de comorbidité psychiatrique alors on peut envisager une aide au sevrage par un traitement symptomatique avec des antalgiques, antispasmodiques, anxiolytiques.

La méthadone peut être utilisée si le patient le demande, après un échec avec la BHD, s'il y a une grande précarité sociale, s'il y a des difficultés à gérer la prise, s'il continue à consommer d'autres substances, s'il ne renonce pas aux injections ou à tout autre mésusage et s'il y a une comorbidité psychiatrique importante associée. On utilise en première intention la méthadone sous forme de sirop puis éventuellement après un an si le patient est stabilisé on peut proposer la forme gélule si nécessaire.

On démarre la méthadone à une dose initiale de 10 à 40mg/j et les paliers d'augmentation sont de 5 à 10 mg maximum de 1 à 3 jours sans jamais excéder par semaine 50% de la dose initiale. La prise est quotidienne et orale. Pour la méthadone, des contrôles urinaires sont possibles avant le début du traitement et pour le suivi.

Pour la BHD, il faut la prescrire à une dose initiale de 4 à 6 mg/j et un délai de 24h après la dernière prise d'opiacés pour éviter le syndrome de sevrage dû à l'antagonisme de la buprénorphine. Les paliers d'augmentation sont de 1 à 2 mg de 1 à 3 jours jusqu'à la dose optimale. La prise est quotidienne et sublinguale.

La troisième étape est l'adaptation du traitement. On recherche la posologie optimale par paliers de 1 à 3 jours pendant les 10-15 premiers jours jusqu'à la suppression des symptômes de manque puis par paliers de 4 à 7 jours. La posologie de stabilisation pour la méthadone est entre 60 à 100 mg/j et pour la BHD entre 8 à 16mg/j.

Pour la quatrième étape il faut être vigilant vis-à-vis des mésusages des TSO, de la reprise des autres consommations et de l'augmentation de la consommation d'autres substances psychoactives. Pour le suivi du patient il est nécessaire de faire des bilans biologiques : sérologies, (VIH, Virus de l'hépatite C), bilan hépatique (Aspartate Amino-Transférase, Alanine Amino-Transférase et Gamma Glutamine-Transférase). Ce suivi biologique est très utile pour vérifier et prévenir tout effet indésirable des TSO.

Enfin, la cinquième étape pourrait être l'arrêt du TSO si le patient en fait la demande. Il n'y a pas de durée optimale de traitement pour un TSO. L'arrêt doit être envisagé dans des conditions optimales d'un point de vue social et sanitaire. Les expériences montrent des arrêts lents progressifs. C'est le patient qui doit gérer l'arrêt en fonction de ses symptômes. (30)

2 Les traitements de substitution aux opiacés : éléments pharmacologiques et réglementaires

Nous n'aborderons ici que la méthadone et la BHD, l'usage de la Suboxone® étant plutôt marginale en France.

2.1 La Méthadone

2.1.1 Historique

En 1937, l'industrie allemande synthétise un antalgique central, dérivé de la Péthidine appelé Hoechst 10820. En 1941, cette molécule est brevetée mais sa prescription reste limitée, les quantités disponibles sont faibles et la molécule reste peu connue. Après la guerre, le Hoechst 10820 devient américain. Il est rebaptisé méthadone et fait l'objet de nouvelles recherches. Alors que la méthadone est commercialisée en Allemagne comme antalgique, elle est aussi testée aux États-Unis dans le sevrage aux opiacés. Elle est alors utilisée à des posologies décroissantes, en courte cure, et ce jusqu'au début des années 1960. (52) Par la suite, des travaux américains montrent qu'une administration per os quotidienne, à posologie comprise entre 80 et 120mg, permet aux toxicomanes une réinsertion dans une vie sociale acceptable et une réduction durable du manque en héroïne. L'emploi de la méthadone se développe alors aux États-Unis.

En France, c'est en mars 1995, que la méthadone obtient son autorisation de mise sur le marché avec l'indication « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ». La

première prescription ne pouvait se faire qu'en Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes (CSST) anciens CSAPA.

Ce médicament est utilisé depuis des années comme traitement de substitution dans d'autres pays. La méthadone inhiberait l'envie d'héroïne et minimiserait le sentiment de plaisir, d'euphorie ou de sédation. (53) En France, la méthadone se présente sous forme de sirop en récipient uni dose de 5, 10, 20, 40 ou 60 mg. Il existe aussi depuis 2014 la méthadone sous forme gélule.

La mise en place et la surveillance d'une posologie efficace doivent se faire dans des conditions rigoureuses en raison des risques de surdose. Après obtention d'une posologie permettant la stabilisation du patient, le traitement peut être poursuivi par un médecin de ville. Depuis janvier 2002, l'instauration d'un traitement par méthadone est réalisable en dehors des CSAPA, dans les établissements de santé à l'exception des services d'urgences. (54)

La méthadone est classée parmi les médicaments stupéfiants, son usage hors prescription médicale est interdit et passible d'une peine maximum d'un an de prison et de 3 750€ d'amende. (55)

2.1.2 Posologie

La prise initiale du traitement doit se faire à l'apparition des premiers signes de manque. L'initiation du traitement peut être précédée par un test urinaire aux opiacés. Les dosages sont adaptés et personnalisés en fonction des patients et sont donc très variables d'une personne à une autre. Il n'y a pas de posologie maximale pour la méthadone. Le traitement s'effectue à dose croissante puisqu'il existe un risque d'overdose potentiellement mortelle.

On débute souvent entre 20 et 40mg par jour avec un plateau à 60mg. Le traitement peut être adapté en fonction d'analyses urinaires 1 à 2 fois par semaine pendant 3 mois puis 2 fois par mois. Après sa consommation, la méthadone est dépisable durant 3 à 7 jours dans les urines. Ses concentrations plasmatiques peuvent également être mesurées à l'occasion de bilans toxicologiques.

Une fois le bon dosage trouvé, il doit être maintenu aussi longtemps que nécessaire, mais il doit faire l'objet de réévaluations régulières.

La méthadone fait partie des stupéfiants. La prescription de la méthadone se fait sur ordonnance sécurisée, la rédaction se fait en toutes lettres, elle est limitée à 14 jours et non renouvelable. La prescription est limitée à 14 jours et la pharmacie ne peut délivrer que 7 jours maximum de traitement. Dans le cadre de la délivrance en établissement de santé ou en établissement pénitentiaire, le traitement est généralement délivré quotidiennement sous contrôle.

La prescription initiale de la forme sirop est réservée aux services hospitaliers et aux CSAPA. Par la suite, quand le traitement est stabilisé, la délivrance se fait soit en CSAPA soit en pharmacie de ville. Le sirop est très concentré en sucre pour masquer l'amertume de la solution. Après concertation médico-pharmaceutique, à la maison d'arrêt de Lyon Corbas, seule la forme sirop est disponible.

La prescription de la méthadone gélule est limitée à 28 jours et la délivrance à 7 jours. La forme gélule est réservée aux patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés. La prescription initiale de la forme gélule est réservée aux établissements hospitaliers et aux centres spécialisés.

Pour les doses supérieures à 120mg/j, certains auteurs conseillent l'augmentation des doses de méthadone par paliers de maximum 10% par semaine avec une évaluation des symptômes de manque et avant chaque augmentation, mise en œuvre d'une méthadonémie. A partir d'une dose de 120mg/j de méthadone, le patient pourrait passer tous les jours de la semaine pour prendre sa méthadone en consultation ou en pharmacie. (56)

En termes de suivi thérapeutique, de la dose prescrite, une stabilisation peut être obtenue avec des concentrations de méthadone inférieures à 400 ng/ml à T0. Mais en cas de manque, il est conseillé d'augmenter progressivement la dose pour obtenir des valeurs supérieures à 400 ng/ml. Des valeurs entre 400 et 800 ng/ml vont permettre la stabilisation pour la grande majorité des patients. Une dose suffisante et adaptée de méthadone empêche l'apparition d'un syndrome de manque. Il existe un risque d'overdose chez les patients « naïfs » (jamais traités) ou en cas de consommation associées d'autres opiacés. L'utilisateur sous dose efficace de méthadone devrait arrêter le recours à l'héroïne et ainsi qu'aux autres substances psychoactives.

L'éducation des patients est essentielle pour la sécurité et le succès du traitement. De nombreux essais cliniques ont comparé diverses doses de méthadone pour le traitement d'entretien. Il est constaté que les patients recevant des doses de méthadone plus élevée présentent des résultats supérieurs en termes de variables telles que l'abstinence aux opioïdes illicites, l'observance au traitement et la réinsertion psychosociale. (57)

Les hôpitaux universitaires de Genève ont élaboré des recommandations pour les traitements de méthadone haut dosage, supérieur à 120mg/j. Pour les patients qui malgré un dosage de méthadone de 120mg/j, continuent de se plaindre d'état de manque au moins quelques heures avant la prise de méthadone ou qui continuent de s'injecter de l'héroïne ou bénéficient d'une prescription de médicaments qui augmentent le métabolisme de la méthadone, il peut s'agir d'un métaboliseur rapide pour cela il est nécessaire de faire une méthadonémie pour le diagnostiquer ou pas. Une méthadonémie est réalisée à T0 avant la prise de méthadone et à T4 c'est-à-dire 4 heures après la prise de méthadone. Si le rapport T4/T0 est supérieur à 2 alors le patient est diagnostiqué comme métaboliseur rapide. Ensuite, selon les résultats il convient d'adapter les doses, voire de les fractionner. (56)

L'arrêt de la méthadone se fait par décroissance posologique progressive. Chaque semaine on diminue de 1 à 5 mg. La prudence est de rigueur pendant cette période et le suivi est rapproché afin d'évaluer un éventuel syndrome de sevrage ou une reprise de consommation avec un risque majoré de mort par overdose. (58)

En raison de la longue durée d'action de la méthadone, des précautions doivent être prises lors de l'initiation du traitement. La dose de départ doit être augmentée très progressivement pour éviter des phénomènes d'accumulation qui pourraient engendrer une sédation et une dépression respiratoire. La dose efficace est très variable d'un sujet à l'autre. Elle est adaptée en fonction de la quantité d'opiacé consommée quotidiennement et surtout en fonction des symptômes de sevrage. L'opioïde est transformé pour être actif par l'isoenzyme CYP 2B6 du cytochrome P450. Certaines personnes mieux « équipées » que d'autres en isoenzyme CYP 2B6 sont des « métaboliseurs rapides ». Chez ces patients, des symptômes de surdose apparaissent parfois alors que la dose est habituelle. (59) Pour ces « métaboliseurs rapides » le fractionnement de la dose est mis en œuvre.

La méthadone traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. La décision de l'utiliser chez la femme enceinte ou allaitante doit être prise en fonction du rapport bénéfice/risque pour la mère et pour l'enfant. Pendant la grossesse des doses plus importantes sont parfois nécessaires pour maintenir l'équilibre du traitement. Après l'accouchement, il faut prendre des mesures pour prévenir les effets d'un sevrage brutal en méthadone chez le nouveau-né.

Pour une patiente déjà substituée selon le consensus international, il est conseillé de maintenir le même TSO pendant la grossesse avec certains ajustements posologiques si nécessaire. Pour les patientes qui ne sont pas encore intégrées dans un protocole, il est recommandé d'instaurer un protocole de substitution par un TSO. (60) Au niveau mondial, la méthadone est le TSO le plus prescrit y compris pendant la grossesse où il est le standard.

Chez les sujets dépendants aux opiacés, la méthadone n'engendrera pas ou peu d'effets toxiques car leur cerveau a développé une tolérance aux opiacés en reconfigurant les récepteurs opioïdes. Par contre, chez les sujets non dépendants non habitués (sujets « naïfs ») à la consommation d'opiacés, les doses de méthadone supérieures à 30mg/j peuvent être mortelles. La dose létale pour une personne non habituée est de 0,5 à 4mg/kg de poids. (61)

2.1.3 Prise en charge de la douleur

Les patients sous TSO ont une sensibilité accrue à la douleur. Une exposition prolongée aux opioïdes induit un processus d'hyperalgésie décrite comme un état de sensibilisation du système de conduction de la douleur. Cela se manifeste par une augmentation de la sensibilité à la douleur, une aggravation et une extension de la douleur chez les patients traités par opioïdes.

La prise en charge de la douleur aiguë chez les patients sous traitement de substitution aux opiacés représente un enjeu thérapeutique majeur. Le principe est de maintenir le TSO et d'y associer une analgésie multimodale adaptée à l'intensité de la douleur et incluant des mesures non médicamenteuses, des médicaments non opioïdes et ou opioïdes si nécessaire en fonction du TSO. La collaboration entre les différents professionnels de santé est

fondamentale et permet une gestion efficace de la douleur afin de protéger cette population des conséquences sanitaires négatives liées à une douleur insuffisamment soulagée. (62)

La stratégie thérapeutique doit être individualisée et conditionnée par l'étiologie, le type et l'intensité de la douleur et par le TSO employé.

Il faut tout d'abord, assurer la coordination entre les professionnels de santé impliqués et favoriser l'alliance thérapeutique avec le patient afin de mettre en place un traitement antalgique. Puis en cas de douleurs modérée à sévère, il faut envisager un traitement antalgique opioïde de palier 3 à choisir selon le TSO.

Si le patient est sous méthadone, la stratégie la plus classique est de maintenir la méthadone à posologie habituelle et ajouter un opioïde de palier III à libération immédiate par voie orale en prise pluriquotidienne. Il faudrait éviter l'oxycodone en raison du risque d'interactions pharmacocinétiques via le CYP450 et éviter la BHD en raison du risque de syndrome de sevrage. Si la douleur est modérée et de courte durée, certains auteurs recommanderaient de fractionner la dose journalière habituelle en 3 ou 4 prises par jour et associée une augmentation raisonnable de la posologie si nécessaire. Enfin, il faut assurer le suivi du patient afin d'ajuster le traitement et de favoriser la déprescription des antalgiques à distance de l'épisode douloureux. (62)

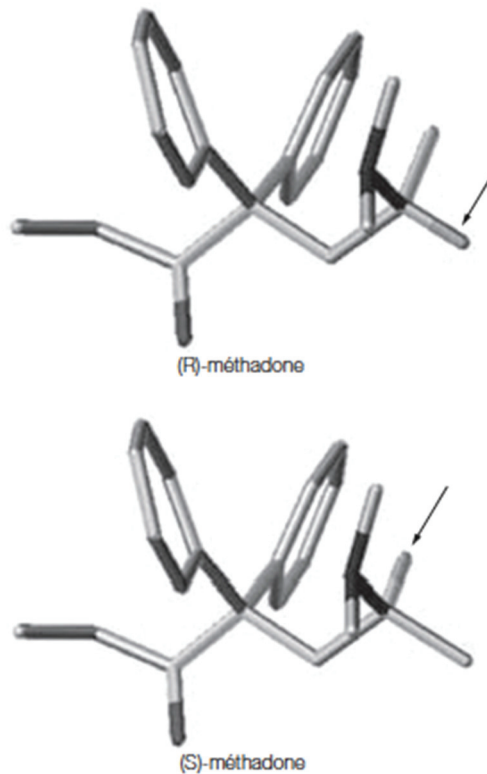
2.1.4 Contre-indications

La méthadone ne doit pas être utilisée en cas d'insuffisance respiratoire grave, chez les enfants de moins de 15 ans, chez les patients hypersensibles à la méthadone et en association avec les antalgiques contenant de la buprénorphine, de la nalbuphine ou de la pentazocine. (63) La présence d'alcool dans le soluté de méthadone est un problème chez des patients totalement abstinents d'alcool après sevrage et en cas d'association avec des médicaments à effet antabuse (métronidazole). Chez le patient diabétique, il faut tenir compte de l'apport en sucre dans le sirop de méthadone.

2.1.5 Pharmacologie (61)

Figure 5 : Structure tridimensionnelle de la méthadone (61)

Le carbone est asymétrique car il porte quatre groupements distincts. Les deux flèches indiquent la position différente de l'hydrogène dans l'espace.



La méthadone est un agoniste opiacé complet de synthèse. C'est un racémique du chlorhydrate de 6-diméthylamino-4,4-diphényl-3-heptanone, composé de la forme (R)-méthadone et (S)-méthadone. In vitro, le composé (R) déplace 50 % de naloxone radio marquée pour une concentration 10 fois moins importante que le composé (S). Le pouvoir analgésique du composé (R) chez l'homme semble être 50 fois plus puissant que celui du composé (S). Les propriétés de substitution de la méthadone sont donc principalement dues au composé (R). La méthadone est un agoniste puissant des récepteurs μ , avec une action similaire aux opioïdes endogènes comme les enképhalines. Son affinité pour les récepteurs μ ($K_i = 3,5$ nM) est inférieure à celle de la morphine ($K_i = 1,41$ nM). Elle présente également une affinité pour le récepteur NMDA [$K_i = 3,4$ μ M pour le composé (R) et $K_i = 7,4$ μ M pour le composé(S)]

C'est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine [$K_i = 0,014 \mu M$ pour le composé (R) et $K_i = 0,992 \mu M$ pour le composé (S)] et un inhibiteur de la recapture de la norépinéphrine [$K_i = 0,702 \mu M$ pour le composé (R) et $K_i = 12,7 \mu M$ pour le composé (S)].

Enfin, la méthadone est une molécule liposoluble et basique avec un pKa égal à 9,2. (61)

2.1.6 Mécanisme d'action

La méthadone est un opioïde analgésique. C'est un agoniste complet des récepteurs opioïdes de type mu. La méthadone vient donc se substituer à l'opiacé dont le sujet est dépendant, en occupant les récepteurs, ce qui évite le manque. Elle a très peu d'effet euphorisant. L'arrêt brutal de la méthadone provoque un syndrome de sevrage proche de celui de l'héroïne. (61)

2.1.7 Données pharmacocinétiques

Après absorption par la voie orale, la méthadone passe dans le sang du patient et est stockée rapidement dans le tissu adipeux d'où elle est libérée progressivement ce qui explique sa longue durée d'action de 24h.

ABSORPTION : du fait de son caractère liposoluble, la méthadone administrée par voie orale est bien absorbée par le tube digestif, le pic plasmatique T_{max} est observé 2,5 à 4 heures après l'administration. Elle est détectable dans le sang entre 15 et 45 minutes après l'absorption. L'absorption est plus lente chez les usagers de drogues que chez le volontaire sain, en raison d'une diminution de la vidange gastrique et du ralentissement du péristaltisme intestinal induits par les opiacés. On observe un pic secondaire environ 4 heures après l'administration, dû au cycle entéro hépatique. Elle subit un effet de premier passage hépatique.

DISTRIBUTION : la méthadone se lie à l'albumine et aux autres protéines plasmatiques et tissulaires, ce qui peut expliquer ses effets cumulatifs et sa lente vitesse d'élimination (son taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 60% à 90%). Les concentrations tissulaires en méthadone (poumon, foie, rein) sont supérieures à la concentration plasmatique. Elle diffuse à travers le placenta et est excrétée dans le lait.

Des variations de concentrations plasmatiques interindividuelles sont observées chez les sujets dépendants aux opioïdes. Pour des patients recevant 100 ou 120 mg/jour de méthadone, la demi-vie plasmatique du produit est très variable, allant de 13 à 47 heures (moyenne : 25 heures).

METABOLISME : La méthadone est métabolisée principalement au niveau hépatique où elle subit une N-déméthylation et une cyclisation sans conjugaison. Elle est métabolisée par le foie en deux métabolites inactifs qui sont ensuite éliminés dans les urines et les fèces. La méthadone est un inducteur de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450, ce qui favorise son propre métabolisme pendant le premier mois et ce qui fait varier les paramètres pharmacocinétiques lors de la mise en place du traitement. Cependant, le CYP 3A4 aurait peu d'influence sur le métabolisme de la méthadone. (64) Elle serait également métabolisée par le CYP 2B6 et CYP 2C19. Les « métaboliseurs rapides » du CYP 2B6 ou la coprescription de méthadone avec des médicaments inhibiteurs du CYP 2B6 entraînent des variations des paramètres pharmacocinétiques. (61) Les CYP 2B6 et CYP 2C19 ont des effets stéréosélectifs sur son métabolisme. Le CYP 2B6 métabolise préférentiellement la S-méthadone et le CYP 2C19 la R-méthadone. Le métabolisme de la méthadone dépend principalement de l'isoenzyme CYP 2B6. Dans le foie la méthadone est métabolisée par plusieurs enzymes qui ont également en charge la dégradation de nombreux médicaments ainsi que de l'alcool, d'où la survenue possible d'interactions soit avec certains médicaments soit avec l'alcool.

En cas d'intoxication alcoolique aiguë, la concentration de méthadone dans le sang s'élève car l'alcool est métabolisé de façon prioritaire. Si la consommation excessive d'alcool est régulière, la puissance de dégradation des enzymes est augmentée et celle-ci persiste une fois que l'alcool a été éliminé. On peut s'attendre à une accélération du métabolisme de la méthadone et une diminution de sa concentration dans le sang. L'ingestion d'alcool est donc fortement déconseillée en cas de traitement par méthadone non seulement du point de vue pharmacodynamique mais aussi pharmacocinétique.

ELIMINATION : la méthadone est excrétée par filtration glomérulaire puis subie une réabsorption rénale. Sa clairance rénale diminue avec l'augmentation du pH urinaire. L'excrétion urinaire est dose-dépendante et représente la voie principale d'élimination. Après

l'administration d'une dose unique de méthadone, 20% sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et 13% sous forme métabolisée. 20 à 40% de la dose initiale sont également excrétés dans les fèces sous forme métabolisée via la bile. La méthadone peut être trouvée dans la sueur et la salive. (63)

La méthadone a une demi-vie d'élimination beaucoup plus longue que l'héroïne, en moyenne de 22 heures ce qui permet de réduire la fréquence des prises. En effet, ces propriétés pharmacocinétiques permettent une prise quotidienne unique. (61)

2.1.8 Effets indésirables

Tableau 4 : Effets indésirables de la méthadone (61)

	EFFETS INDESIRABLES
Chez les usagers	Euphorie / Vertiges / Somnolence / Nausées
Fréquents	Constipation / Hypersudation
Les plus dangereux	Dépression respiratoire / Arrêt respiratoire / Arrêt cardiaque avec allongement onde QT
Si surdosage	Myosis / Bradypnée / Dépression respiratoire / Somnolence / Coma / Bradypnée / Apnée

Si le risque vital est engagé on peut injecter un antagoniste opioïde : la naloxone.

CredibleMeds® a établi la liste des médicaments qui allonge l'intervalle QT et entraîne des torsades de pointe et les a classé en trois catégories différentes : 1) Risque connu de torsade de pointe, 2) Risque possible de torsade de pointe et 3) Risque conditionnel de torsade de pointe. La méthadone fait partie d'après CredibleMeds® des médicaments ayant un risque connu de torsade de pointe. (65)

2.1.9 Interactions médicamenteuses

Les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes sont contre indiqués ou soumis à précautions d'emploi (certains anti arythmiques, neuroleptiques, antiparasitaires ...) Les morphiniques agonistes-antagonistes comme la nalpbuphine, la buprénorphine, la

pentazocine sont contre indiqués. La Naltrexone aussi est contre-indiquée car elle est antagoniste.

Il est déconseillé d'associer un anti arythmique avec la méthadone car il y a un risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et un risque de torsade de pointe. Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments. L'hypokaliémie est un facteur favorisant comme la bradycardie ou un allongement préexistant de l'intervalle QT congénital ou acquis. L'alcool est aussi déconseillé à cause du risque de majoration de l'effet dépresseur du système nerveux central. (63)

2.2 La Buprénorphine Haut Dosage (BHD)

Nous aborderons principalement dans cette partie le Subutex® car l'Orobupre® est beaucoup moins consommée.

2.2.1 Historique

En France, la buprénorphine a été commercialisée sous le nom de Temgésic® comme analgésique dans le traitement de la douleur, sous forme de comprimés dosés à 0,2mg. Initialement utilisée comme médicament antidouleur, elle est devenue traitement de substitution aux opiacés à partir des années 90. Elle a alors servi de substitution d'appoint à l'héroïne, ce qui permettait aux personnes dépendantes aux opiacés de pallier le manque voire de commencer un processus de sevrage. Après plusieurs années de travail entre les laboratoires pharmaceutiques, les associations et les professionnels de santé, en février 1996 un nouveau médicament la Buprénorphine Haut dosage sous le nom de Subutex® obtient son AMM en France.

Le médicament permet de diversifier l'offre de soins en mettant à disposition un traitement pouvant être prescrit en médecine de ville. La BHD, définie comme la buprénorphine administrée par voie orale à des doses unitaires supérieures à 0,2 mg par prise, a été mise sur le marché quelques mois après la méthadone.

La BHD 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 adolescents de plus de 15 ans,

volontaires pour recevoir un traitement de substitution. Il existe actuellement sur le marché deux spécialités principales à base de buprénorphine : le Subutex®, comprimé sublingual et l'Orobupré®, comprimé orodispersible.

2.2.2 Posologie

Pour être efficace, ce traitement doit s'inscrire dans le long terme. De manière habituelle, un traitement de substitution se poursuit pendant plusieurs années. La posologie maximale recommandée dans l'autorisation de mise sur le marché était de 16mg/j lors de la mise sur le marché puis de 24 mg/jour à partir de 2018. (66)

Afin de ne pas exposer un patient dit « naïf » aux opiacés dans ce traitement et d'objectiver la réalité de la consommation antérieure d'opiacés, il est possible d'effectuer à l'identique de la méthadone, en accord avec le patient et avant l'instauration du TSO, une recherche urinaire de produits opiacés (morphine, héroïne, opium, codéine, pholcodine, buprénorphine et méthadone).

La seule voie efficace et tolérée est la voie sublinguale. Avant d'instaurer le traitement il faut attendre 10h après la dernière prise d'opiacés du fait de son profil agoniste/antagoniste.

La dose initiale est de 2 à 6 mg/jour en une prise. Pendant la phase d'instauration du traitement, il est recommandé de contrôler quotidiennement l'administration afin de s'assurer que le comprimé est placé correctement sous la langue (forme sublinguale).

La dose doit être prise une fois par jour. 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/j. La posologie maximum ne doit pas dépasser 24 mg/jour. Les modifications de posologie sont ensuite déterminées après réévaluation de l'état clinique et de la prise en charge globale du patient.

Il s'agit d'un médicament liste 1, assimilé stupéfiant. Une délivrance quotidienne de la buprénorphine est recommandée, pendant la période d'instauration du traitement. Par la suite, et en traitement d'entretien, des doses de médicament pour plusieurs jours pourront être remises au patient. La délivrance doit être fractionnée avec 7 jours maximum sauf

mention expresse du prescripteur « Délivrance en une fois ». En effet, progressivement, la durée de prescription pourra atteindre 28 jours au vu de l'observance et de l'absence de signe de mésusage. La prescription est obligatoirement faite sur ordonnance sécurisée établie par tout prescripteur avec rédaction de la posologie en toutes lettres, la mention systématique du nom du pharmacien ou de la pharmacie d'officine. (67) Il y a absence de délai de carence c'est-à-dire que la totalité du traitement peut être délivrée quelle que soit la date de présentation de l'ordonnance sous réserve que celle-ci soit valide. A la délivrance il doit apparaître sur l'ordonnance : le timbre de l'officine, le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, la date d'exécution et la quantité délivrée en unités de prise. L'enregistrement du nom et de l'adresse du porteur de l'ordonnance et un justificatif d'identité si ce n'est pas le patient, est obligatoire en plus du nom et de l'adresse du patient. Une conservation dans les archives pendant 3 ans de la copie de l'ordonnance après exécution doit être réalisée. Le renouvellement de la même prescription et le chevauchement sont interdits sauf mention du prescripteur. (68)

La posologie d'entretien est destinée à prévenir le syndrome de sevrage mais aussi à réduire l'appétence du patient aux opiacés et aux autres substances psychoactives. Elle est généralement comprise entre 8 et 12 mg par jour ; elle est généralement atteinte en une à deux semaines.

Lorsque l'évaluation clinique et la demande du patient conduisent à envisager l'arrêt du traitement, celui-ci doit être effectué avec précaution. Pour éviter des symptômes de sevrage et une rechute éventuelle, la dose de buprénorphine peut être diminuée progressivement jusqu'à l'arrêt du traitement.

Après une période de stabilisation jugée satisfaisante, si le patient l'accepte, le médecin pourra proposer au patient de diminuer progressivement sa dose de buprénorphine, jusqu'à un arrêt total du traitement de substitution. La mise à disposition de comprimés sublinguaux dosés respectivement à 0,4 mg, 1mg, 2 mg, 4mg, 6mg et 8 mg permet une diminution progressive de la posologie. Durant la période d'arrêt du traitement, une attention particulière sera portée aux risques de rechute.

- Relais : le passage de la BHD à la méthadone est conseillé s'il y a de fortes douleurs ou s'il existe un mésusage de la BHD ou bien à la demande du patient. (69) L'administration

de méthadone chez un patient sous BHD peut entraîner un syndrome de sevrage si la BHD n'est pas totalement éliminée lors de la première dose de méthadone. En cas d'arrêt de BHD pour un passage à la méthadone, il est conseillé par certains auteurs de prendre contact avec une structure spécialisée en addictologie (CSAPA ou hospitalière) qui pourra établir une primo-prescription de méthadone. Un intervalle libre d'au moins 12 heures ou l'attente de l'apparition des premiers signes de sevrage suite à la dernière prise de BHD est souhaitable avant la première prise de méthadone.

- Relais : passage de la méthadone à la buprénorphine : (69)

Le remplacement de la méthadone par la BHD peut être sollicité par des patients en raison, par exemple, d'effets indésirables tels que prise de poids ou hypersudation ou à la demande du patient (préférence galénique ou efficacité de la substitution). Cette transition est tout aussi délicate à réaliser que la précédente. L'administration trop précoce de BHD chez un patient traité par méthadone précipite l'apparition d'un important syndrome de sevrage. En cas de passage de la méthadone à la BHD, il est nécessaire de réduire au préalable la méthadone à la dose la plus faible possible et d'attendre au moins 48 heures après la dernière prise de méthadone et l'apparition des signes de sevrage. Cette transition étant délicate au point de pouvoir entraîner des ruptures de prise en charge, il est recommandé d'orienter le patient vers un addictologue.

La buprénorphine peut être prescrite pendant la grossesse avec un suivi médical adapté, en fonction du bénéfice/risque pour la mère et l'enfant. Une adaptation de la posologie peut être nécessaire afin de maintenir l'efficacité du traitement. Un syndrome de sevrage et/ou une dépression respiratoire peuvent être observés chez le nouveau-né à la naissance c'est pourquoi une surveillance néonatale doit être envisagée. La buprénorphine et ses métabolites passent dans le lait maternel, il est recommandé de ne pas allaiter en cas de traitement cependant cette quantité est d'environ 1% de la dose maternelle, l'utilisation de la BHD est possible en cours d'allaitement.

Ces médicaments sont à tenir hors de la portée des enfants. Il ne faut pas sortir à l'avance le médicament de son emballage et le conserver dans un endroit sûr.

Contrairement à la méthadone et à la morphine, la buprénorphine entraînerait moins de dépendance physique et de signe de manque lors de l'arrêt. Cela est probablement dû à sa moindre efficacité biologique, car c'est un agoniste morphinique partiel, et à la lenteur du détachement de la molécule du récepteur, car l'affinité est forte. En 2017, la buprénorphine reste le traitement de substitution aux opiacés le plus utilisé en France, avant la méthadone. (69)

En définitive, la mise en place d'un traitement de substitution devrait permettre de retrouver un mieux-être personnel et social y compris si la dépendance persiste. Le traitement doit être pris chaque jour et impose des consultations médicales fréquentes en raison des conditions de délivrance du produit. Arrêter le traitement de substitution est possible. La règle à respecter est de diminuer très progressivement les posologies. Mais l'arrêt d'un médicament de substitution n'est pas impératif. Tant que la substitution permet un équilibre psychique et une réinsertion sociale, la poursuite du TSO est justifiée. Toute tentative d'arrêt imposée au patient risquerait de compromettre cet équilibre, voire de provoquer un retour à l'usage de drogues.

2.2.3 Prise en charge de la douleur

Comme pour la méthadone. La prise en charge de la douleur chez le patient sous BHD est un enjeu thérapeutique majeur. Il faut aussi assurer la coordination entre les professionnels de santé impliqués et favoriser l'alliance thérapeutique avec le patient afin de mettre en place un traitement antalgique. Le traitement de la douleur chez ces patients est plus complexe du fait des propriétés pharmacologiques de la buprénorphine.

La stratégie qui consiste en un maintien de la BHD avec ajout d'un antalgique opioïde a été proposée par certains mais reste délicate. Cette association est à risque de syndrome de sevrage et constitue une contre-indication formelle dans la monographie du produit en raison du risque d'overdose. L'antalgie pourrait également être insuffisante du fait de la forte affinité de la buprénorphine sur les récepteurs.

Si la douleur est légère à modérée et de courte durée comme mentionné précédemment il est possible de fractionner la dose journalière habituelle en 3 ou 4 prises par jour et associée une augmentation raisonnable de la posologie si nécessaire.

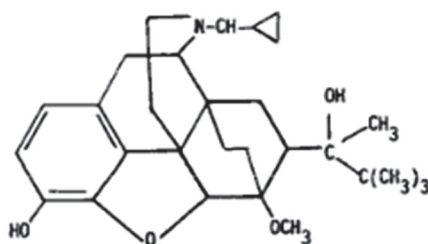
En cas de douleur sévère, la BHD peut être arrêtée et remplacée par de la méthadone avec ajout d'un opioïde fort à libération immédiate à titrer progressivement afin d'atteindre une analgésie efficace. Certains auteurs proposent un arrêt de la BHD et une fois l'épisode douloureux terminé l'antalgique peut être arrêté et le TSO repris. Il est recommandé d'effectuer cette stratégie en milieu hospitalier avec l'aide des spécialistes en addictologie et des délais à respecter souvent supérieures à 24h à l'arrêt comme à la reprise de la BHD sont nécessaires. (62) Le relais par méthadone en cas d'épisodes douloureux sévères avec ajout d'un antalgique opioïde est la stratégie régulièrement mise en œuvre.

2.2.4 Contre-indications

Les contre-indications principales sont : l'hypersensibilité, les enfants de moins de 15 ans, l'insuffisance respiratoire sévère, l'insuffisance hépatique sévère, l'intoxication alcoolique aigue ou la prise de méthadone ou d'analgésiques morphiniques de palier 3. L'association avec des analgésiques morphiniques de palier 2 est déconseillée (tramadol, codéine). (69) Le risque d'overdose mortelle par dépression respiratoire augmente si le patient prend des benzodiazépines, d'autres opioïdes ou de l'alcool pendant le traitement à base de buprénorphine. (70)

2.2.5 Pharmacologie

Figure 6 : Structure de la Buprénorphine Haut Dosage (75)



2.2.6 Mécanisme d'action

La buprénorphine est un agoniste morphinique partiel (activité opiacée intrinsèque faible) qui présente une haute affinité pour les récepteurs opiacés mu et est également un antagoniste des récepteurs opiacés « k ». Elle va de ce fait produire des effets semblables aux opiacés, réduire le manque, diminuer le craving et réduire les effets des autres opiacés sans produire d'euphorie marquée. Les effets secondaires sont semblables à ceux des autres opiacés. Elle induirait moins de transpiration et de dépression respiratoire. (19)

La liaison aux récepteurs serait saturable et cette propriété limiterait le risque de surdosage. Le caractère partiel de l'agoniste rend compte, d'un effet plafond limitant partiellement la dépression respiratoire. Par ailleurs, lorsqu'un patient consomme ou est traité au long cours, par un agoniste complet des récepteurs opioïdes μ (méthadone, héroïne), l'administration sublinguale de buprénorphine induit un syndrome de sevrage opioïde. La buprénorphine qui a une forte affinité pour les récepteurs opiacés mais d'une moindre activité intrinsèque « chasserait » l'agoniste complet (la méthadone ou l'héroïne) des récepteurs et provoquerait alors un syndrome de sevrage.

2.2.7 Données pharmacocinétiques

Présentée sous forme de lyophilisat à administrer en sublingual, la buprénorphine passe rapidement dans le sang. Elle est rapidement stockée dans les graisses dont elle est progressivement libérée comme pour la méthadone. Sa durée d'action est longue, environ 30 heures.

ABSORPTION : par voie orale, la buprénorphine subit une N-désalkylation et une glycuconjugaison dans l'intestin grêle et dans le foie par un important effet de premier passage. L'administration du médicament par voie orale est plutôt inappropriée. Par voie sublinguale, la biodisponibilité absolue de la buprénorphine est mal connue, mais a été estimée entre 15 et 30 %. La biodisponibilité est très différente d'un patient à un autre et chez un même patient, cela dépend beaucoup du temps de maintien en sublingual du lyophilisat (environ 10 minutes sans avaler sa salive). 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.(69)

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

METABOLISME : La buprénorphine est largement métabolisée par N-désalkylation en norbuprénorphine. Puis la buprénorphine et la norbuprénorphine subissent une glucuroconjugaison. La norbuprénorphine est un métabolite actif dont le pouvoir analgésique est moindre. Les métabolites des glucuroconjugaisons sont considérés comme inactifs. Des données cliniques confirment que le CYP 3A4 est responsable de la N-désalkylation de la buprénorphine. La N-désalkylbuprénorphine est un agoniste μ de faible activité intrinsèque. (71)

ELIMINATION : L'élimination de la buprénorphine est bi ou tri-exponentielle, due en partie à une réabsorption de la buprénorphine après hydrolyse intestinale du dérivé conjugué, et au caractère hautement lipophile de la molécule. La buprénorphine est essentiellement éliminée dans les fèces par excrétion biliaire des métabolites glycuconjugués (70 %), le reste étant éliminé par les urines.(72) La demi-vie d'élimination est de 32 heures. Cette demi-vie longue permet de réduire la fréquence des prises, ce qui est une propriété intéressante dans ce traitement au long cours comme TSO.

Tableau 5 : Caractéristiques pharmacocinétiques de la Buprénorphine Haut Dosage
(77)

BHD	Valeur moyenne
Biodisponibilité (F)	15-30%
Métabolisme	Hépatique
Pic plasmatique (Tmax)	90 minutes
T1/2	32h
Élimination	Fèces 70% Urines 30%

2.2.8 Effets indésirables

Dans les conditions normales d'utilisation, les effets indésirables les plus souvent retrouvés sont liés à l'action opioïde de la BHD : infection, insomnie, céphalées, somnolence, asthénie, constipation, douleurs abdominales, nausées et vomissements, sudation excessive, syndrome de sevrage. (26) La buprénorphine peut aussi entraîner une chute brutale de la tension artérielle provoquant une sensation de vertige lors du passage trop rapide de la position couchée ou assise à la position debout (hypotension orthostatique). La somnolence et le ralentissement idéo-moteur doivent faire rechercher la prise concomitante d'autres psychotropes et surtout de benzodiazépines, mais aussi d'alcool ou de cannabis.

Des cas d'hépatites ont été rapportés lors de mésusages. En cas de suspicion d'atteinte hépatique, il est nécessaire de pratiquer un bilan biologique et étiologique. Selon les cas, le médecin pourra soit interrompre le traitement dans les conditions adéquates, soit mettre en place une surveillance étroite de la fonction hépatique.

Comme mentionné précédemment, CredibleMeds® a établi la liste des médicaments qui allonge l'intervalle QT et entraîne des torsades de pointe et les a classés en trois catégories différentes : 1) Risque connu de torsade de pointe, 2) Risque possible de torsade de pointe et 3) Risque conditionnel de torsade de pointe. La buprénorphine fait partie d'après CredibleMeds® des médicaments ayant un risque possible de torsade de pointe. (65)

2.2.9 Interactions médicamenteuses

La buprénorphine présente des interactions avec :

- L'alcool : majoration de l'effet sédatif
- La naltrexone indiquée dans le maintien de l'abstinence alcoolique : risque d'apparition d'un syndrome de sevrage
- Les analgésiques de palier II et III (ex : tramadol, codéine, poudre d'opium, morphine ...) : risque de diminution de l'effet analgésique du morphinique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage
- Les benzodiazépines : l'association avec des BZD expose au risque de décès par dépression respiratoire d'origine centrale, notamment en cas d'usage détourné de la buprénorphine par voie intraveineuse et en cas de fortes doses administrées. Il

faudrait plutôt ainsi éviter de prescrire des benzodiazépines lors de l'instauration de traitement par BHD. Si un traitement par benzodiazépines est déjà en cours, il devrait être réévalué à l'occasion de cette prescription de BHD et en cas de dépendance aux benzodiazépines, une prise en charge adaptée doit être mise en œuvre de façon concomitante. (73)

2.2.10 Mésusages

Les mésusages de la buprénorphine, altèrent l'efficacité et la sécurité de ce médicament : injection par voie intraveineuse, consommation par voie nasale ou fumée, association avec des benzodiazépines. Les usages détournés (trafic ou revente notamment et usage hors prescription) a conduit l'AFSSAPS à demander en 2006 la mise en place d'un plan de gestion des risques pour l'ensemble des spécialités à base de buprénorphine. Ce plan comprend des mesures de sécurisation du stockage à la distribution du produit, une gestion spécifique de la pharmacovigilance, des études observationnelles et des mesures de minimisation des risques.(74) Ces spécialités ont aussi fait l'objet d'un suivi de pharmacodépendance et de pharmacovigilance en 2007. L'objectif était d'apprécier l'impact de la commercialisation des génériques sur l'utilisation et le profil de sécurité de la buprénorphine (effets indésirables, mésusages, détournement, pharmacodépendance).

A la suite de ces études, la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes en décembre 2009 propose :

- Une nouvelle communication vers les professionnels de santé et les patients afin d'informer sur les risques liés aux interactions, sur les effets indésirables et sur le bon usage du médicament.
- Une analyse de la préférence des usagers pour le princeps
- Concentrer le Plan d'action de l'Assurance Maladie sur les plus forts dosages et dans les régions où le détournement est important
- Le recours à l'avis d'un spécialiste en addictologie pour des posologies journalières supérieures à 16mg.
- Une prescription et une délivrance hebdomadaires, le premier mois de traitement pour diminuer les complications initiales et favoriser une meilleure prise en charge (75)

De ce fait, les professionnels de santé ont été informés par une lettre. Depuis mars 2019, dans le cadre des mesures additionnelles de réduction du risque des spécialités à base de BHD en accord avec l'ANSM, un document de bon usage et d'information à destination des patients doit être remis lors de la prescription ou de la délivrance de ces médicaments. (76) Cette brochure a pour objectifs de rappeler les modalités de prise des spécialités à base de BHD, les interactions et les dangers liés aux mésusages de ces médicaments. (70)

2.3 Synthèse

Tableau 6 : Tableau comparatif des caractéristiques de la méthadone et de la BHD
(27)

		MÉTHADONE		BUPRÉNORPHINE
Mode d'action		Agoniste		Agoniste/antagoniste
Posologie		Initiale : 30-40mg/j Usuelle : 60-100mg/j En 1 prise/j sauf si métaboliseur rapide Paliers : 5 à 10mg		Initiale : 2-4mg/j Usuelle : 8-16mg/j Max : 24mg/j En 1 prise/j Paliers : 2-4mg
Grossesse/Allaitement	+	Pas d'effet malformatif observé Passage à 60% de la barrière placentaire et risque de syndrome de sevrage à la naissance Possible nécessité d'augmenter les posologies en fin de grossesse Allaitement : faible absorption par le nouveau-né (3% de la dose ingérée par la mère)	-	Pas d'effet malformatif observé Passage à 50% de la barrière placentaire et risque de syndrome de sevrage à la naissance Possible nécessité d'augmenter les posologies en fin de grossesse Allaitement : faible absorption par le nouveau-né (1% de la dose ingérée par la mère)
Effets indésirables	+	Hypersudation, nausées, constipation, euphorie, vertiges, somnolence, sédation, dysurie, oedèmes, dépression respiratoire, troubles cardiaques	-	Insomnie, céphalées, hypotension-orthostatique, vertiges, constipation, nausées, asthénie, somnolence, sudation
Risque de surdose	--	Risque de surdose mortelle Surdosage accidentel (enfant)	+	Moindre risque de surdose (sauf interaction)

Pharmacocinétique	-	Variations interindividuelles importantes : dosage plasmatique si nécessaire (méthadonémie) Métabolisme hépatique Élimination rénale et fécale T1/2 : 22h	+	Peu de variations d'un sujet à l'autre Métabolisme hépatique Élimination rénale et fécale T1/2 :32h
Satisfaction	+	Meilleure satisfaction : moins d'anxiété	-	Moindre satisfaction (risque de consommations associées)
Interactions pharmacodynamiques	-	Les médicaments dépresseurs respiratoires et dépresseurs du SNC peuvent favoriser une dépression respiratoire Agonistes-antagonistes morphiniques	+	Benzodiazépines (en particulier à forte posologie) et autres médicaments dépresseurs su SNC : risque de dépression respiratoire mortelle
Interactions pharmacocinétiques	--	Induction enzymatique : anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital), rifabutine, rifampicine, griséofulvine, antirétroviraux (lopinavir, nelfinavir, ritonavir, efavirenz, névirapine) : risque de diminution des concentrations plasmatiques de méthadone. Inhibition enzymatique : IRS (fluvoxamine), cimétidine (>800mg/24h) : risque de surdosage. Intérêt du dosage plasmatique pour évaluer les interactions par induction ou inhibition enzymatique en cas de réponse insuffisante ou excessive au traitement. Cytochrome P450: <ul style="list-style-type: none">• CYP 2B6 ++• CYP 2C19 +• CYP 3A4 -	+/-	Induction enzymatique : prudence en cas d'association à des anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne) ou à la rifampicine. Inhibition enzymatique : surveillance renforcée en cas d'association à des antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole) et des inhibiteurs des protéases (nelfinavir, ritonavir et indinavir). Le risque d'interaction par inhibition ou induction enzymatique serait moindre que pour la méthadone. Cytochrome P450 : CYP 3A4 +
Forme pharmaceutique et présentations	+ + + - -	Gamme complète de dosages La forme sirop est difficile à l'injection Forme gélule disponible Excipients : sucre (diabétique), alcool (risque avec les médicaments à effet antabuse)	+ -	Gamme complète de dosages Administration en sublinguale

		Difficultés de stockage		
Gestion de la douleur aigüe	+	Ajout d'un opioïde fort possible	-	Arrêt de la BHD, remplacement par la méthadone puis ajout d'un opioïde fort, stratégie plus complexe
Toxicités	-	Toxicité endocrinienne : hépatotoxicité, élévation des enzymes hépatiques, hyperglycémie, prise de poids, rhabdomyolyse	-	Risque d'atteinte hépatique : hépatite aigüe grave si mésusage ou si forte dose
Mésusages	+	Rare, difficilement injectable	-	Possibilité de mauvaise utilisation : comprimé pouvant être injecté, sniffé ou fumé Plus fréquents, facilement injectable (hydrosoluble), sniff, inhalation
Risque de toxicité cardiaque (Torsade de Pointe)	-	Risque connu	+	Risque possible
Règlementaire	- -	Prescription initiale en CSAPA ou établissement de santé Prescription de 14j max	+ +	Prescription initiale par un médecin généraliste possible Prescription de 28j max
Relais	-	BHD puis méthadone : blocage des effets de la méthadone tant qu'il y a de la BHD, délai de plus de 12h	+	Méthadone puis BHD : délicat, risque de syndrome de sevrage, délai de 48h
Autres				Explications nécessaires pour utilisation optimale de la voie sublinguale

+ : avantage, - : inconvénient, SNC : Système nerveux central, IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine

Au final, l'emploi de la BHD est potentiellement moins dangereux en ce qui concerne le risque d'overdose : son effet antagoniste partiel limite la dépression du centre respiratoire par effet plafond. Ce bénéfice potentiel doit cependant être pondéré par une plus grande fréquence de mésusage (injection IV). La BHD est hydrosoluble et donc plus facilement injectable que la méthadone. Le risque d'overdose est réel si le produit est injecté en cas de poly intoxication (effet additif voire synergique avec d'autres déprimeurs du système nerveux central (SNC) comme l'alcool ou les benzodiazépines). Ce mésusage plus fréquent accroît également le risque de contamination virale et bactérienne. Le choix entre méthadone et BHD se fera donc au cas par cas, essentiellement en fonction du contexte

physiopathologique et des attentes des patients, des contraintes et modalités d'usage du patient et enfin de l'expérience du médecin. (77)

Les TSO, associés aux soins psychologiques et sociaux ont démontré leur efficacité en réduisant l'usage problématique des morphiniques contribuant ainsi à diminuer la mortalité par overdose, les infections par virus VIH et VHC, la criminalité, et à restaurer l'autonomie et l'intégration des sujets dans la société, avec une meilleure qualité de vie. (78)

En définitive, les professionnels de santé ont un rôle majeur à jouer dans la prise en charge des patients dépendants aux opiacés. Les médecins et les pharmaciens sont en première ligne pour le diagnostic, la décision thérapeutique, la prescription, le suivi et l'accompagnement des personnes ayant une conduite addictive aux opiacés. De plus, la prise en charge est très encadrée légalement et des règles spécifiques (ordonnances sécurisée, délai de délivrance, prescription initiale en établissement de santé) liées à la prescription et à la dispensation des stupéfiants sont à respecter. (79)

3 Les médicaments coprescrits avec les TSO

Les analgésiques correspondent à la classe médicamenteuse la plus fréquemment remboursée aux bénéficiaires de TSO, devant les anxiolytiques, les hypnotiques, les antidépresseurs et les neuroleptiques. Entre 2011 et 2015, les niveaux de consommation de ces médicaments ont augmenté pour les analgésiques et les anxiolytiques, quel que soit le TSO associé, et ont diminué pour les hypnotiques et les antidépresseurs. (22)

3.1 Les benzodiazépines (BZD)

3.1.1 Pharmaco-épidémiologie

En 2015 en France, environ une vingtaine de BZD sont commercialisées. La France se situe au 2^{ème} rang européen en termes de consommation de BZD et au 3^{ème} rang de la consommation d'hypnotiques et 2^{ème} rang de la consommation d'anxiolytiques en Europe. Entre 2012 et 2015, la consommation européenne a baissé de 5,1% tandis que la consommation française a baissé de 10%. Les données de vente en ville indiquent que 64,5 millions de boîtes de BZD anxiolytiques ont été vendues en 2015 et 46,1 millions de boîtes d'hypnotiques. Suite à la mise en place de mesures réglementaires plus strictes concernant

la prescription et la délivrance du Clonazépam, BZD dont le mésusage et le trafic est fréquent, sa consommation a diminué de 84% en 5 ans. Les traitements BZD, à l'exception du Clonazépam, sont initiés par les médecins généralistes dans 82% des cas. (2)

En France en 2017, 13,4% de la population française a eu au moins un remboursement de BZD. Soixante-cinq pour cent des consommateurs de BZD sont des femmes et l'âge médian est de 57 ans. Enfin, l'Alprazolam est la BZD la plus utilisée chez les moins de 65 ans.

3.1.2 Mécanisme d'action

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est le neurotransmetteur inhibiteur le plus répandu du système nerveux central. Il facilite l'entrée du chlore dans les neurones et augmente la charge négative du neurone. Cela favorise l'inhibition de l'activité cellulaire et ralentit la transmission nerveuse. (80)

Plus en détail, le GABA se fixe sur deux types de récepteurs : les GABA_A et les GABA_B. Les benzodiazépines se fixent sur les GABA_A seulement. Ces récepteurs sont formés de deux sous-unités alpha et beta et une sous unité gamma. Pour chaque type de sous unités, il existe plusieurs sous-types. Les benzodiazépines vont potentialiser l'effet inhibiteur du GABA. En se fixant aux récepteurs GABA_A à l'aide des sous unités alpha et gamma, les BZD augmentent l'affinité du GABA à son site de liaison, entraînant une augmentation de la fréquence et de la durée d'ouverture du canal chlore. Cela va hyperpolariser le neurone et le rendre moins excitable. (81)

3.1.3 Données pharmacocinétiques

Les BZD sont des molécules de faible poids moléculaire et très liposolubles, leur passage est rapide vers le système nerveux central et leur volume de distribution est grand.

ABSORPTION : par voie orale, pour la plupart des BZD, l'effet apparaît 30 minutes à deux heures après leur ingestion. Elles sont toutes facilement absorbées par le tractus gastro-intestinal grâce à leur caractère liposoluble qui assure une diffusion passive vers les capillaires sanguins. L'absorption est rapide et importante de 70 à 90% mais une variabilité interindividuelle existe. La quasi-totalité des BZD sont dégradées par les enzymes des sucs gastriques.

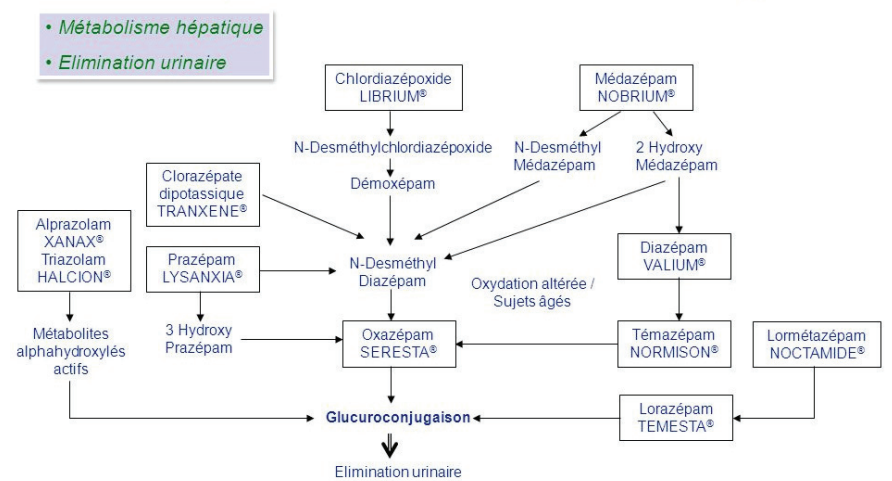
Il existe d'autres voies d'administration que la voie orale en fonction de l'indication ou du patient : intramusculaire, intraveineuse ou intra rectale. (80)

DISTRIBUTION : les BZD ont une grande affinité pour les lipides ce qui favorise leur distribution dans le cerveau et leur redistribution vers le tissu adipeux. La fixation aux protéines plasmatiques est élevée et le volume de distribution est en moyenne de 1L/kg de poids corporel ce qui entraîne une accumulation tissulaire.

METABOLISME : le métabolisme est très variable selon les différentes molécules et en fonction de la formation ou non de métabolites actifs parfois de très longue durée d'action. Ceci explique les différences importantes entre les demi-vies des molécules. Cependant toutes les BZD sont hautement métabolisées par le système enzymatique hépatique. La demi-vie et le temps d'attente du pic plasmatique sont les caractéristiques principales orientant le choix de la BZD. Le métabolisme est essentiellement, hépatique. Le foie les rend hydrosolubles entraînant une élimination principalement urinaire. Le flurazépam, le diazépam, le clorazépate et le chlordiazépoxyde subissent une première réaction qui aboutit à la formation de 2 métabolites actifs avec une longue demi-vie. Ces métabolites subissent une réaction d'oxydation qui les transforme en dérivés 3-hydroxy. Un de ces métabolites, le nordazépam est métabolisé en oxazépam. Cette molécule à une demi-vie intermédiaire, elle est d'ailleurs commercialisée. L'oxazépam est le métabolite actif principal de la plupart des BZD. (80) Un faible pourcentage de la dose administrée est éliminé sous forme inchangée.

Les principales réactions sont les suivantes :

Figure 7 : Les principales transformations métaboliques des benzodiazépines (86)



C'est au niveau du métabolisme des BZD par les enzymes du CYP 450 que les interactions médicamenteuses les plus importantes sont retrouvées. Pour plusieurs BZD, les risques d'interactions médicamenteuses concernent principalement les réactions médiées par le CYP 3A4. Les antibiotiques kétoconazole et érythromycine, les corticostéroïdes ainsi que certains antidépresseurs de la classe des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine tels que le fluoxétine, le fluvoxamine et la sertraline sont tous des inhibiteurs du métabolisme médié par le CYP 3A4 et peuvent provoquer une accumulation de certaines BZD lorsqu'ils sont consommés ensemble. A l'inverse, le jus de pamplemousse peut inhiber l'oxydation réalisé par le CYP 3A4. (80)

ELIMINATION : une partie des médicaments (diazepam, nordiazepam, bromazepam, lorazepam, midazolam et certains métabolites) est également excrétée dans la bile et peut alors être éliminée avec les selles ou encore être réabsorbée dans la circulation pour subir un second passage hépatique avant d'être excrétée dans l'urine. (82)

3.1.4 Indications

En France, actuellement il existe les BZD et des médicaments apparentés aux BZD. Deux molécules sont dites apparentées aux BZD : le zolpidem et le zopiclone. Elles ont le même mode d'action que les BZD mais pas la même structure chimique. Elles agissent par fixation sur un site différent des récepteurs GABA_A. Les BZD n'ont pas de sélectivité alors que les apparentés se lient spécifiquement aux récepteurs contenant des sous-unités α_1 . Les récepteurs contenant des sous unités α_1 seraient plutôt associés à un effet sédatif tandis que les récepteurs α_2 et α_3 seraient plutôt associés aux effets anxiolytiques ce qui expliquerait l'effet hypnotique majoritaire des apparentés aux BZD. (83)

Les BZD et apparentés sont les médicaments hypnotiques et anxiolytiques les plus utilisés en France. Ils possèdent des propriétés anxiolytiques, hypnotiques/sédatives, amnésiantes, myorelaxantes, anti convulsivantes et orexigènes. Environ une vingtaine de BZD sont actuellement commercialisées en France. (84) Certains auteurs estiment que les médicaments de cette classe auraient des différences pharmacodynamiques.

Tableau 7 : Les benzodiazépines et apparentées actuellement commercialisées en France (91)

Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Année de première AMM	Classe	Demi-vie (h)
Anxiolytiques				
Alprazolam	Xanax et génériques	1982	Anxiolytique	6-18
Bromazépam	Lexomil et génériques	1974	Anxiolytique	8-20
Clobazam	Urbanyl	1974	Anxiolytique	10-31
	Likozam	2016		
Clorazépate potassique	Tranxene	1974	Anxiolytique	2
Clotiazépam	Veratran	1982	Anxiolytique	4
Diazépam	Valium et génériques	1973	Anxiolytique	15-60
Ethyl loflazépate	Victan	1980	Anxiolytique	73-119
Lorazépam	Temesta et génériques	1977	Anxiolytique	9-20
Nitrazépam	Nordaz	1984	Anxiolytique	17-48
Oxazépam	Seresta et génériques	1968	Anxiolytique	4-11
Prazépam	Lysanxia et génériques	1975	Anxiolytique	1,3
Hypnotiques				
Estazolam	Puctalon	1977	Hypnotique	10-31
Loprazolam	Havlane	1981	Hypnotique	3,3-14,8
Lormétazépam	Noctamide et génériques	1987	Hypnotique	10
Midazolam	Génériques	1986	Hypnotique	1-4
Nitrazépam	Mogadon	1965	Hypnotique	17-48
Apparentés aux benzodiazépines				
Zolpidem	Stilnox et génériques	1987	Hypnotique	0,7-3
Zopiclone	Imovane et génériques	1984	Hypnotique	5
Anticonvulsivant				
Clonazépam	Rivotril	1973	Antiépileptique	19-60
Midazolam	Buccolam	2011	Antiépileptique	1-4

demi-vie courte < 10 h : midazolam, clotiazépam
demi-vie intermédiaire 10-24 h : alprazolam, bromazépam, clobazam, estazolam, loprazolam, lorazépam, lormétazépam, nitrazépam, oxazépam,
demi-vie longue > 24 h : clonazépam, diazépam, éthyl loflazépate

La **demi-vie** (T 1/2) d'élimination représente le temps que met une substance médicamenteuse à diminuer de moitié sa concentration plasmatique. Elle objective le temps durant lequel le médicament est dans l'organisme.

Suivant ces différences pharmacodynamiques et la stratégie de commercialisation par les laboratoires fabricants, les BZD ont différentes indications dans leur AMM.

Toutes les BZD anxiolytiques sont utilisées pour les troubles anxieux comme l'anxiété généralisée et attaques de panique. Elles peuvent aussi être prescrite pour le sevrage

alcoolique pour prévenir le risque de syndrome de sevrage à l'arrêt de la consommation de l'alcool.

Les BZD hypnotiques ou sédatives sont utilisées contre les troubles sévères du sommeil dans les cas d'insomnie transitoire occasionnelle. Le choix de l'hypnotique se fait en fonction du type d'insomnie : d'endormissement, par réveils multiples ou réveils précoces. Par exemple, les BZD à demi-vie courte sont utilisées de préférence dans le traitement des insomnies d'endormissement et du sujet âgé. (84) Le balance bénéfice/risque des BZD hypnotiques et des molécules apparentées (Zolpidem & Zopiclone) a été réévaluée en 2014 par la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS). Le service médical rendu (SMR) de ces molécules a été évalué faible, en raison de la dépendance qu'elles peuvent entraîner, même sans facteur de risque de dépendance et parce qu'elles peuvent être un facteur d'entretien de l'insomnie par le phénomène de rebond qu'elles sont susceptibles d'induire à l'arrêt. D'après le rapport d'évaluation publié par la Commission de la Transparence de la HAS en juin 2014, ces molécules ne doivent être utilisées que dans des stratégies de courte durée de préférence, en seconde intention si les règles d'hygiène du sommeil n'ont pas suffi. (85) (86)

Les BZD peuvent être utilisées dans le traitement de l'épilepsie avec le Clonazépan, le Clobazam, Diazepam ou le Midazolam. (87) Elles ont un effet majeur et immédiat sur environ tous les types de crises. (88) Les effets secondaires et l'épuisement thérapeutique liés à leur utilisation prolongée expliquent leur place réduite dans le traitement chronique de l'épilepsie mais elles restent des molécules de choix dans le traitement d'urgence des épilepsies grâce à leur rapidité d'action. (89)

En 2013, les conditions de prescription et de délivrance du clonazépan ont été restreintes en raison du fort risque de mésusage. La prescription est limitée à 12 semaines sur ordonnance sécurisée et la prescription initiale est réservée aux neurologues et pédiatres dans le cadre d'une hospitalisation. (81) L'utilisation prolongée des BZD et apparentés est associée aux phénomènes de tolérance et de dépendance.

3.1.5 Posologie

La prescription de BZD est soumise à de nombreuses règles en raison des risques d'abus, de dépendance, de chutes et de troubles de la mémoire et du comportement, encore plus intenses

quand les BZD sont consommées à fortes doses ou très longtemps. La prescription des BZD est envisagée seulement après échec des approches non médicamenteuses.

La prescription doit être la plus courte possible et ne doit pas dépasser les 12 semaines pour les BZD anxiolytiques et 4 semaines pour les hypnotiques. Leur efficacité au long terme est moins bien établie et risque de créer une dépendance. (90)

Les BZD sont efficaces sur de courtes durées sinon elles exposent le patient à des effets indésirables et à une dépendance physique et psychique. (84)

Un arrêt progressif est nécessaire pour éviter un syndrome de sevrage, un effet rebond ou une rechute. En pratique le choix d'une BZD et apparentés s'appuie sur les données de pharmacocinétique. Le bon usage nécessite le respect de recommandations en passant par la prévention et la prise en charge des effets indésirables. (84)

3.1.6 Contre-indications

Les contre-indications absolues aux benzodiazépines sont : l'hypersensibilité, les enfants de moins de 6 ans, l'apnée du sommeil, la myasthénie, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance respiratoire aiguë ou chronique (à cause de leur effet dépresseur respiratoire).

Les contre-indications relatives sont : la prise d'alcool, la grossesse, l'allaitement, le syndrome de malabsorption Glucose/Galactose, le déficit en lactase, les porphyries, et la détérioration intellectuelle. (91)(92)

3.1.7 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont la fatigue, la somnolence et la faiblesse musculaire. Ils sont en rapport avec la dose prise et la sensibilité individuelle du patient.

Tout d'abord, il existe des effets indésirables neuropsychiatriques. Les BZD sont sédatives/hypnotiques et peuvent être responsables de confusion, de chutes chez le sujet âgé, de somnolence, troubles de la vigilance et des troubles de la concentration accompagnés d'insomnie, de cauchemars et de tension. Elles peuvent induire des troubles de la mémoire, une ataxie et des chutes. Il s'agit essentiellement d'amnésie antérograde à doses élevées dans

les heures qui suivent la prise. Les BZD peuvent induire une hypotonie musculaire ce qui peut entraîner une dépression respiratoire engendrée par une hypotonie des muscles de la gorge. Cette hypotonie a souvent lieu lorsque la BZD est administrée par voie intraveineuse et à forte dose ou chez un sujet atteint d'insuffisance respiratoire grave ou d'apnée du sommeil. (93)

3.1.8 Interactions médicamenteuses

L'association alcool/BZD est déconseillée. L'effet sédatif des BZD est majoré par l'alcool avec une altération de la vigilance.

L'association des BZD à des médicaments sédatifs est à prendre en compte. Il s'agit des dérivés morphiniques, des neuroleptiques, des barbituriques, des anxiolytiques, des antidépresseurs sédatifs, des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, de la Thalidomide et du Pizotifène. L'association des BZD à des dépresseurs respiratoires (opiacés) est aussi à prendre en compte. Cela majore le risque de dépression respiratoire pouvant être fatale.

Enfin l'association de BZD avec la Clozapine est à prendre en compte puisqu'elle augmente le risque de collapsus avec arrêt respiratoire ou cardiaque. (81)

3.1.9 Tolérance, dépendance et syndrome de sevrage

Après 2 à 4 semaines d'utilisation quotidienne, les BZD induisent une tolérance pharmacologique et sont à l'origine de pharmacodépendance et de syndrome de sevrage. La prise prolongée de BZD expose le patient à un risque de dépendance psychique et physique.

Le syndrome de sevrage, pour la classe des BZD, se traduit par des troubles dès que le médicament n'est plus administré comme des insomnies, de l'anxiété, de l'agitation, des myalgies, des tremblements ou des convulsions. Ce syndrome de sevrage disparaît si le médicament est administré à nouveau.

La dépendance psychique se caractérise par la préoccupation concernant l'acquisition de BZD et par un usage compulsif associés à des difficultés d'arrêt ou une incapacité à réduire

sa consommation. (94) A l'arrêt du traitement par BZD, un effet rebond, une rechute ou un syndrome de sevrage peuvent apparaître. (95)

Pour prévenir au mieux le syndrome de sevrage, l'arrêt du traitement doit être progressif. Il faut voir le patient fréquemment et gérer l'anxiété, expliquer, rassurer au mieux. Des traitements médicamenteux associés peuvent être envisagés si nécessaire comme le Propranolol si anxiété grave. Il est nécessaire de gérer la dépression et les insomnies. (96)

Voici un outil d'aide au calcul des doses prescrites développé à la pharmacie de la MA de Lyon Corbas à destination des médecins. Pour pouvoir comparer les doses de benzodiazépines entre elles, il est nécessaire de convertir les doses en équivalent diazépam. Voici un tableau des équivalences en diazépam des différentes BZD utilisées fréquemment à la MA Lyon Corbas.

Tableau 8 : Les équivalences diazépam des différentes BZD d'après J.Jonker (5)

Benzodiazépines	Dosage (mg)	Nombre de comprimés							Equivalent Diazépam*
		0,5	1	2	3	4	5	6	
Xanax (Alprazolam)	0,25	2,5	5	10	15	20	25	30	20
	0,5	5	10	20	30	40	50	60	20
	1	10	20	40	60,0	80	100	120	20
Lexomil (Bromazépam)	6	6	12	24	36	48	60	72	2
Lysanxia (Prazépam)	10	3,3	6,7	13,3	20	26,7	33,3	40	0,67
	40	13,3	26,7	53,3	80	106,7	133,3	160	0,67
Rivotril (Clonazépam)	2	20	40	80	120	160	200	240	20
Séresta (Oxazépam)	10		5	10	15	20	25	30	0,5
	50	12,5	25	50	75	100	125	150	0,5
Témesta (Lorazépam)	1	5	10	20	30	40	50	60	10
	2,5	12,5	25	50	75	100	125	150	10
Tranxène (Clorazépate)	5		3,3	6,7	10	13,3	16,7	20	0,67
	10	3,3	6,7	13,3	20	26,7	33,3	40	0,67
Urbanyl (Clobazam)	5		2,5	5	7,5	10	12,5	15	0,5
	10	2,5	5	10	15	20	25	30	0,5
	20	5	10	20	30	40	50	60	0,5
Valium (Diazépam)	2	1	2	4	6	8	10	12	1
	5	2,5	5	10	15	20	25	30	1
	10	5	10	20	30	40	50	60	1
Mogadon (Nitrazépam)	5	2,5	5	10					1
Noctran (Clorazépate)	10	3,3	6,7	13,3					0,67
Noctamide (Lormetazepam)	1	3,3	6,7	13,3					6,66
	2	6,7	13,3						6,66
Stilnox (Zopidem)	10		5	10					0,5
Imovane (Zopiclone)	3,75		2,5	5					0,67
	7,5	2,5	5	10					0,67

*1 mg de la benzodiazépine choisie correspond à x mg de diazépam

3.1.10 Benzodiazépines et TSO (5)

Des médecins anglais ont publié des recommandations relatives à la prescription de BZD aux usagers de drogues.

- Cette prescription incite à la dépendance. Il est apparemment plus difficile de cesser des BZD que des opiacés.
- La prescription prolongée est susceptible d'aboutir à une augmentation des comportements à risque et des risques associés.
- Des doses supérieures à 30 mg en Équivalent Diazépam (ED) entraînent des déficiences cognitives.
- Cette prescription peut être responsable de décès par association avec des opiacés en augmentant le risque de dépression respiratoire sévère.

Cependant, une brève prescription de BZD peut être bénéfique : traitement de l'anxiété, soulage les problèmes de manque, limite l'approvisionnement au marché illicite, incite l'utilisateur à un suivi médical. Cette prescription pourrait permettre aux usagers de drogues de contrôler leur consommation. Il est préférable de prescrire une BZD à demi-vie longue chez ces patients. (4)

Chez les patients sous TSO, la prescription de BZD peut être envisagée si le patient est stabilisé et s'il souhaite contrôler sa prise de BZD et réduire sa consommation.

Les recommandations pour les usagers de drogues sont : (81)

- Ne prescrire qu'une seule BZD à la fois
- Prescrire le diazépam en priorité
- Si le patient consomme plusieurs BZD, il faut prescrire qu'une BZD
- Préférer les BZD à action longue comme le diazépam, ou la prazépam
- Commencer par de faibles doses et adapter la posologie jusqu'à 30mg en ED par jour
- Les doses quotidiennes supérieures à 30mg en ED doivent rester exceptionnelles
- Tous les changements doivent se faire avec l'accord du patient
- Réserver une partie de la dose quotidienne à prendre le soir pour passer la nuit
- Ne pas rendre le patient « défoncé » ou somnolent pendant la journée

3.2 Autres médicaments

D'autres médicaments que les BZD peuvent être prescrits en association aux traitements de substitution et possèdent aussi un fort pouvoir sédatif.

3.2.1 Hydroxyzine (Atarax®)

L'hydroxyzine est un antihistaminique H1 sédatif et anxiolytique. Il est utilisé dans le traitement de l'anxiété légère, comme tranquillisant avant une anesthésie générale, dans le traitement symptomatique de l'urticaire ou dans le traitement des troubles du sommeil.

Ce médicament est contre-indiqué ou déconseillé en association à des médicaments susceptibles d'entraîner des torsades de pointes comme les anti arythmiques, neuroleptiques, antidépresseurs sérotoninergiques, certains antibiotiques ou anticancéreux, il y a un risque d'augmentation des troubles cardiaques. La posologie chez un adulte est de 25 à 100mg/j selon l'indication. La dose maximale journalière est de 100mg/j chez l'adulte.

Les principaux effets indésirables de l'hydroxyzine sont la constipation, les troubles de l'accommodation, la confusion des idées, la tachycardie, ou de l'urticaire. (97)

3.2.2 Neuroleptiques sédatifs (Cyamémazine/Lévomépromazine/ Alimémazine)

La Cyamémazine Tercian® et la Lévomépromazine Nozinan® sont des neuroleptiques qui appartiennent à la famille des phénothiazines. Ils possèdent une charge cholinergique élevée. Ils sont utilisés dans le traitement des états psychotiques aigus, les états psychotiques chroniques, le traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles en enfin en association avec un antidépresseur dans le traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur.

Ils ne peuvent pas être associés à des médicaments dopaminergiques et des médicaments à base de citalopram, d'escitalopram, d'hydroxyzine ou de dompéridone à cause du risque de troubles du rythme cardiaque graves. Ils peuvent interagir avec tous les médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointes.

Les principaux effets indésirables sont ceux des neuroleptiques. Il existe une toxicité hématologique, hépatique, cardiovasculaire, endocrinienne, métabolique et des effets extrapyramidaux. Cela se traduit par la variation de l'humeur, la constipation, les troubles de l'accommodation, l'hypotension orthostatique, des mouvements involontaires inadaptés, la prise de poids et l'hyperglycémie ou encore un allongement de l'onde QT favorisant le risque de torsade de pointe et agranulocytose. (98,99)

L'Alimémazine Théralène® est un antihistaminique de la famille des phénothiazines c'est donc un neuroleptique. Ce médicament possède des propriétés antiallergique, antitussive, sédative et atropinique.

Il est prescrit pour le traitement de l'insomnie occasionnelle et de certains troubles du sommeil. La posologie usuelle pour un adulte est de 5 à 10 gouttes/j exceptionnellement jusqu'à 20 gouttes par jour ou en une prise le soir au coucher. Ce traitement doit être aussi bref que possible de 2 à 5 jours.

Les principaux effets indésirables de ce médicament sont les mêmes que ceux des neuroleptiques. On retrouve : la mydriase, la constipation, les palpitations, l'hypotension orthostatique, la confusion dans les idées, une anomalie de la numération formule sanguine agranulocytose. (100)

3.2.3 Antidépresseurs sédatifs (Mirtazapine/Miansérine)

La Mirtazapine Norset® est un antidépresseur à effet sédatif. Il est utilisé dans le traitement des états dépressifs chez l'adulte.

Ce médicament ne doit pas être associé avec les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO), un délai d'au moins 14 jours est à respecter. La posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés par jour dosé à 15mg.

On retrouve aussi une toxicité cardiaque avec l'allongement de l'onde QT qui peut entraîner des torsades de pointe, des effets indésirables atropiniques et enfin une toxicité hématologique et métabolique avec prise de poids. Les effets indésirables les plus fréquents sont augmentation de l'appétit, prise de poids, maux de tête, bouche sèche, somnolence, étourdissement, fatigue ou syndrome des jambes sans repos. (101)

La Miansérine Athymil® est un antidépresseur à effet tranquillisant et sédatif. Il est utilisé dans le traitement des états dépressifs. La posologie usuelle chez l'adulte est de 30 à 90mg/j.

Les principaux effets indésirables sont les mêmes que pour la Mirtazapine. On retrouve aussi la somnolence, la bouche sèche ou la constipation. (102)

Partie 2 : Patients et méthodes

Dans cette partie, nous aborderons le contexte de l'étude, les critères d'inclusions et d'exclusions des patients et la méthode utilisée.

1. Contexte de l'étude

1.1 Population carcérale en France

En janvier 2020, ont été recensés en France, 70 651 détenus pour 61 080 places, la densité carcérale est de 115,7% et peut aller jusqu'à 200% dans certains établissements pénitentiaires. On comptait en 2009, 63 189 personnes détenues en France contre 70 651 en 2020 ce qui correspond à une augmentation d'environ 11% en 11 ans. Au 1^{er} janvier 2002, la part des femmes est de 3,8% et le nombre de mineurs est de 816 soit 1% de la population carcérale française. (103)

Dans la région lyonnaise, cette augmentation du nombre de personnes détenues est aussi très marquée. En janvier 2020, il y avait 6 781 personnes détenues pour 5 956 places opérationnelles, la densité carcérale était de 113,9%. On observe aussi un vieillissement de la population et un allongement des peines.(104)

La santé mentale et physique de la population carcérale reste un sujet préoccupant. Les détenus correspondent à une population particulièrement vulnérable, ils sont en moins bonne santé que la population générale. La population carcérale apparait comme une population socialement défavorisée avec des facteurs liés à la précarité. Cette population est aussi exposée à des risques liés à l'enfermement et à la privation de liberté en détention. L'étude réalisée par Santé publique France montre que sur 10 ans la moitié des 2 541 décès chez les détenus étaient des suicides. (105)

1.2 Consommation de TSO en détention

La population carcérale est fortement touchée par l'usage de substances psychoactives. Depuis 1997, quelques évolutions marquent cette consommation chez les entrants en prison.

En 1997 et en 2003, la Direction de la Recherche des Etudes, de l'évaluation et des Statistiques (DREES) a mené deux études nationales sur la santé des personnes entrées en prison. En 1997 puis en 2003, respectivement, 61% et 59% des détenus interrogés déclaraient une consommation à risque d'une ou plusieurs substances psychoactives. Alors que dans une étude comparable de 2006, 68% des détenus interrogés les déclaraient. Dans ces études de la DREES, les consommations à risque étaient plus fréquentes mais la poly consommation l'était moins. En 1997 et 2003, respectivement 28% et 25% des entrants déclaraient au moins deux consommations à risque par rapport à 2006 où 42% des entrants les déclaraient. De plus, le pourcentage de détenus sous TSO à l'entrée en détention était moindre en 1997 et 2003 par rapport à 2006. Les caractéristiques socioéconomiques et pénales de cette population restent stables. L'âge des entrants en prison reste stable en moyenne moins de 34 ans, la majorité des entrants étaient sans activité professionnelle, une grande partie bénéficiaient de ressources sociales et n'avaient pas de domicile, environ 80% d'entre eux avaient des antécédents judiciaires, environ 71% n'en était pas à leur première incarcération et environ 90% faisaient l'objet d'une procédure correctionnelle. On observe une consommation moins fréquente de drogues dures (héroïne) suite à l'augmentation du nombre de détenus sous TSO. Cependant, la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis et tout particulièrement la polyconsommation augmente. (106)

Les études nationales au début des années 2000 montraient qu'un tiers des nouvelles personnes incarcérées déclaraient une consommation régulière de drogues illicites au cours des douze derniers mois précédant l'entrée en prison : cannabis 29,8%, cocaïne 7,7%, opiacés 6,5%, médicaments détournés 5,4% et autres produits 4%.

Si on compare l'étude de la DREES à l'échelle nationale en 2003 et l'étude COSMOS à l'échelle de la région Pays de la Loire en 2019 (cf tableau 9), la consommation de cannabis dans les 12 mois précédant l'incarcération passe de 30% à 49%, d'alcool de 31% à 73%, de cocaïne de 7,7% à 16,5% et d'opiacés de 6,5% à 8,9%. (107)(108)

Tableau 9 : Les enquêtes déclaratives significatives sur les consommations de drogues avant l'entrée en prison (113)

Enquête	Champ	Taille de l'échantillon	Types de consultants	Méthode de passation des questionnaires	Unité de mesure	Consommation de drogues avant incarcération						
						Au moins une drogue (hors tabac)	Cannabis	Alcool	Cocaïne/crack	Opiacés	Médicaments détournés	Au moins deux produits
DREES (2003)	nationale	6 087	1/13 entrants en MA	Traitement statistique des fiches élaborées par les US pour chaque entrant	12 mois précédant l'incarcération		29,80 %	31,00 %	7,70 %	6,50 %	5,40 %	11 %
US Liancourt (2011)	locale à l'échelle d'un établissement	381	Tous les détenus du CP	Questionnaire auto-administré en cellule	Non précisé : par défaut, vie entière	60 %	53 %	22 % (cocaïne seule ?)	18,9 % (héroïne seule)	12,60 %	24,40 %	
ORS Picardie (2015)	locale à l'échelle de la région Picardie	1 938	Tous les entrants	Traitement statistique des fiches élaborées par les US pour chaque entrant	12 mois précédant l'incarcération	85,50 %	37,90 %	6,10 %	9,30 %	2,70 %	27,20 %	
US Lyon-Corbas (2013)	locale à l'échelle d'un établissement	457	Tous les détenus de la MA	Questionnaire auto-administré en cellule				nd				
COSMOS (2019)	locale à l'échelle de la région Pays de la Loire	800	Tous les entrants et détenus	Administration par un enquêteur dans un lieu confidentiel	12 mois précédant l'incarcération	49 %	73 %	16,50 %	8,9 % (héroïne seule)	3,50 %		

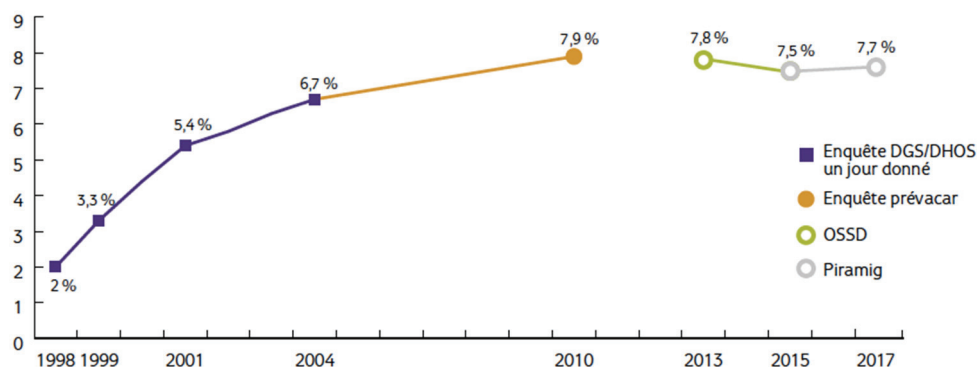
Source : compilation produite par l'OFDT sur la base de la revue de la littérature.
nd : données non disponibles

De nombreuses études indiquent que les consommations en milieu libre perdurent en détention. Selon une étude nationale de l'INSERM en 2003/2004, l'abus/la dépendance aux drogues concernait, 18,4 % des personnes détenues, l'abus/la dépendance à l'alcool 27,9 % et l'abus/la dépendance aux deux substances 11,2 %. (109)(110) Les estimations d'abus/dépendance à toutes substances confondues atteignent 40% parmi les personnes incarcérées depuis moins de 6 mois.(111)

Il est difficile de quantifier ce phénomène du fait des difficultés d'interprétation liées aux conditions de recueil en milieu fermé. Aucune étude ne peut estimer précisément la consommation de drogues en prison.

En prison, la proportion de détenus ayant bénéficié d'un TSO s'élève à 8% des personnes ayant séjourné en établissement pénitentiaire en 2017 ce qui reste stable depuis 2013. (22)

Figure 8 : Évolution de la part de personnes détenues ayant une prescription de TSO
(24)



Source : Enquête DGS/DHOS un jour donné sur l'accès aux traitements de substitution en milieu carcéral (1998, 1999, 2001, 2004), Prévacar DGS/ InVS (2010), Observatoire des structures de santé des personnes détenues OSSD (2013, 2015), rapports d'activité des unités sanitaires PIRAMIG/DGOS (2017)

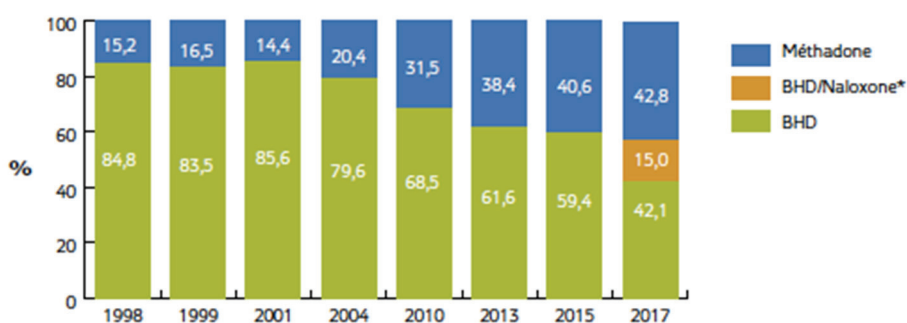
D'après la figure 8, le taux de personnes détenues ayant une prescription de TSO reste stable depuis 2010. D'après la mise à jour 2019 du tableau de bord annuel sur les traitements de substitution aux opioïdes réalisé par l'OFDT, la BHD est autant prescrite en 2017 dans les établissements pénitentiaires que la méthadone qui poursuit sa progression. En 2017, la part des patients traités en détention par BHD/Naloxone s'élève à 15% (plus élevée qu'en milieu libre), la part sous méthadone est de 42,8% et sous BHD de 42,1%. Le choix entre le traitement par méthadone ou par BHD existe dans tous les établissements mais la BHD n'est souvent prescrite que sous l'une de ses formes. Cinquante-cinq pour cent des établissements délivrent uniquement la forme seule, 11% uniquement la BHD associé à la Naloxone et 34% des établissements délivrent les deux. (22)

En 2017, les centres de détention (établissements accueillant les personnes détenues condamnées à une peine supérieure à 2 ans) et les maisons d'arrêt (établissement pour les prévenus et les personnes condamnées dont la durée de peine est inférieure à 2 ans) ont la plus forte prévalence de TSO avec 8% des détenus en bénéficiant, tandis que 5% des détenus reçoivent des TSO en maison centrale (établissement pour condamnés à une longue peine). (22)

On observe d'après la figure 9, une évolution de la répartition des prescriptions entre BHD et méthadone en prison en France. Dans les années 2000, il y a environ 80% des détenus sous BHD et 20% sous méthadone. Mais on observe depuis 2015, une tendance à la diminution de la prescription de BHD en faveur de la méthadone. Cela est dû très

certainement à l'évolution du contexte règlementaire de la prescription et du suivi des patients sous TSO. En effet, depuis 2015 nous observons une augmentation de la prescription de méthadone en détention. A la MA de Lyon Corbas, le suivi du patient sous méthadone est plus strict notamment avec le contrôle des prises, que chez le patient sous BHD. Certains professionnels d'UHSA expliquent qu'ils modifient le traitement de substitution de certains détenus suspectés de mésusage en passant de la BHD à la méthadone. (112)

Figure 9 : Évolution de la répartition entre BHD et méthadone en % des TSO prescrits en prison (24)



* Les patients traités par BHD/naloxone ne sont comptabilisés de façon distincte de ceux traités par BHD qu'à partir de 2017. Pour les années 2013 et 2015, les détenus traités par BHD/naloxone sont inclus dans l'ensemble BHD.

Source : Enquête DGS/DHOS un jour donné sur l'accès aux traitements de substitution en milieu carcéral (1998, 1999, 2001, 2004), Prévacar DGS (2010), Observatoire des structures de santé des personnes détenues OSSD (2013, 2015), rapports d'activité des unités sanitaires PIRAMIG/DGOS (2017)

1.3 Consommation de benzodiazépines en détention

D'après une étude réalisée en 2002 aux prisons de Genève, les détenus recevraient dix fois plus d'anxiolytique et d'hypnotique que la population générale et cela peut être expliqué de différentes façons. (113) Tout d'abord, l'emprisonnement est particulièrement éprouvant pour les détenus. Ils sont très anxieux à cause de l'attente de leur jugement et de l'incarcération. La mise en détention peut provoquer une dépression réactionnelle et des insomnies. L'emprisonnement a de nombreuses conséquences sur la psychologie des détenus. C'est l'une des raisons pour lesquelles la consommation des BZD est importante en détention. En utilisant les BZD, cela pourrait également contribuer au calme de l'institution et à la sécurité du personnel aussi. (81)

Aussi, les conditions de détentions sont difficiles : il y a beaucoup de bruit, peu ou trop de lumière, la promiscuité et les violences entre les détenus et le manque d'activité physique

peuvent empêcher les détenus de dormir. L'ennui et l'inactivité peuvent mener les détenus à ne pas respecter les règles hygiéno-diététiques comme faire la sieste durant la journée ou regarder la télévision jusqu'à tard. (114)

Par ailleurs, il semblerait que les personnes les moins éduqués ou sans emploi soient plus touchées par l'insomnie, ce sont des classes plus représentées en détention par rapport à la population générale. (115)(116)

Il existe une importante codépendance alcoolo-benzodiazépinique chez les usagers de drogues. Ces dépendances sont associées à de nombreux indicateurs péjoratifs : recherche d'effets euphorisants, plus grande sévérité et ancienneté de la dépendance, plus de comorbidités psychiatriques anxieuses ou dépressives, risque de développer une cocaïnomanie, d'avoir des complications somatiques et des comportements à risque d'infections VIH et VHC. (117)

Les dépendances à l'alcool et aux BZD sont fréquemment associées aux TSO, de l'ordre de 30%. Ces dépendances sont plus graves en intensité et en ancienneté par rapport aux patients sans codépendance. Leur prise en charge nécessite des interventions thérapeutiques multiples et la prescription doit être prudente car les psychotropes peuvent être détournés et mésusés pour rechercher des effets psychoactifs. (118)

L'arrêt des consommations est rarement marqué par l'entrée en détention. Les substances psychoactives fumées, sniffées, injectées ou avalées avant l'incarcération restent consommées dans des proportions moindres généralement. (119) L'incarcération serait marquée par le transfert des usages de drogues illicites moins disponibles vers les médicaments. Une partie des détenus s'initient pendant l'incarcération à la consommation de produits illicites ou de TSO détournés de leur usage. Le détournement des médicaments serait un phénomène de plus en plus présent dans les prisons. On estime que 8 prisonniers sur 10 fument dans les espaces intérieurs des établissements pénitentiaires. D'après l'analyse des eaux usées de 3 établissements pénitentiaires français, la consommation de cannabis apparaît importante en milieu carcéral, elle se situerait entre 0,7 et 2,8 joints par jour par détenu. Les quantités de tabac et/ou de cannabis consommées quotidiennement en milieu carcéral semblent être trois fois plus élevées que ce qui est observé dans la population générale. Les usagers d'héroïne et de cocaïne seraient marginaux et les proportions de TSO et benzodiazépines retrouvées étaient conformes aux doses prescrites. (120)

1.4 La maison d'arrêt de Lyon-Corbas

Une maison d'arrêt est un établissement pénitentiaire qui héberge les prévenus ou condamnés dont la peine ou le reliquat de peine n'excède pas deux ans.

Les prévenus incarcérés sont des détenus qui n'ont pas encore été jugés ou dont la condamnation n'est pas définitive. Les condamnés sont, eux, des détenus dont la condamnation est définitive. La population d'une maison d'arrêt est donc composée de prévenus, de condamnés à des peines inférieures à deux ans, et de condamnés avec des peines supérieures à deux ans qui sont en appel de leur jugement ou en attente d'affectation pour une maison centrale ou un centre de détention.

En mai 2009, la nouvelle MA de Lyon-Corbas a ouvert dans la périphérie de Lyon, vers laquelle ont été transférés tous les détenus des anciens quartiers de détention Saint Joseph, Saint Paul et Montluc.

La maison d'arrêt de Lyon Corbas peut accueillir théoriquement 690 hommes et 60 femmes.

En 2019, à la maison d'arrêt de Lyon Corbas, il y avait 886 détenus en moyenne par jour sur l'année présents dont 43% qui bénéficiaient d'un traitement médicamenteux au long cours. Onze pour cent des patients sous traitements chroniques avaient un traitement de substitution aux opiacés et 64% un traitement à visée psychiatrique.

1.5 Prise en charge des patients dépendants aux opiacés à la Maison d'arrêt de Lyon-Corbas

1.5.1 Organisation des soins

Depuis la loi 94-43 du 18 janvier 1994, la médecine en prison relève du Ministère de la Santé et non plus du Ministère de la Justice. Deux structures se partagent la responsabilité de la médecine en prison, chacune rattachée à un service ou à un pôle hospitalier de proximité :

- Les Unités Sanitaires qui prennent en charge les problèmes somatiques : Unité de consultation et de soins ambulatoires. Elles ont pour missions les soins en

milieu pénitentiaire : médecine générale, soins dentaires, soins infirmiers, consultations spécialisées, prévention et continuité des soins pour toutes les personnes détenues dont l'état de santé ne nécessite ni hospitalisation, ni consultations ou examens en milieu hospitalier.

- Les Unités sanitaires de type psychiatrique (appelés Services Médico-Psychologiques Régionaux (SMPR)) qui prennent en charge les problèmes psychiatriques par le biais de consultations des patients en détention ou bien dans le cadre d'un « hébergement » qui pourrait être assimilé à un hôpital de jour. Tous les établissements pénitentiaires ne possèdent pas d'unité sanitaire psychiatrique. Celle de la MA de Lyon Corbas dispose de 25 lits pour les patients dont l'état mental est incompatible avec la détention.

A la MA de Lyon Corbas, la prise en charge des patients se fait de façon pluridisciplinaire en collaboration avec les médecins, les psychiatres, les chirurgiens-dentistes, les pharmaciens et les infirmières. La prise en charge des détenus doit avoir un niveau de qualité équivalent à celui de la population générale.

Depuis la loi de 1994, les pharmacies à usage intérieur (PUI) des hôpitaux assurent la dispensation des produits pharmaceutiques au sein des unités de soin en milieu carcéral. C'est l'équipe de la PUI de Lyon Sud qui assure l'approvisionnement, la gestion, la détention et la dispensation des médicaments aux détenus à la MA de Lyon Corbas.

Si le détenu a besoin d'une hospitalisation, il est orienté vers des unités hospitalières sécurisées de niveau 3 : soit vers l'hôpital psychiatrique (unité Hospitalière Spécialement Aménagée (UHSA) soit pour des soins somatiques vers l'hôpital de rattachement Unité Hospitalière Sécurisée Interrégionale (UHSI).

1.5.2 Organisation de la prise en charge médicamenteuse

La prise en charge médicamenteuse passe par la prescription des médicaments par les médecins, leur dispensation par l'équipe pharmaceutique et leur administration par l'équipe soignante.

En milieu fermé, les médecins subissent souvent de fortes pressions pour augmenter des posologies et il est difficile de savoir quelle sera la finalité de la prescription chez un patient à risque de mésusage. (81)

La dispensation des médicaments : toutes les ordonnances sont transmises à la pharmacie. Elles sont systématiquement analysées et validées par un pharmacien au regard du dossier médical. L'équipe pharmaceutique peut alors mettre en œuvre la délivrance nominative des médicaments.

Les missions pharmaceutiques visent à optimiser la prise en charge médicamenteuse du patient. Les pharmaciens peuvent être d'une grande aide, en temps réel, pour les médecins en cours de consultation. Ils sont également investis dans la promotion du bon usage du médicament, l'organisation de la prise en charge médicamenteuse et le suivi des vigilances. L'analyse des ordonnances permet de vérifier la pertinence des indications, de contrôler les posologies et les associations médicamenteuses et interactions dans le but de prévenir le risque médicamenteux. Le pharmacien peut détecter des problèmes, il fait alors une proposition d'optimisation aux médecins. Il s'agit alors d'une intervention pharmaceutique (IP). A la MA de Lyon Corbas en 2019, 937 interventions pharmaceutiques ont été réalisées pour 6213 ordonnances analysées ce qui correspond à une IP pour 15% des ordonnances analysées.

Les avis pharmaceutiques portent sur :

- Les indications et les contre-indications des médicaments prescrits au regard du contexte physiopathologique
- Les doses et la durée des prescriptions
- La tolérance du patient et le suivi biologique : suivi de la clairance de la créatinine, de la kaliémie, de l'hémogramme (etc...) et des concentrations plasmatiques des médicaments à marge thérapeutique étroite
- Les interactions médicamenteuses détectées : risque de dépression respiratoire en cas d'association de BHD et de BZD, risque d'allongement de l'intervalle QT et d'apparition de torsades de pointe avec l'association de certains neuroleptiques avec la méthadone, risque de syndrome sérotoninergique lors d'associations avec les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine. (121)

A l'origine, dans les années 2000, cette analyse systématique des ordonnances par le pharmacien a mis en évidence des doses prescrites élevées de psychotropes et notamment de BZD, voire des risques de surdosage, et des associations médicamenteuses à éviter ou à précautions d'emploi. En avril 2001, une rencontre mensuelle a donc été proposée par le pharmacien aux prescripteurs, en plus des IP habituelles ponctuelles dans le cadre de la délivrance nominative, afin de pouvoir échanger sur les traitements médicamenteux somatiques et psychiatriques des patients. Ces réunions de concertation médico-pharmaceutique (MP) associaient toujours médecins généralistes, psychiatres et pharmaciens. Elles sont préparées généralement par les pharmaciens sur la base de leurs avis pharmaceutiques lors de l'analyse des prescriptions. Ces réunions sont des lieux d'échanges sur les médicaments, les pathologies et les patients. Elles constituent des actions d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP). Elles ont permis en particulier de travailler en équipe sur les bonnes pratiques de prescription des BZD et des TSO et de réduire la consommation de BZD à la MA de Lyon Corbas. (5)

La délivrance des médicaments : elle est nominative, manuelle et assurée par les Préparateurs en Pharmacie Hospitalière (PPH). Elle s'effectue selon des rythmes d'administration différents (quotidien, ou hebdomadaire), selon l'appréciation de l'autonomie du patient par le médecin lors de la consultation et par l'équipe soignante lors de la distribution des médicaments. La délivrance est hebdomadaire en bâtiment mais les patients qui doivent être en quotidien sont en contrôlés à l'UCSA ou au SMPR en fonction de leur traitement. Les piluliers sont préparés par les préparatrices en pharmacie. La vérification est faite par les Infirmiers(ères) Diplômées d'État (IDE). Ils vérifient le contenu des piluliers par rapport à l'ordonnance, ceux-ci sont ensuite distribués à chaque patient par les équipes soignantes en détention.

Pour les médicaments psychotropes et la méthadone en particulier, une prise contrôlée peut s'avérer nécessaire si le médecin prescripteur le mentionne sur l'ordonnance. La distribution et le contrôle de la prise ont alors lieu en salle de soins des unités sanitaires en règle générale après convocation du patient sauf pour la méthadone (en salle d'activité en bâtiment).

1.5.3 Organisation de la prise en charge médicamenteuse des patients sous TSO

Depuis la circulaire du 5 décembre 1996, l'initiation ou la poursuite de traitements de substitution à la méthadone ou à la BHD est possible en prison. La circulaire du 30 janvier 2002 sur l'élargissement de la primo-prescription de la méthadone à tout praticien d'un établissement public de santé est venu lever les obstacles quant à l'accès à la méthadone. La méthadone peut ainsi être initiée au cours de la détention, notamment par un psychiatre, chaque établissement étant de fait rattaché à un établissement public de santé. (81)

La prescription : en premier, tous les arrivants sont examinés par le médecin dans les 48h suivant leur arrivée pour déceler toute pathologie qui contre-indiquerait la détention. Les mesures thérapeutiques nécessaires sont alors mises en œuvre, notamment pour assurer la continuité des soins. Les prescriptions font généralement suite à des consultations. Elles sont réalisées sur ordonnances papier dans l'attente du déploiement de l'informatisation de la prescription. La méthadone et la BHD sont obligatoirement prescrites sur une ordonnance sécurisée et ne peuvent être prescrites que par un médecin psychiatre du SMPR.

Cas spécifique des TSO : le stockage des TSO (méthadone et BHD) se fait dans une armoire fermée à clés au SMPR en salle de soins car ce sont des stupéfiants ou assimilés. L'accès est réservé aux personnels. Pour la méthadone, il n'existe que la forme sirop à la MA de Lyon. Les patients prennent leur méthadone tous les matins sous le contrôle d'une infirmière et doivent rendre le flacon après la prise. Cela permet de contrôler les prises des patients, de diminuer le trafic en détention et surtout de diminuer le risque d'overdose par un détenu « naïf » dans la prise d'opiacés.

Tableau 10 : Les bonnes pratiques de prise en charge à la MA de Lyon Corbas établies lors des réunions de concertation médico-pharmaceutiques d'après C. Clavel

(86)

<i>Thème</i>	<i>Bonnes Pratiques</i>
<i>Mentions légales de l'ordonnance</i>	Doivent être impérativement mentionnées sur l'ordonnance : <ul style="list-style-type: none"> - Identité et signature du prescripteur, - Date et durée de la prescription, - Nom, dosage et posologie des médicaments.
<i>Position du patient en détention</i>	Elle doit être impérativement mentionnée sur l'ordonnance afin de faciliter et sécuriser la dispensation et la distribution des médicaments en détention.
<i>Formulaires de prescription</i>	Pour limiter les risques d'erreurs lors de la prescription, de la dispensation ou lors de l'administration des médicaments, le nombre d'ordonnances en cours de validité doit être limité à une ordonnance « somatique » et une ordonnance « psychiatrique » par patient.
<i>Prescription de benzodiazépines</i>	<p>① Association de benzodiazépines : Limiter le nombre de benzodiazépines prescrites (une anxiolytique et une hypnotique)</p> <p>② Doses : respecter les doses maximales</p> <p>③ 4 semaines pour hypnotique, 12 semaines pour anxiolytique et 28 jours pour le Clorazepate (Tranxène)</p>
<i>Prescription de TSO</i>	Prescription avec durée de validité de 7 jours par un médecin senior (pas d'interne) pour la méthadone. Ordo spécifique avec relevé d'administration à remplir par l'infirmier(ère) diplômée d'état pour la méthadone. En l'absence d'ordonnance ou si rupture de traitement avant l'arrivée en prison, on démarre à 40mg/j avec augmentation progressive de la dose. Délivrance obligatoirement en quotidien contrôlé par les infirmiers(ères).
<i>Méthadone</i>	
<i>BHD</i>	<p>Prescription de buprénorphine pour une durée limitée à 28 jours. Pas d'autres règles particulières</p> <p>Pour la méthadone comme pour la BHD, un test urinaire avant prescription d'un TSO ou pour le suivi peut être demandé.</p>

2. Patients

2.1 Critères d'inclusion

Ont été inclus, tous les patients (hommes et femmes) sous TSO suivis par un médecin psychiatre pendant 3 mois minimum au cours des années 2015 et 2016. Ce suivi était identifié par le biais des ordonnances archivées à la pharmacie à la MA de Lyon-Corbas, chaque ordonnance objectivant le suivi thérapeutique des patients.

2.2 Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude les patients mineurs et les patients sous antalgique morphiniques (morphine, tramadol, codéine) au long cours, d'une durée supérieure à un mois. Ces opiacés ont un usage réservé à la prise en charge des douleurs modérées à sévères et ne font pas partie de la stratégie thérapeutique pour la prise en charge de la dépendance aux opiacés.

3. Méthodes

Cette étude rétrospective a été menée sur le site de la MA de Lyon Corbas. Les doses de BZD prescrites, les doses et le type de TSO méthadone/buprénorphine, le sexe, l'âge des patients et enfin les coprescriptions de médicaments aux propriétés sédatives ont été relevés dans des dossiers médicaux et ordonnances archivées à la pharmacie sur deux années : en 2015 et 2016.

3.1 Objectif

Pour mémoire, l'objectif de cette thèse est de comparer les doses de benzodiazépines prescrites chez les patients sous TSO avec comme hypothèse : un patient bénéficiant de méthadone a en moyenne une dose différente de BZD qu'un patient sous BHD.

3.2 Choix des périodes d'étude

Le choix d'un recueil de données sur 2 ans a été fait afin d'avoir un nombre suffisant de patients pour tenter d'atteindre la significativité statistique. En effet, le nombre de patients bénéficiant d'un TSO se situe autour de 150/an. Ayant effectué mon stage de 5^{ème} année hospitalo-universitaire à la MA de Lyon Corbas en 2016 et 2017, nous avons effectué le recueil de données sur 2015 et 2016 afin d'avoir les dernières données sur deux années complètes.

3.3 Recueil de données

Les données de prescription ont été recueillies après tri des ordonnances classées et archivées à la pharmacie. Seules les ordonnances répondant aux critères d'inclusion des patients ont été retenues. Les données recueillies étaient : année de la prescription, écrou du patient, sexe et âge du patient, le type de TSO (BHD ou méthadone), la dose journalière de TSO, si BZD coprescrite, le nom de la benzodiazépine, la dose journalière de benzodiazépine de la dernière ordonnance, et enfin les coprescriptions de médicaments qui pouvaient biaiser notre étude (Hydroxyzine ATARAX, Cyamémazine TERCIAN, Alimémazine THERALENE, Lévomépromazine NOZINAN, Mirtazapine NORSET, Miansérine ATHYMIL).

Les données ont été regroupées dans des tableaux Excel® (Annexe 1). Elles étaient anonymisées. La dose prescrite de BZD était calculée en équivalent diazépam (ED). (5)

3.4 Variables analysées

Plusieurs variables ont été utilisées : la dose quotidienne de BZD en ED en mg/j, la dose quotidienne de TSO en mg/j, les coprescriptions, le nombre, le sexe et l'âge des patients.

3.5 Traitement et analyse des données

3.5.1 Stratification en sous-groupes

Afin de répondre à l'objectif de cette étude, plusieurs sous-groupes ont été constitués. Les sous-groupes ont permis d'établir plusieurs comparaisons. Tout d'abord, nous avons réparti les patients en sous-groupe par type de TSO : méthadone versus buprénorphine. Puis nous avons réparti les patients en fonction de leur dose de TSO : TSO faible dose (méthadone < 60 mg/j et BHD < 8 mg/j) vs TSO forte dose (méthadone > 60 mg/j et BHD > 8 mg/j).

Ces valeurs seuil de 60 mg/j pour la méthadone et 8 mg/j pour la BHD ont été fixées à l'aide de la littérature, des recommandations de la Haute Autorité de Santé et de l'expérience à la MA de Lyon Corbas. Pour la méthadone, l'adaptation posologique est progressive jusqu'à 60 mg/j pour prévenir un possible surdosage. A partir de 60mg/j nous considérons que la dose de méthadone est forte. (122) Pour la BHD, la posologie moyenne d'entretien est de 8mg/j, nous considérons qu'au-delà la dose de BHD est forte. (69)

Les comparaisons effectuées étaient les suivantes :

- Groupe faible dose méthadone versus groupe faible dose BHD
- Groupe forte dose méthadone versus groupe forte dose BHD
- Groupe faible dose méthadone versus groupe forte dose méthadone
- Groupe faible dose BHD versus groupe forte dose BHD

Enfin nous avons réparti les patients en fonction de l'absence ou non de coprescription. En effet, les usagers de drogues peuvent associer certains médicaments à leur TSO pour obtenir des effets psychoactifs. Nous avons choisi de recueillir les données de six médicaments principalement prescrits en association aux TSO : l'Hydroxyzine, la Cyamémazine, l'Alimémazine, la Lévomépromazine, la Mirtazapine et la Miansérine.

Les comparaisons effectuées étaient les suivantes :

- Groupe tout type de TSO sans coprescription versus groupe tout type de TSO avec coprescription
- Groupe méthadone sans coprescription versus groupe BHD sans coprescription
- Groupe méthadone avec coprescription versus groupe BHD avec coprescription

3.5.2 Traitement des données

Les doses prescrites de BZD ont été collectées patient par patient. Cette dose a ensuite été transformée pour chaque patient en mg d'ED à l'aide du tableau 8. Lorsqu'un patient bénéficiait de deux BZD, une à visée anxiolytique et une à visée hypnotique, ces doses étaient additionnées afin d'obtenir une dose totale en mg/j ED.

Afin de traiter les données recueillies pour cette étude, différents calculs et tests ont été réalisés avec le programme SPSS® version 19.

Les sous-groupes ont été comparés entre eux à l'aide du test non paramétrique de Mann-Whitney. Nous avons comparé les doses quotidiennes de BZD en ED en fonction du type de TSO, de la dose de TSO et d'une éventuelle coprescription. Ce test permet de comparer deux groupes entre eux pour des variables qui ne suivent pas la loi normale. Ainsi, les différentes comparaisons des doses prescrites de BZD ont été effectuées. Le seuil de significativité des tests Mann-Whitney était $p=0.01$.

L'utilisation des statistiques descriptives pour l'étude globale de la cohorte a été aussi nécessaire afin d'interpréter correctement les résultats : effectifs, sex-ratio, âge, coprescriptions ...

Partie 3 : Résultats

Dans cette partie nous aborderons dans un premier temps les caractéristiques de la cohorte étudiée puis les résultats de la comparaison des doses prescrites de BZD chez les patients sous TSO.

1. Caractéristiques de la cohorte étudiée

Dans ce paragraphe seront détaillés les effectifs, le sex-ratio, l'âge des patients et les coprescriptions dont bénéficiaient les patients inclus dans cette étude.

Cette étude inclut 211 patients répondants aux critères d'inclusion. Ils étaient 111 en 2015 et 100 en 2016.

Le tableau 11 détaille le nombre de patients sous TSO à la MA de Lyon-Corbas en 2015 et 2016.

Tableau 11 : Effectifs sous TSO à la MA de Lyon Corbas en 2015 et 2016

<i>Effectifs</i>	2015	2016	TOTAL
Méthadone	50 (45%)	53 (53%)	103 (49%)
Buprénorphine	61 (55%)	47 (47%)	108 (51%)
TSO TOTAL	111	100	211

Le tableau 12 détaille le nombre de patients sous TSO et BZD à la MA de Lyon Corbas en 2015 et 2016. Au total, 82% des patients avait une prescription de BZD associée à leur TSO en 2015/2016.

Tableau 12 : Effectifs sous TSO et BZD à la MA de Lyon Corbas en 2015 et 2016

<i>Effectifs</i>	2015	2016	2015-2016
Méthadone + BZD	41 (82%)	41 (77%)	82 (80%)
Buprénorphine + BZD	51 (84%)	41 (87%)	92 (85%)
TSO TOTAL + BZD	92 (83%)	82 (82%)	174 (82%)

Le tableau 13 détaille la moyenne d'âge des patients sous TSO à la MA de Lyon Corbas en 2015 et 2016. La moyenne d'âge est de 38 ans, l'âge minimal est de 19 ans et maximal de 59 ans en 2015/2016.

Tableau 13 : Moyennes d'âge des patients sous TSO à la MA de Lyon Corbas en 2015 et 2016

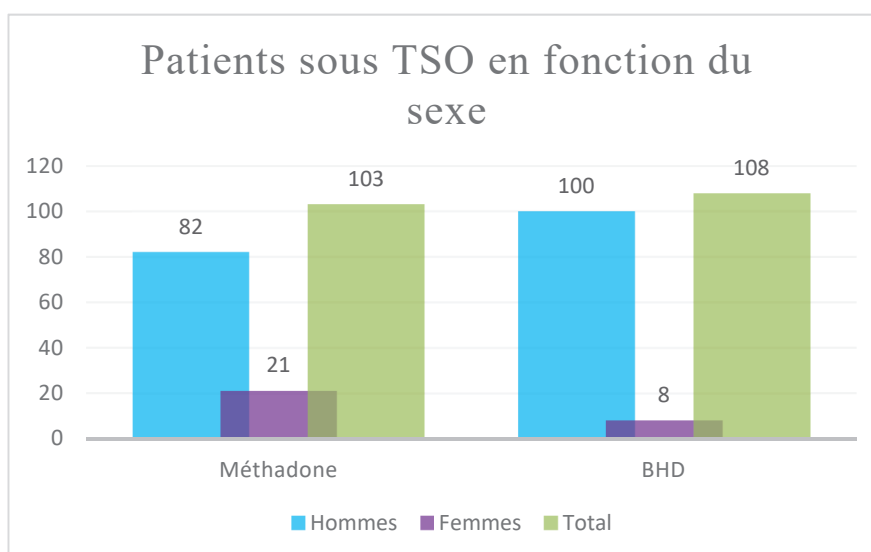
<i>Age</i>	Age moyen 2015-2016	Age min 2015-2016	Age max 2015-2016
Méthadone	37 ans	19 ans	52 ans
Buprénorphine	39 ans	23 ans	59 ans
TSO TOTAL	38 ans	19 ans	59 ans

Le tableau 14 détaille la répartition en fonction du sexe des patients sous TSO en 2015 et 2016 à la MA de Lyon Corbas. Les femmes sous TSO en 2015 et 2016 représentent 14% de la cohorte étudiée. En théorie à la MA de Lyon Corbas, il y a 690 places pour les hommes et 60 places pour les femmes. Les femmes devraient représenter 8% des détenus de la MA de Lyon Corbas. Il semble donc qu'il y ait une surreprésentation des femmes parmi les détenus sous TSO. Durant cette étude, 20% des patients sous méthadone et 7% des patients sous BHD étaient des femmes.

Tableau 14 : Effectifs Hommes/Femmes des patients sous TSO en 2015 et 2016 à la MA de Lyon Corbas

<i>Sous TSO</i>	H	F	TOTAL
Méthadone	82 (80%)	21 (20%)	103
Buprénorphine	100 (93%)	8 (7%)	108
TSO TOTAL	182 (86%)	29 (14%)	211

Figure 10 : Effectifs de patients sous TSO en fonction de leur sexe



On observe d'après la figure 10, une plus grande proportion de femme sous méthadone. A l'inverse, une plus grande proportion d'homme sous BHD.

La répartition des doses prescrites de TSO dans la cohorte étudiée est présentée dans le tableau 15.

Tableau 15 : Effectifs de patients en fonction de la dose prescrite de TSO en 2015 et 2016

Doses	2015		2016		TOTAL
	Faible ≤ 8 ou ≤ 60	Forte > 8 ou > 60	Faible ≤ 8 ou ≤ 60	Forte > 8 ou > 60	
Méthadone	40 (80%)	10 (20%)	37 (70%)	16 (30%)	103
Buprénorphine	25 (41%)	36 (59%)	22 (47%)	25 (53%)	108
TSO TOTAL	65 (59%)	46 (41%)	59 (59%)	41 (41%)	211

D'une année sur l'autre, de 2015 à 2016, les résultats sont similaires. On observe une prescription de TSO à doses faibles pour 59% de la population et une consommation de TSO à dose forte pour 41% de la cohorte en moyenne. Plus en détails, pour la méthadone, les

doses prescrites sont majoritairement à des doses inférieures à 60mg/j (75%) alors que pour la BHD les doses prescrites sont plutôt à doses fortes (56%) au-dessus de 8mg/j.

Le tableau 16 représente le nombre de patients en fonction du type de BZD et du type de TSO prescrit. Il est à noter dans ce tableau que sous TSO, 17% des patients ne prennent pas de BZD associées alors que 41% des patients prennent au moins deux BZD en association. Sous méthadone, 20% des patients ne prennent pas de BZD associées alors que 37% des patients en prennent au moins deux. Sous BHD, 15% des patients ne prennent pas de BZD associées et 46% des patients en prennent au moins deux associées. Il semble que les patients sous méthadone prennent moins de coprescription de BZD que les patients sous BHD. Les patients sous méthadone semblent mieux substitués que les patients sous BHD qui ont besoin de plus de prescriptions de BZD dans cette étude.

Tableau 16 : Effectifs de patients en fonction du type de BZD et du type de TSO

	2015-2016				
Type de BZD	0	Anxiolytique	Hypnotique	Les 2	TOTAL
Méthadone	21 (20%)	30 (29%)	14 (14%)	38 (37%)	103 (100%)
Buprénorphine	16 (15%)	34 (31%)	9 (8%)	49 (46%)	108 (100%)
TSO TOTAL	37 (17%)	64 (31%)	23 (11%)	87 (41%)	211 (100%)

Le tableau 17 représente les doses de BZD chez les patients sous TSO à la MA de Lyon Corbas en 2015/2016.

Tableau 17 : Doses de BZD en ED chez les patients sous TSO à la MA de Lyon Corbas en 2015 et 2016

	2015-2016			
<i>Doses BZD en ED en mg/j</i>	n	Dose min	Dose moyenne	Dose max
Méthadone	103	5	33	165
BHD	108	5	39	213
Sous TSO	211	5	36	213

En moyenne, les patients sous BHD bénéficient d'une dose de BZD de +6 mg/j supérieure aux patients sous méthadone. Dans le tableau 17, l'écart entre la dose minimale et la dose maximale prescrite aux patients sous BHD est supérieure par rapport aux patients sous méthadone. Il semble que les patients sous BHD bénéficient de plus de prescription de BZD associées et à des doses plus importantes que les patients sous méthadone.

Le tableau 18 détaille les effectifs de patients en fonction du type de TSO et d'une coprescription médicamenteuse ou non.

Tableau 18 : Effectifs de patients en fonction du type de TSO et d'une éventuelle coprescription médicamenteuse en 2015 et 2016

	2015-2016				
	Aucun	Hydroxyzine	Cyamémazine/ Lévomépromazine	Alimémazine	Mirtazapine/ Miansérine
TSO	155 (73%)	7 (3%)	46 (22%)	2 (1%)	1 (1%)
Méthadone	76 (74%)	5 (5%)	20 (19%)	1 (1%)	1 (1%)
BHD	79 (73%)	2 (2%)	26 (24%)	1 (1%)	0

Les trois quarts des patients sous TSO ne bénéficient pas d'autres coprescriptions que les BZD. Le quart restant bénéficie de neuroleptiques sédatifs. Il s'agit plutôt des patients sous BHD (24%/vs/19%). Il semble que les patients sous BHD, bénéficient de plus de prescriptions associées de neuroleptiques sédatifs par rapport aux patients sous méthadone. D'après ces résultats, les patients sous BHD semblent moins bien substitués que les patients sous méthadone, ils ont en effet besoin de plus d'effet sédatif que les patients sous méthadone. On observe aussi 5 coprescriptions d'hydroxyzine avec de la méthadone, ce qui est une contre-indication absolue.

2. Comparaison des doses prescrites de benzodiazépines chez les patients sous TSO

Afin de tester notre hypothèse : la dose de BZD est-elle équivalente selon le type de TSO ? Nous avons comparé les doses quotidiennes prescrites en BZD suivant le type de TSO.

Tableau 19 : Comparaison des doses de BZD chez des patients sous méthadone ou sous buprénorphine

Le tableau 19 présente les résultats de comparaison des doses de BZD chez des patients bénéficiant de méthadone ou de BHD.

n = 211	Méthadone n=103	BHD n=108	pvalue
Dmoy BZD (ED) en mg/j	33	39	0.155
Dmin BZD (ED) en mg/j	26	32	
Dmax BZD (ED) en mg/j	39	46	

La dose totale de BZD semble plus faible sous méthadone que sous BHD mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p>0.01$). Nous avons choisi un période d'étude de deux ans afin de recruter un nombre de patients suffisant. Nous aurions aimé avoir une cohorte d'au moins 300 patients afin d'augmenter la significativité statistique des tests.

Le tableau 20 présente tous les résultats des différentes comparaisons en sous-groupes de l'étude.

Tableau 20 : Les différents résultats de l'étude

	n	Doses moyennes (ED/mg/j)	Doses minimales (ED/mg/j)	Doses maximales (ED/mg/j)	pvalue
TSO faible dose	124	33	26	39	0,009 <i>Différence significative</i>
TSO forte dose	87	41	34	47	
TSO sans coprescription	155	29	24	33	0,000 <i>Différence significative</i>
TSO avec coprescription	56	57	46	67	
Méthadone faible dose ($\leq 60\text{mg/j}$)	77	28	21	35	0,172
BHD faible dose ($\leq 8\text{mg/j}$)	47	41	28	55	
Méthadone forte dose ($> 60\text{mg/j}$)	26	48	32	64	0,263
BHD forte dose ($> 8\text{mg/j}$)	61	37	30	44	
Méthadone sans coprescription	76	28	20	35	0,401
BHD sans coprescription	79	30	23	36	
Méthadone avec coprescription	27	48	34	62	0,201
BHD avec coprescription	29	65	48	81	
Méthadone faible dose ($\leq 60\text{mg/j}$)	77	28	21	35	0,100
Méthadone forte dose ($> 60\text{mg/j}$)	26	48	32	64	
BHD faible dose ($\leq 8\text{mg/j}$)	47	41	28	54	0,479
BHD forte dose ($> 8\text{mg/j}$)	61	37	30	44	

D'après le tableau 20, il existe une différence statistiquement significative pour les deux premières comparaisons effectuées. D'après ces résultats, il existe une différence statistiquement significative entre les doses moyennes de BZD selon la dose de TSO. Les résultats montrent une dose moyenne de BZD prescrite supérieure (**+8mg/j**) chez les patients sous TSO à forte dose. Il est aussi à souligner que les patients sous TSO avec coprescription prennent en moyenne **+28mg** de BZD par jour par rapport aux patients sous TSO sans coprescription. Cette différence est également statistiquement significative.

Les autres comparaisons effectuées ne sont pas statistiquement significatives sans doute en raison d'un effectif insuffisant.

Nous observons que les patients sous BHD faible dose prennent en moyenne **+13mg** de BZD par jour par rapport aux patients sous méthadone faible dose.

La tableau 20, nous montre aussi que les patients sous forte dose de méthadone prennent une dose de BZD **supérieure de 11mg/j** aux patients sous forte dose de BHD.

Pour ces deux comparaisons il est à remarquer que :

- Dans le cas des groupes faibles doses : les patients sous BHD sont deux fois moins nombreux que ceux sous méthadone pour un effectif total de 124.
- Dans le cas des groupes fortes doses : les patients sous méthadone sont deux fois moins nombreux que ceux sous BHD pour un effectif total de 87.

Ces résultats nous montrent que les patients sous méthadone sans coprescription associées prennent à peu près la même dose de BZD que les patients sous BHD sans coprescription associées.

Nous pouvons noter que la dose de BZD est **supérieure de 17 mg/j** pour les patients sous BHD avec coprescription par rapport aux patients sous méthadone avec coprescription. Cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative probablement du fait d'un effectif insuffisant (56 patients).

Nous constatons que la dose de BZD prescrite est supérieure de 20mg/j chez les patients sous forte dose de méthadone par rapport aux patients sous faible dose de méthadone. Cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative (effectif 103 patients).

Nous remarquons aussi que chez les patients sous forte dose de BHD, la dose de BZD est inférieure de 4mg/j donc à peu près équivalente par rapport aux patients sous faible dose de BHD (effectif 108 patients).

Partie 4 : Discussion

Dans cette partie, nous ferons la description de la cohorte étudiée, nous analyserons les données de prescription de la cohorte, la comparaison des doses prescrites et enfin nous aborderons les limites de l'étude, les conclusions et les perspectives de cette étude.

1. Description de la cohorte étudiée dans l'étude

Au total, 211 patients ont été inclus dans cette étude. En 2015-2016, dans cette étude en moyenne, 12% des détenus à la MA de Lyon Corbas prenaient un TSO.

La proportion de patients sous méthadone est de 49% alors qu'elle est de 51% pour les patients sous BHD. En 2000, sur 535 détenus 8% étaient sous TSO et seulement 5% sous méthadone, le reste sous BHD. En 2010, sur 712 détenus, 9% bénéficiaient d'une prescription de TSO, 50% étaient sous méthadone et 50% sous BHD. Enfin, en 2018 sur 887 détenus, 9% étaient sous TSO, 50% sous méthadone et 50% sous BHD. Le nombre de patients sous TSO reste à peu près stable de 2000 à 2018 et la proportion de patients sous méthadone et BHD se stabilise à respectivement 50%/50% depuis 2010 à la MA de Lyon Corbas.

On constate d'après la mise à jour du Tableau de Bord des traitements de substitution aux opiacés de 2019, qu'au sein de la population carcérale française en moyenne, 7,6% des détenus prennent un TSO en 2016. De 1998 à 2004, la répartition méthadone/BHD en milieu carcéral était respectivement de 80%/20%. Puis de 2004 à 2015, la répartition évolue en faveur de la méthadone, on arrive à environ respectivement 60% pour la BHD et 40% pour la méthadone. Enfin depuis 2015, la proportion des patients sous méthadone/BHD en milieu carcéral est d'environ 50%/50%. (40) Finalement, la répartition méthadone/BHD à la MA de Lyon Corbas suit la tendance du milieu carcéral français, les données de notre étude le confirme.

Les résultats ont montré que la moyenne d'âge des patients sous TSO dans notre cohorte était de 38 ans. Il s'agit de la même moyenne d'âge que celle des patients sous TSO en milieu libre. Selon la mise à jour du Tableau de Bord sur le traitement de substitution aux opiacés, l'âge moyen des patients sous TSO en ville est de 39 ans en 2016. On observe aussi

généralement que les patients en ville sous BHD sont légèrement plus âgés que les patients sous méthadone ce qui est comparable à notre étude. (40) L'âge moyen des bénéficiaires de TSO en milieu libre ne cesse d'augmenter. Le vieillissement des bénéficiaires de TSO peut s'expliquer par la poursuite du traitement au long cours pour certains patients et par l'initiation des traitements à un âge plus élevé. Nous pouvons faire l'hypothèse d'un recul de l'âge des premières consommations d'héroïne ce qui entraîne un recours plus tardif à une prescription de TSO.

En théorie à la MA de Lyon Corbas, il y a 8% de femmes. La proportion de femmes chez les patients sous TSO de cette étude est de 14%. Il y aurait donc une surreprésentation des femmes sous TSO à la MA de Lyon Corbas d'après les données recueillies dans notre étude.

On constate d'après la littérature qu'au sein de la population générale, les trois quarts (77%) des bénéficiaires d'un remboursement de TSO sont des hommes. (40) En milieu carcéral ce pourcentage est plus élevé puisque durant notre étude, 86% des bénéficiaires de TSO sont des hommes.

Au sein de la population générale, on observe jusqu'en 2016 une part de femmes plus importante sous méthadone que sous BHD, à présent elle est quasiment équivalente quel que soit le TSO. En effet, on retrouve bien cette même tendance au sein de notre étude. Les femmes bénéficient plus souvent de prescriptions de méthadone en 2015/2016 à la MA de Lyon Corbas (21 femmes sur 29). Ce résultat est principalement lié au recrutement des patients qui bénéficient le plus souvent de méthadone avant l'arrivée en détention. Dans la suite de la prise en charge, en milieu pénitentiaire, ce TSO est reconduit. Une autre explication pourrait être la nécessité. En effet, en cas de grossesse la méthadone reste le traitement de choix et le suivi plus rapproché que pour la BHD est important pour les femmes. Enfin, le choix de la méthadone pourrait être lié au risque de mésusage. (30)

2. Données de prescription de la cohorte étudiée

On constate d'après les résultats, que les patients sous méthadone bénéficient le plus souvent d'une dose de BZD inférieure à 60 mg/j dans $\frac{3}{4}$ des cas alors que les patients sous BHD bénéficient le plus souvent d'une dose supérieure à 8 mg/j dans $\frac{2}{3}$ des cas.

On observe d'après la littérature, une dose quotidienne moyenne en ville de méthadone à 50,1 mg/j et de BHD à 8,4 mg/j. (40) En ville comme en détention en 2016, à la MA de Lyon Corbas, les résultats sont comparables, avec la majorité (75%) des patients sous méthadone à faible dose (inférieure à 60mg/j) et 56% des patients de sous BHD plutôt à forte dose (supérieure à 8mg/j).

D'après les résultats de cette étude, la proportion de patients sous TSO consommant des BZD est de 82% en moyenne.

D'après notre étude, 8 patients sous TSO sur 10 consomment au moins une BZD. Ce résultat était plutôt attendu. En effet, les sujets dépendants à une substance ont sept fois plus de risques de développer une dépendance à une autre substance en milieu libre. (123) Certaines études montrent que jusqu'à 60% des sujets sous TSO seraient dépendants aux BZD et/ou auraient une surconsommation de BZD. (124) Le recours aux BZD est plus important chez les patients sous TSO car ceux-ci peuvent rechercher des effets que ne procurent pas les seuls TSO par rapport à la drogue prise originellement comme l'héroïne. La consommation de BZD chez les patients sous TSO peut également être à visée thérapeutique en plus de la visée hédonique. Une étude de 2009 en France (Aquitaine), montre qu'un tiers des patients ne consomme des BZD qu'à visée thérapeutique et 15% des patients admettent avoir recours aux BZD dans un but hédonique. Il n'est donc pas étonnant de constater ce pourcentage élevé chez les patients dépendants aux opiacés. (125)

Par ailleurs, chez les patients sous TSO il existe une forte prévalence des troubles anxieux.(126) Le patient doit arrêter la drogue consommée et l'initiation du traitement de substitution peut provoquer une anxiété et une insomnie qui peuvent être traitées par les BZD. Les patients dépendants aux substances psychoactives souffrent plus souvent de comorbidités psychiatriques que la population générale. (127) La fréquence des comorbidités psychiatriques chez les sujets dépendants est de 70 à 90% chez les patients demandeurs de traitement. (78)

D'après les résultats de notre étude, on observe que 4 patients sur 10 bénéficient d'une prescription de deux BZD, anxiolytiques et hypnotiques. Sous BHD, les patients prennent majoritairement les deux types de BZD. 46% des patients sous BHD prenaient 2 BZD associées. Alors que sous méthadone, 37% des patients prenaient 2 BZD associées.

On constate aussi que 20% des patients sous méthadone ne prenaient pas de BZD associées et 15% des patients sous BHD ne prenaient pas de BZD associées dans notre étude.

En moyenne, les résultats ont montré qu'aucun médicament sédatif n'était prescrit chez les 3/4 des patients sous TSO. Le quart restant bénéficie de neuroleptiques sédatifs. Il s'agit plutôt des patients sous BHD (24%/vs/19%). Il est aussi à noter que 17% des patients sous TSO ne prennent pas de BZD associées dans notre étude. Comparées à la population générale, les personnes traitées par TSO ont eu en 2017 des remboursements de neuroleptiques 7,1 fois plus souvent. Les analgésiques sont la classe médicamenteuse la plus fréquemment remboursée aux bénéficiaires de TSO à 67% chez les usagers de BHD et/ou Suboxone® et à 63% chez les usagers de méthadone. (40) Ici, si les patients bénéficiaient d'une coprescription, la cyamémazine ou la lévomépromazine a été retrouvé chez 20% des patients, puis l'hydroxyzine chez 3% des patients et l'alimémazine chez 1% des patients et enfin la mirtazapine ou la miansérine.

3. Comparaison des doses prescrites

D'après notre étude, concernant les doses prescrites de BZD, sous TSO les patients prennent en moyenne une dose de 36mg/j de BZD associée. Les patients qui bénéficiaient de méthadone prenaient une dose moyenne de BZD de 33 mg/j alors que les patients sous BHD bénéficiaient d'une dose plus élevée de BZD de 39 mg/j en moyenne.

Les doses prescrites de BZD chez les patients sous BHD semblent supérieures à celles prescrites chez les patients sous méthadone mais la différence n'est pas statistiquement significative. La dose totale de BZD prescrites sous méthadone est de 33mg/j en moyenne alors que sous BHD elle est de 39mg/j. Notre hypothèse qu'un patient bénéficiant de méthadone a en moyenne une dose plus faible de BZD qu'un patient sous BHD, n'est donc pas démontrée à l'issue de notre étude.

Nous savons d'après des études précédentes notamment la thèse de Chloé Clavel en 2016 à la MA de Lyon Corbas, que les doses totales de BZD sont significativement plus élevées chez les détenus qui reçoivent un TSO que chez ceux qui n'en ont pas. (81) Il ne faut pas oublier le risque de l'association TSO et BZD. Cette coprescription possède un fort risque de dépression du système respiratoire. En plus de leurs propriétés sédatives et myorelaxantes, les BZD sont des dépresseurs des centres respiratoires centraux et

potentialisent doublement le risque d'overdose des TSO eux-mêmes dépresseurs des centres respiratoires. (1) Dans notre étude, avec une dose coprescrite de BZD de 30 à 40 mg/j pour une durée d'exposition supérieure à 3 mois aux BZD nous pouvons confirmer la potentielle dépendance des patients de cette cohorte. (5) D'après d'autres études de 1998 et 2006, nous savons qu'il peut y avoir une altération du métabolisme des TSO après l'utilisation régulière de BZD. (128) Il semble que des doses supérieures à 30 mg de diazépam associé à un TSO conduiraient à une augmentation des risques de dépression respiratoire et à une déficience cognitive. (127) Il reste important de limiter les doses prescrites de BZD pour la sécurité thérapeutique des patients sous TSO.(128) (129)

Dans notre étude, nos résultats vont dans le sens d'une association entre une faible dose de BZD prescrite chez les patients avec une dose plutôt faible de TSO. Chez les patients avec une plus forte dose de TSO, une plus forte dose de BZD a été retrouvée et la différence est statistiquement significative. La polyconsommation de produits et les conduites addictives sont fréquentes chez les usagers de drogues, elles sont encore plus courantes au sein des populations les plus marginalisées comme chez les détenus. (130) La polyconsommation peut être le moyen de gérer les effets psychoactifs des différents produits ou de pallier un approvisionnement déficient en un produit. (131) Ce résultat était plutôt attendu.

Il est à noter que la dose moyenne de BZD est supérieure chez les patients sous TSO ayant une coprescription par rapport aux patients sous TSO sans coprescription associées. Cette différence est statistiquement significative. Il est logique de retrouver ce résultat. En effet, les patients sous TSO consommateurs de BZD voire de fortes doses de BZD sont très demandeurs de médicaments à visée sédatif.

D'après les résultats de notre étude, une majorité (73%) des patients ne bénéficient pas de coprescription autres que les BZD en 2015 et 2016. Ce résultat nous permet de comparer sans trop de biais les doses de BZD à cause d'un médicament associé à fort effet sédatif.

En dehors des BZD, la cyamémazine et la lévomépromazine sont les médicaments les plus prescrits en association à un traitement de substitution aux opiacés. La cyamémazine et la lévomépromazine sont le plus souvent associées à la BHD plutôt qu'à la méthadone, ces neuroleptiques sont à risque de dépendance également. Ce sont des médicaments utilisés pour le traitement de l'anxiété, ce qui semble normal dans ce contexte. Il s'agit d'une association attendue au vu de l'action sédatif qui peut être recherchée s'il y a un syndrome

de sevrage. Par ailleurs, l'association de ces deux médicaments est problématique et plutôt à éviter compte tenu du risque de torsades de pointe et d'allongement du QT.

On observe 5 prescriptions d'hydroxyzine en association avec la méthadone, sur 103 patients, ce qui est une contre-indication. Cette association est à éviter. Les patients bénéficiant de cette association sont à suivre de très près par contrôles des ECG et de la kaliémie réguliers.

Dans nos résultats apparaissent plusieurs tendances sans atteindre la significativité statistique. Nous avons choisi un période d'étude de deux ans afin de recruter un nombre de patients suffisant. Nous aurions aimé avoir une cohorte d'au moins 300 patients afin d'augmenter la significativité statistique des tests.

En ce qui concerne la relation entre dose prescrite de méthadone et dose prescrite de BZD, dans notre étude, si le patient bénéficiait de doses inférieures à 60 mg/j de méthadone alors il bénéficiait aussi de doses faibles de BZD, en moyenne 28mg/j. S'il bénéficiait de doses supérieures à 60mg/j de méthadone alors il bénéficiait aussi de plus fortes doses de BZD, en moyenne 48 mg/j. C'est en cohérence certaine avec certaines études qui montrent que les patients sous méthadone qui consomment des BZD ont besoin de posologies de méthadone plus importantes. (118)

Cela pourrait illustrer la polyconsommation de ces patients sous fortes doses de méthadone. Cela peut s'expliquer par les antécédents d'addiction à de multiples substances psychoactives des patients et des comorbidités psychiatriques anxieuses ou dépressives plus fréquentes chez les patients chez lesquels le choix de la méthadone est préférable et recommandé par rapport à la BHD. (118)

A l'inverse dans notre étude pour la BHD, si le patient bénéficiait de dose inférieure à 8mg/j de BHD alors il bénéficiait de plus forte dose de BZD, en moyenne de 41 mg/j. Aussi si le patient bénéficiait d'une dose supérieure à 8mg/j de BHD alors il bénéficiait de dose légèrement plus faible de BZD en moyenne de 37 mg/j. La différence n'étant pas statistiquement significative, il est difficile de conclure. Cependant, ce résultat peut peut-être inciter le clinicien et le pharmacien à prescrire et à délivrer des doses suffisantes en BHD afin de limiter les doses coprescrites de BZD.

La méthadone et la buprénorphine sont toutes deux plus efficaces que le placebo en termes de réduction de consommation d'héroïne. (25) Une revue d'essais de 2014 montre que la BHD permet une moindre observance au traitement lorsque les doses sont administrées de façon flexible (non contrôlées et non planifiées) ou à faibles doses fixes. La méthadone semble supérieure à la buprénorphine pour maintenir l'adhésion médicamenteuse. Le taux de rétention dans un essai clinique sous BHD est inférieur de 20% à celui observé sous méthadone.(132) Il semble préférable de favoriser la prescription de méthadone pour optimiser l'adhésion médicamenteuse et l'alliance thérapeutique.

L'utilisation de la BHD est moins dangereuse en ce qui concerne le risque d'overdose grâce à son effet antagoniste partiel et reste le TSO de premier choix en cas de QT long du fait d'un moindre risque par rapport à la méthadone. Cependant la BHD subit beaucoup plus fréquemment de mésusage car elle est hydrosoluble et facilement injectable.(25) En cas de poly-toxicomanie chez un patient injecteur d'héroïne, voire de BHD, la préférence devrait rester à la méthadone.

Les usagers pensent qu'en associant les TSO et les BZD cela renforce les effets de la méthadone. (133) Cependant, les patients sous méthadone qui consomment des BZD ont besoin de posologies de méthadone plus importantes, ils affichent plus de comportements à risques en matière de VIH/VHC, ils présentent davantage de polyconsommations et de dysfonctionnements psychopathologiques et sociaux. (134) Une prescription prolongée de BZD chez ces patients est fortement susceptible d'aboutir à une augmentation des comportements à risque. Des doses élevées supérieures à 30mg de diazépam ou équivalent peuvent entraîner de graves déficiences cognitives (hallucinations, délires, psychose, confusion). (135)(136)

Au vu des résultats de l'étude, du contexte et des données de la littérature, il semble préférable de favoriser la prescription de méthadone à la MA de Lyon Corbas. Cependant, il est important de prendre en compte le choix du patient et les contraintes carcérales avant de faire le choix du médicament. En effet, à la MA de Lyon Corbas, la délivrance de la méthadone se fait en prise contrôlée le matin par les infirmières. Cette procédure a été mise en place pour sécuriser la prise de la méthadone en détention et pour favoriser l'observance au traitement. De cette façon, nous sommes sûrs de la prise du traitement. Quant à la BHD,

la délivrance de la BHD se fait de façon hebdomadaire dans les piluliers de chaque patient. De cette façon, la prise est non contrôlée et moins stigmatisante vis-à-vis des autres détenus.

Finalement, la coadministration de BZD avec de la méthadone doit être particulièrement surveillée, la toxicité de cette coadministration étant plus grande qu'avec la buprénorphine. Le choix entre méthadone et buprénorphine se fera donc au cas par cas en fonction des données de la littérature, de l'expérience du médecin, du comportement du patient et de ses attentes et enfin du contexte carcéral.

4. Limites de l'étude

La première limite est liée au choix d'un recueil rétrospectif des données. En effet, un recueil de données rétrospectif est moins fiable qu'un recueil prospectif. Un défaut d'exhaustivité des données recueillies est envisageable.

Il existe aussi un biais concernant les données de prescription. Elles ne sont pas forcément transposables en données de consommation notamment du fait du trafic toujours possible de BHD ou de BZD et autres psychotropes en détention, voire du défaut d'observance des patients. Ces risques existent aussi en milieu libre mais sont difficiles à évaluer.

De plus, le contexte physiopathologique des patients peut représenter une limite à l'étude. En effet, tous les patients n'ont pas les mêmes profils. Certains ont des morbidités psychiatriques que d'autres n'ont pas et la population n'est pas forcément équivalente ce qui rend difficile l'analyse des données.

Enfin, le recueil de données a été réalisé sur 2 ans avec seulement 211 patients. Nos résultats sont à la limite des seuils de significativité voire non significatifs peut être du fait d'un effectif insuffisant. Pour démontrer ou infirmer notre hypothèse il faudrait peut-être étendre l'étude sur 3 ans. Le nombre de patients à atteindre serait alors de 300 patients à inclure dans une prochaine étude. Cette prochaine étude pourrait être réalisée sur des données plus récentes à la MA de Lyon Corbas en gardant la même méthode. Grâce à ces données supplémentaires la significativité statistique pourrait être peut-être atteinte et notre hypothèse pourrait être confirmée ou non.

5. Conclusions et perspectives

L'objectif de notre étude effectuée au sein de la population de la MA de Lyon-Corbas était de déterminer si les patients bénéficiant de méthadone avaient une dose prescrite de BZD différente voire inférieure à celles des patients sous BHD. La question était de savoir si les patients sous méthadone sont mieux « substitués » que les patients sous BHD ce qui pourrait être objectivé par le recours plus faible aux BZD. Dans cette étude, 8 patients sous TSO sur 10 prenaient au moins une BZD en association en 2015-2016 à la MA de Lyon Corbas. Cette étude montre qu'il y a une tendance sous méthadone à bénéficier de moins de BZD associées que sous BHD. Cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la dose prescrite de BZD chez les patients sous BHD et sous méthadone. Il faudrait étendre l'étude sur plus de 3 ans pour augmenter l'échantillon ce qui améliorerait peut-être la significativité statistique. Cette étude peut être un élément de réflexion supplémentaire à destination des équipes médicales et pharmaceutiques de l'Unité de Consultation et de Soins Ambulatoires pour adapter la stratégie de prise en charge des patients sous TSO.

Finalement, grâce aux résultats de l'étude, aux données de la littérature et au contexte, la prescription et la délivrance des traitements de substitution aux opiacés (choix du médicament et dose prescrite) pourraient être révisée dans le contexte de concertation médicopharmaceutique. Choisir la méthadone ou en cas de refus de ce médicament par le patient, choisir la buprénorphine haut dosage à pleine dose dans la limite de l'autorisation de mise sur le marché pourraient être un gain pour la sécurité thérapeutique des patients en limitant les doses coprescrites de benzodiazépines.

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR: **Mme. DUVERT Manon**

Préciser le contexte de l'étude, un résumé des principaux résultats ou éléments clés du travail ainsi que ses perspectives en une ou deux pages maximums. N'utiliser aucune abréviation dans la conclusion)

En France en 2017, 162 500 personnes ont bénéficié d'un remboursement de traitement de substitution aux opiacés en ville. Cette même année, le nombre de personnes détenues ayant bénéficié de ce traitement s'élève à 13 700, soit 8% des personnes ayant séjourné en établissement pénitentiaire. Par ailleurs, la consommation de benzodiazépines constitue un problème de santé majeur tout particulièrement chez ces patients du fait notamment des risques de dépression du système nerveux central, de dépression respiratoire et de pharmacodépendance. A la maison d'arrêt de Lyon Corbas, les patients sous traitement de substitution aux opiacés, consomment des benzodiazépines pour traiter à la fois leur anxiété, leurs insomnies et pour répondre à leur dépendance du fait d'un mésusage. En moyenne, 80% des patients sous traitement de substitution aux opiacés prennent au moins une benzodiazépine en association. Nous cherchons à savoir si les doses prescrites de benzodiazépines sont équivalentes que les patients soient sous méthadone ou buprénorphine haut dosage. Cette thèse a pour objectif d'analyser et de comparer les doses prescrites de benzodiazépines chez les patients suivant le traitement de substitution aux opiacés délivré à la maison d'arrêt de Lyon Corbas. Une étude rétrospective a été menée sur deux ans (2015/2016). Les ordonnances archivées ont été analysées. Seules les personnes sous traitement de substitution aux opiacés suivies pendant au moins trois mois ont été incluses, y compris celles qui n'avaient pas de coprescription par benzodiazépine. Les patients ont été regroupés en fonction de leur dose prescrite de méthadone et de buprénorphine (respectivement inférieure ou supérieure à 60mg/j ou à 8mg/j) puis en fonction de leur coprescription ou non. Pour pouvoir comparer les différentes doses de benzodiazépines prescrites, celles-ci ont été converties en équivalent diazépam. Les données ont ensuite été comparées à l'aide de tests non paramétriques. Entre 2015 et 2016, 211 patients ont bénéficié d'un traitement de substitution aux opiacés à la maison d'arrêt de Lyon Corbas. La proportion de patients sous buprénorphine (51%) est plus élevée que celle des patients sous méthadone (49%). La méthadone a été le plus souvent prescrite à des doses inférieures ou égales à 60mg/j. La buprénorphine a été plus souvent prescrite à des doses supérieures à 8mg/j. Les résultats montrent que 82% des patients sous traitement de substitution aux

opiacés bénéficiaient d'une coprescription. La dose totale prescrite de benzodiazépine est supérieure chez les patients sous buprénorphine par rapport aux patients sous méthadone sans différence statistiquement significative. La dose de benzodiazépine chez les patients sous méthadone était de 33mg/j en équivalent diazépam alors qu'elle était de 39mg/j sous buprénorphine. Entre 2015 et 2016, les patients sous forte dose de méthadone prenaient des doses plus élevées de benzodiazépines que les patients sous faible dose de méthadone. A l'inverse, les patients à des doses de buprénorphine inférieures à 8mg/j bénéficiaient d'une dose de benzodiazépines plus élevée que les patients à des doses supérieures.

Dans cette étude, les patients sous méthadone semblent bénéficier d'une dose prescrite quotidienne de benzodiazépine inférieure aux patients sous buprénorphine. Pour la buprénorphine, prescrire une dose supérieure à 8mg/j aux patients irait plutôt dans le sens de la réduction de la dose coprescrite de benzodiazépine. Cependant, les données de prescription ne sont pas forcément transposables en données de consommation du fait du trafic de médicaments en détention à l'identique du milieu ouvert. De plus, tous les patients n'ayant pas le même profil, il est nécessaire que les doses prescrites soient adaptées. Enfin, la limite de significativité statistique rend difficile l'extrapolation de ces données. Le manque de puissance statistique est probablement lié à notre effectif.

Finalement, grâce aux résultats de l'étude, aux données de la littérature et au contexte, la prescription et la délivrance des traitements de substitution aux opiacés (choix du médicament et dose prescrite) pourraient être révisée dans le contexte de concertation médicopharmaceutique. Choisir la méthadone ou en cas de refus de ce médicament par le patient, choisir la buprénorphine haut dosage à pleine dose dans la limite de l'autorisation de mise sur le marché pourraient être un gain pour la sécurité thérapeutique des patients en limitant les doses coprescrites de benzodiazépines.

Le Président de la thèse,
Nom : Professeur Luc ZIMMER

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 17/04/2020
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de
Pharmacie

Signature :



Pour le Président de l'Université Claude Bernard
Lyon 1,

Professeure C. VINCIGUERRA



Références bibliographiques

1. Guide_des_TSO_en_milieu_carceral.pdf [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_TSO_en_milieu_carceral.pdf
2. ANSM. Rapport - Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France. avr 2017;60.
3. Lerat M-C, Cabelguenne D, Lassia J, Meunier F, Zimmer L. Impact of pharmacist and clinician dual intervention on prescribed benzodiazepines in prisoner patients: a retrospective study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2011;25(6):762-7.
4. Arques E, Cabelguenne D, Meunier F, Lassia J, Barlet P, Doucet J. Medical and pharmaceutical impact on benzodiazepines and buprenorphine prescription in prison. *J Pharm Clin*. 1 juill 2004;23:127-34.
5. Cabelguenne D, Picard C, Lalande L, Jonker J, Sautereau M, Meunier F, et al. Benzodiazepine dose reduction in prisoner patients: 15 years' teamwork between psychiatrists and pharmacists. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43(6):807-12.
6. Bedouch DP. Résultats de l'étude DOPI-OFFI : Interventions Pharmaceutiques en Officine réalisées avec le Dossier Pharmaceutique. :34.
7. Emilie Monzon. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. ANSM. :52.
8. Héroïne et autres opiacés - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/heroine-et-autres-opiacés/#pres>
9. 2013.05-06.TADAM_Héroïne_RevMedLg.pdf [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/150334/1/2013.05-06.TADAM_H%C3%A9ro%C3%AFne_RevMedLg.pdf
10. Michot I. Drogues, chiffres clés - Julien Morel d'Arleux Coordination : Julie-Emilie Adès Maquette : Frédérique Million Documentation : 2019;8.
11. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France), Gautier A. Baromètre santé médecins généralistes 2009. Saint-Denis: INPES éd.; 2011.
12. Nations Unies. Rapport publiés par l'Organisme international de contrôle des stupéfiants en 2017. 2017.
13. Didier Touzeau, Pascal courty. Opiacés, réduction des risques et polyconsommation. Elsevier Masson. 2012;
14. Pillon F. Les opiacés. *Actual Pharm*. 1 mars 2009;48(483):18-20.
15. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Ann Pharm Fr*. janv 2010;68(1):3-11.

16. Anh Nguyen Professeure agrégée de clinique d'anesthésie. Pharmacologie des opioïdes. 2018.
17. Mortreux P. Etude rétrospective de la prise en charge des patients sous traitements de substitution aux opiacés aux prisons de Lyon entre 1999 et 2007 et analyse des co-prescripteurs de benzodiazépines [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 2015.
18. Delage N, Brillaxis P, Lowenstein W. Opioïdes forts, opioïdes faibles, quelle utilisation en 2019 ? Douleurs Éval - Diagn - Trait. déc 2019;20(6):265-71.
19. Thèse Opiacés et médecine : Revue de la littérature historique de l'utilisation de l'opium et ses dérivés, à la naissance de l'addictologie et à l'apparition des traitements de substitution aux opiacés [Internet]. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/33d46ad8-c301-4ab4-b5be-d54a7a5e70b6>
20. VIDAL - Dépendance aux opiacés (traitement de substitution) - A savoir [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1696/dependance_aux_opiaces_traitement_de_substitution/a_savoir/
21. Landreat MG, Rozaire C, Victorri CV, Grall-Bronnec M. Représentation des traitements de substitution aux opiacés et de leur arrêt. Regards croisés patients/médecins. Psychotropes. 2013;Vol. 19(2):23-44.
22. Brisacier A-C. L'objectif du tableau de bord annuel « Traitements de substitution aux opiacés » réalisé par l'OFDT est de rassembler sur ce sujet les chiffres les plus récents émanant de différentes sources et de les présenter de manière synthétique. 2011;14.
23. ct-5344_suboxone_.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5344_suboxone_.pdf
24. bhd_vs_BHD_NAL.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/bhd_vs_BHD_NAL.pdf
25. Places respectives de la méthadone, de la buprénorphine et de l'association buprénorphine-naloxone [Internet]. [cité 13 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/substitution-mso/97-addictions-penser-ensemble-les-prises-en-charge/genetique/496-places-respectives-de-la-methadone-de-la-buprenorphine-et-de-lassociation-buprenorphine-naloxone.html>
26. La Revue Prescrire. Buprénorphine + naloxone N°284 - Juin 2007. juin 2007;27(284):405-8.
27. La Revue Prescrire. Buprénorphine + naloxone (Zubsolv) et dépendances aux opioïdes. Mai 2019. mai 2019;39(427):330-1.
28. La Revue Prescrire. Méthadone Zoryon et douleurs cancéreuses après échec d'autres opioïdes. Janvier 2020. janv 2020;40(435):5-6.
29. La Revue Prescrire. buprénorphine LP sous-cutanée Buvidal et dépendance aux opioïdes. Mars 2020. mars 2020;40(437):167-9.

30. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. *Presse Médicale*. oct 2004;33(18):41-7.
31. Rolland B, Bouhassira D, Authier N, Auriacombe M, Martinez V, Polomeni P, et al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. *Rev Médecine Interne*. août 2017;38(8):539-46.
32. OMS | Syndrome de dépendance [Internet]. WHO. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/
33. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub; 2013. 1520 p.
34. Ben Amar M. Les psychotropes criminogènes. *Criminologie*. 3 juill 2007;40(1):11-30.
35. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi V, Sramcik J, Kaye AD. The Opioid Crisis: a Comprehensive Overview. *Curr Pain Headache Rep*. 23 févr 2018;22(3):16.
36. United Nations. *International narcotics control board report 2015*. Place of publication not identified: United Nations Pubns; 2016.
37. Understanding the Epidemic | Drug Overdose | CDC Injury Center [Internet]. 2020 [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/epidemic/index.html>
38. Vodovar D, Langrand J, Tournier N, Mégarbane B. La crise des overdoses américaines : une menace pour la France ? *Rev Médecine Interne*. juin 2019;40(6):389-94.
39. La dépendance aux opioïdes [Internet]. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/la-dependance-aux-opioides>
40. Brisacier A-C. L'objectif du tableau de bord annuel « Traitements de substitution aux opioïdes » réalisé par l'OFDT est de rassembler sur ce sujet les chiffres les plus récents émanant de différentes sources et de les présenter de manière synthétique. :19.
41. Buprénorphine et méthadone : La Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM proposera un plan de réduction des overdoses et des décès - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Buprenorphine-et-methadone-La-Commission-des-stupefiants-et-psychotropes-de-l-ANSM-proposera-un-plan-de-reduction-des-overdoses-et-des-deces-Communique>
42. Godin-Blandeau É. // HEALTH OF INMATES IN FRANCE AND ABROAD: A REVIEW. :7.
43. Fazel S, Bains P, Doll H. Substance abuse and dependence in prisoners: a systematic review. *Addiction*. 2006;101(2):181-91.
44. Falissard B, Loze J-Y, Gasquet I, Duburc A, de Beaurepaire C, Fagnani F, et al. Prevalence of mental disorders in French prisons for men. *BMC Psychiatry*. déc 2006;6(1):33.

45. SAMDARRA O. Prise et déprise : faire usage de drogue en prison [Internet]. Site Internet du ORSPERE SAMDARRA. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.ch-le-vinatier.fr/orspere-samdarra/rhizome/anciens-numeros/rhizome-n62-usage-r-s-de-drogues-decembre-2016/prise-et-deprise-faire-usage-de-drogue-en-prison-1523.html>
46. Obradovic I. Programmes d'échange de seringues en milieu pénitentiaire. Revue internationale des expériences. Psychotropes. 2013;Vol. 19(3):173-95.
47. Marzo J-N, Rotily M, Meroueh F, Varastet M, Hunault C, Obradovic I, et al. Maintenance therapy and 3-year outcome of opioid-dependent prisoners: a prospective study in France (2003–06). *Addiction*. 2009;104(7):1233-40.
48. Laqueille et al. - 2010 - Toxicomanie, obligation de soins et injonction thé.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.addictauvergne.fr/addictauvergne/wp-content/uploads/2013/04/Loi-1970-Injonction-the%CC%81rapeutique-et-obligation-de-soins.pdf>
49. Gibier L. Prises en charge des usagers de drogues. Doin. Doin; 2002. 341 p. (Collection conduites).
50. Circulaire 28/02/2008 Mise en place des CSAPA [Internet]. [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/08_79t0.pdf
51. VIDAL - Dépendance aux opiacés (traitement de substitution) - Prise en charge [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: https://www. Vidal.fr/recommandations/1696/dependance_aux_opiaces_traitement_de_substitution/prise_en_charge/
52. Histoire de la Méthadone [Internet]. Addictauvergne. 2012 [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.addictauvergne.fr/histoire-methadone/>
53. Substitution aux opiacés - Synthèse des informations disponibles de 1996 à 2001 en France [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epxfj6.pdf>
54. Imane Noumani. Place de l'éducation thérapeutique pour les patients dépendants aux opiacés en officine : outils de travail interdisciplinaire. Limoges; 2011.
55. Cadre légal en matière de médicaments stupéfiants et psychotropes - Carine Mutatayi [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: https://bdoc.ofdt.fr/doc_num.php?explnum_id=16299
56. Hôpitaux Universitaires de Genève, Dr M. Croquette-Krokar, Dr B. Broers. Traitements de méthadone à haut dosage (>120mg/jour). 2001.
57. Addiction treatment FORUM - Methadone dosing & safety in the treatment of opioid addiction - Stewart B [Internet]. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download;jsessionid=396D70EBB8E4AC097F756CE495C3B1CE?doi=10.1.1.604.9940&rep=rep1&type=pdf>
58. Le dico des drogues - Méthadone [Internet]. Drogues Info Service. [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Methadone>

59. La Revue Prescrire. Interactions médicamenteuses - Opioïdes : morphine, etc ... janv 2020;
60. Pochard L. Médicaments de substitution aux opiacés, substances psychoactives et grossesse: approche pharmaco-épidémiologique à partir des outils employés en addictovigilance de l'exposition aux substances psychoactives pendant la grossesse. :154.
61. Vazquez V, Gury C, Laqueille X. Méthadone : de la pharmacocinétique à la pharmacologie clinique. L'Encéphale. août 2006;32(4):478-86.
62. Manguzzi E, Wainstein L, Desmeules JA, Broers B. Gestion de la douleur aiguë chez les patients sous traitements de substitution aux opioïdes. Rev Médicale Suisse. 2018;14(612):1280-5.
63. Résumé des caractéristiques du produit - METHADONE AP-HP 20 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63009443&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
64. La Revue Prescrire. Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 2B6 du cytochrome P450. Janvier 2020. janv 2020;
65. CombinedList.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <https://crediblemeds.org/pdftemp/pdf/CombinedList.pdf>
66. Quelles sont les évolutions attendues dans la prise en charge médicamenteuse des troubles liés à l'usage des opioïdes. :18.
67. ANSM. Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants ». :2.
68. Meddispar - 3400933944421 - SUBUTEX [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBUTEX-0.4-B-7/\(type\)/letter/\(value\)/S/\(cip\)/3400933944421](http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBUTEX-0.4-B-7/(type)/letter/(value)/S/(cip)/3400933944421)
69. AFSSAPS. Mise au point - Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage. oct 2011;27.
70. buprenorphine-haut-dosage_document-de-bon-usage_patients_V2_2019-Janvier....pdf [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: https://www.biogaran.fr/assets/uploads/buprenorphine-haut-dosage_document-de-bon-usage_patients_V2_2019-Janvier....pdf
71. Elkader A, Sproule B. Buprenorphine: Clinical Pharmacokinetics in the Treatment of Opioid Dependence. Clin Pharmacokinet. 2005;44(7):661-80.
72. Résumé des caractéristiques du produit - BUPRENORPHINE/NALOXONE MYLAN 2 mg/0,5 mg, comprimé sublingual sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69658214&typedoc=R>
73. Subutex 2mg - Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 5 févr 2020].

Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0257198.htm>

74. AFSSAPS - Plan de gestion de risque des spécialités pharmaceutiques contenant de la buprénorphine [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d864100f2fdea42aaed290e2b128056b.pdf
75. COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES
Compte-rendu de la 86^{ième} réunion du 15 décembre 2009. 2010;21.
76. Meddispar - Buprénorphine haut dosage (BHD) : Brochure patient à remettre lors de la dispensation [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Actualites/2019/Buprenorphine-haut-dosage-BHD-Brochure-patient-a-remettre-lors-de-la-dispensation>
77. Traitements-de-substitution-aux-opiacés-ppt-G.-Thomas-2012.pdf [Internet]. [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.reseualto.be/wp-content/uploads/2014/01/Traitements-de-substitution-aux-opiac%C3%A9s-ppt-G.-Thomas-2012.pdf>
78. Troubles psychiatriques associés à la toxicomanie (2004) [Internet]. [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/comorbidites/comorbidites-psychiatriques/167-troubles-psychiatriques-associes-a-la-toxicomanie.html>
79. Recommandations+ordinales++prescription+et+dispensation+des+médicaments+de+substitution+aux+opiacés.pdf [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/376626/1813620/version/1/file/Recommandations+ordinales++prescription+et+dispensation+des+m%C3%A9dicaments+de+substitution+aux+opiac%C3%A9s.pdf>
80. Landry P, Gervais M, O'Connor KP. Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* août 2008;166(7):585-94.
81. Clavel C. Thèse Chloé Clavel 2016 Evolution des doses prescrites de benzodiazépines de 2000 à 2012 : Évaluation de l'impact de la collaboration médico-pharmaceutique dans deux établissements pénitentiaires (maison d'arrêt de Lyon et centre pénitentiaire de Saint-Quentin-Fallavier). 2016.
82. Vanbinst R, Koenig J, Di Fazio V, Hassoun A. Bile analysis of drugs in postmortem cases. *Forensic Sci Int.* août 2002;128(1-2):35-40.
83. Etapes du devenir du médicament [Internet]. [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament>
84. Revet A, Yroni A, Montastruc F. Règles de bon usage des benzodiazépines. *Presse Médicale.* oct 2018;47(10):872-7.

85. stilnox_reeval_ri_avis1_ct11444_ct13218.pdf [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-07/stilnox_reeval_ri_avis1_ct11444_ct13218.pdf
86. CT-13355_IMOVANE_REEVAL_RI_Avis1_CT13218_CT13555.pdf [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13355_IMOVANE_REEVAL_RI_Avis1_CT13218_CT13555.pdf
87. Cossecq M. L'épilepsie et son traitement par les benzodiazepines: exemple d'une etude de cohorte comparant l'utilisation de Clobazam et Clonazepam dans cette indication. :122.
88. Henriksen O. An Overview of Benzodiazepines in Seizure Management. *Epilepsia*. 1998;39(S1):S2-6.
89. Greenfield LJ. Molecular mechanisms of antiseizure drug activity at GABAA receptors. *Seizure*. oct 2013;22(8):589-600.
90. Arrêté du 7 octobre 1991 fixant la liste des substances de la liste I des substances vénéneuses à propriétés hypnotique et/ou anxiolytique dont la durée de prescription est réduite.
91. Cloos J-M, Bocquet V. Danger des benzodiazépines: risques connus et données récentes. [Benzodiazepines : known risks and recent data]. *Rev Médicale Liège*. 17 août 2014;68:303-10.
92. Thériaque - Diazépam 10mg [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#
93. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete
94. Guillou-Landreat M, Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Venisse J-L. Sujets âgés et benzodiazépines : de la consommation à la dépendance. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. août 2008;8(46):9-16.
95. Benzodiazépines -rappel-sur-le-syndrome-de-sevrage-l'effet-rebond-et-la-rechute-Ministère-des-Affaires-sociales-et-de-la-Santé-www.sante_.gouv_.fr_.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: http://www.fmc-tourcoing.org/new/wp-content/uploads/2014/03/Benzodiaz%C3%A9pines%C2%A0-rappel-sur-le-syndrome-de-sevrage-l%E2%80%99effet-rebond-et-la-rechute-Minist%C3%A8re-des-Affaires-sociales-et-de-la-Sant%C3%A9-www.sante_.gouv_.fr_.pdf
96. fiche_memo_rapport_elaboration_arret_benzodiazepines__2015_06_17.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_rapport_elaboration_arret_benzodiazepines__2015_06_17.pdf
97. ATARAX - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-matara01-ATARAX.html>
98. TERCIAN - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-oterici01->

TERCIAN.html

99. NOZINAN - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-onozin01-NOZINAN.html>
100. THÉRALÈNE - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-othera01-THERALENE.html>
101. NORSET - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gf300013-NORSET.html>
102. MIANSÉRINE BIOGARAN - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp1142-MIANSERINE-BIOGARAN.html>
103. Mesure_incarceration_janvier2020.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: http://www.justice.gouv.fr/art_pix/Mesure_incarceration_janvier2020.pdf
104. Stat_etablisements_janvier_2020.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: http://www.justice.gouv.fr/art_pix/Stat_etablisements_janvier_2020.pdf
105. Christine Chan Chee, Elodie Moutengou. Suicides et autres décès en milieu carcéral en France entre 2000 et 2010. Apport des certificats de décès dans la connaissance et le suivi de la mortalité. Santé publique France.
106. Sahajian F, Lamothe P, Fabry J. Consommation de substances psycho actives chez les personnes entrant en prison. Sante Publique (Bucur). 2006;Vol. 18(2):223-34.
107. Consommation et mésusages en prison [Internet]. [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=20>
108. Usage des drogues en prison Dec 2019 [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxcpzc.pdf>
109. Usages de drogues en prison. Pratiques, conséquences et réponses. OFDT [Internet]. [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxcpzc.pdf>
110. Lukasiewicz M, Neveu X, Blecha L, Falissard B, Reynaud M, Gasquet I. Pathways to substance-related disorder: A structural model approach exploring the influence of temperament, character, and childhood adversity in a national cohort of prisoners. Alcohol Alcohol Oxf Oxfs. 7 mars 2008;43:287-95.
111. Enquête de prévalence sur les troubles psychiatriques en milieu carcéral. Etude pour le ministère de la santé et le Ministère de la Justice. [Internet]. [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: http://www.justice.gouv.fr/art_pix/rapport_detenus_MS_2004pdf.pdf
112. Protais C. La gestion des drogues et des conduites addictives en UHSA. :16.
113. Elger BS, Geohring C, Revaz SA, Morabia A. Prescription of hypnotics and tranquilisers at

the Geneva prison's outpatient service in comparison to an urban outpatient medical service. *Soz-Preventivmedizin SPM*. mars 2002;47(1):39-43.

114. France, éditeur. *La nuit dans les lieux de privation de liberté*. Paris: Dalloz; 2019. 142 p.

115. Les conditions de détention dans les établissements pénitentiaires en France (tome 1, rapport) [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/199-449/199-4494.html>

116. Les conditions de détention dans les établissements pénitentiaires en France (tome 2, visites et auditions) [Internet]. [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: https://www.senat.fr/rap/199-4492/199-4492_mono.html#toc0

117. Brauer M. Evaluation de la consommation d'alcool et de benzodiazépines chez des patients ayant initié la méthadone en médecine générale (ANRS Méthaville) [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2015 [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733200>

118. Laqueille X, Launay C, Dervaux A, Kanit M. Abus d'alcool et de benzodiazépines lors des traitements de substitution chez l'héroïnomane : une revue de la littérature. *L'Encéphale*. 1 juin 2009;35(3):220-5.

119. Rotily M, Prudhomme J, Pardal MDS, Hariga F, Iandolo E, Papadourakis A, et al. Connaissances et attitudes du personnel de surveillance pénitentiaire face au VIH et/ou sida : une enquête européenne. *Sante Publique (Bucur)*. 2001;Vol. 13(4):325-38.

120. France2017-5-1-PrisonFR.pdf [Internet]. [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/France2017-5-1-PrisonFR.pdf>

121. Picard C, Lalande L, Bertin C, Abel-coindoz C, Mauchauffée A, Giret G, et al. Sécurisation de la prise en charge médicamenteuse des patients sous antipsychotiques : impact de la collaboration médico-pharmaceutique à la Maison d'Arrêt de Lyon-Corbas. *L'Encéphale*. déc 2019;45(6):482-7.

122. Commission de la transparence - HAS [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct010140.pdf>

123. Gelkopf M, Bleich A, Hayward R, Bodner G, Adelson M. Characteristics of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment patients: a 1 year prospective study in an Israeli clinic. *Drug Alcohol Depend*. 1 juin 1999;55(1):63-8.

124. Stitzer ML, Griffiths RR, McLellan AT, Grabowski J, Hawthorne JW. Diazepam use among methadone maintenance patients: Patterns and dosages. *Drug Alcohol Depend*. nov 1981;8(3):189-99.

125. Fatséas M, Lavie E, Denis C, Auriacombe M. Self-perceived motivation for benzodiazepine use and behavior related to benzodiazepine use among opiate-dependent patients. *J Subst Abuse Treat*. déc 2009;37(4):407-11.

s. Bramness JG, Kornør H. Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway. *Drug Alcohol Depend*. oct 2007;90(2-3):203-9.

127. Lintzeris N, Mitchell T, Bond A, Nestor L, Strang J. Interactions on Mixing Diazepam With Methadone or Buprenorphine in Maintenance Patients. *J Clin Psychopharmacol*. juin 2006;26(3):274-83.
128. Michel Reynaud and al. Six deaths linked to concomitant use of buprenorphine and benzodiazepines. *Addiction*. 1998;1395-1392.
129. Lintzeris N, Mitchell TB, Bond AJ, Nestor L, Strang J. Pharmacodynamics of diazepam co-administered with methadone or buprenorphine under high dose conditions in opioid dependent patients. *Drug Alcohol Depend*. 1 déc 2007;91(2):187-94.
130. [audition_publicue_abus_dependance_19-02-07.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/audition_publicue_abus_dependance_19-02-07.pdf) [Internet]. [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/audition_publicue_abus_dependance_19-02-07.pdf
131. Beck F, Legleye S, Spilka S. Polyconsommation de substances psychoactives (alcool, tabac et cannabis) dans la population générale française en 2005. *Presse Médicale*. 1 févr 2008;37(2, Part 1):207-15.
132. Le traitement d'entretien à la buprénorphine comparé au placebo ou au traitement d'entretien à la méthadone contre la dépendance aux opiacés [Internet]. [cité 13 févr 2020]. Disponible sur: [/fr/CD002207/ADDICTN_le-traitement-dentretien-la-buprenorphine-compare-au-placebo-ou-au-traitement-dentretien-la](https://www.cd002207/addictn_le-traitement-dentretien-la-buprenorphine-compare-au-placebo-ou-au-traitement-dentretien-la)
133. Bleich A, Gelkopf M, Schmidt V, Hayward R, Bodner G, Adelson M. Correlates of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment. A 1 year prospective study in an Israeli clinic. *Addiction*. 1999;94(10):1533-40.
134. Darke S, Swift W, Hall W, Ross M. Drug use, HIV risk-taking and psychosocial correlates of benzodiazepine use among methadone maintenance clients. *Drug Alcohol Depend*. 1 déc 1993;34(1):67-70.
135. Recommandations relatives à la prescription de benzodiazépines aux usagers de drogues en médecine de ville (g-b) [Internet]. [cité 13 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/comorbidites/comorbidites-psychiatriques/165-recommandations-relatives-a-la-prescription-de-benzodiazepines-aux-usagers-de-drogues-en-medecine-de-ville-g-b.html>
136. Lintzeris N, Nielsen S. Benzodiazepines, Methadone and Buprenorphine: Interactions and Clinical Management. *Am J Addict*. 2010;19(1):59-72.

Annexe

Annexe I : Exemple d'un des tableaux Excel® du recueil de données de cette étude

Type TSO	Périodes	Sexe	Age	Dose TSO	Dt BZD (ED, mg/j)	Type BZD	Coprescriptions
1	1	1	32	2	55	3	0
1	1	1	45	1	80	3	0
1	1	1	41	2	10	3	0
1	1	1	38	2	66,6	3	0
1	1	1	48	1	0	0	0
1	1	1	32	1	5	1	0
1	1	1	30	1	0	0	0
1	1	1	49	1	75	1	0
1	1	1	47	2	0	0	1
1	1	1	40	1	5	2	0
1	1	1	37	1	98,3	3	0
1	1	2	37	2	23	3	0
1	1	1	32	1	10	1	0
1	1	1	27	1	18,7	1	0
1	1	1	45	2	25	1	0
1	1	2	27	1	66,7	3	1
1	1	1	41	1	27,5	3	0
1	1	1	52	1	5	2	1
1	1	1	41	1	5	2	1
1	1	1	29	1	0	0	0
1	1	2	39	2	95	3	0
1	1	2	44	2	50	3	1

Légende :

- Pour le type de TSO :
 - 1 pour la méthadone
 - 2 pour la BHD
- Périodes :
 - 1 si 2015
 - 2 si 2016
- Sexe :
 - 1 si homme
 - 2 si femme
- Dose de TSO :
 - 1 si faible dose ≤ 60 mg/j ou ≤ 8 mg/j
 - 2 si forte dose > 60 mg/j ou > 8 mg/j
- Type de BZD :
 - 1 si anxiolytique
 - 2 si hypnotique
 - 3 si les 2
- Les coprescriptions :
 - 0 si le patient n'a pas de coprescription de la liste
 - 1 si Hydroxyzine ATARAX
 - 2 si Cyamémazine TERCIAN et/ou du Lévomépromazine NOZINAN
 - 3 si Alimémazine THERALENE
 - 4 si Mirtazapine NORSET et/ou Miansérine ATHYMIL

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propre à leurs auteurs.

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

DUVERT Manon

Prescription de benzodiazépines chez les patients sous traitement de substitution aux opiacés à la maison d'arrêt de Lyon Corbas : les doses prescrites chez les patients sous buprénorphine sont-elles comparables à celles des patients sous méthadone ?

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2020, 126 p.

A la maison d'arrêt de Lyon Corbas les patients sous traitement de substitution aux opiacés consomment des benzodiazépines pour traiter à la fois leur anxiété, leurs insomnies et pour répondre à leur dépendance du fait d'un mésusage. Nous cherchons à savoir si les doses prescrites de benzodiazépines sont équivalentes que les patients soient sous méthadone ou sous buprénorphine haut dosage. Cette thèse a pour objectif d'analyser et de comparer les doses prescrites de benzodiazépines chez les patients sous traitement de substitution aux opiacés afin de permettre aux équipes médicales et pharmaceutiques de la maison d'arrêt de Lyon Corbas d'adapter la stratégie de prise en charge des patients sous traitement de substitution aux opiacés. L'étude rétrospective a été menée sur deux ans (2015/2016). Les ordonnances archivées ont été analysées. Seules les personnes sous traitement de substitution aux opiacés suivies au moins trois mois ont été incluses, y compris celles qui n'avaient pas de coprescription par benzodiazépines. Les patients ont été regroupés en fonction de leur dose prescrite de méthadone et de buprénorphine. Pour pouvoir comparer les différentes doses de benzodiazépines prescrites, celles-ci ont été converties en équivalent diazépam. Les données ont ensuite été comparées à l'aide de tests non paramétriques. Entre 2015 et 2016, 211 patients ont bénéficié d'un traitement de substitution aux opiacés à la maison d'arrêt de Lyon Corbas. Les résultats ont montré en moyenne une proportion de patients sous buprénorphine (51%) plus élevée que celle des patients sous méthadone (49%). La méthadone a été le plus souvent prescrite à des doses inférieures ou égales à 60mg/j et la buprénorphine majoritairement prescrite à des doses supérieures à 8mg/j. Les résultats montrent que 82% des patients sous traitement de substitution aux opiacés bénéficiaient aussi d'une coprescription. La dose totale prescrite de benzodiazépine semble supérieure chez les patients sous buprénorphine par rapport aux patients sous méthadone. La dose totale de benzodiazépine chez les patients sous méthadone est de 33mg/j en équivalent diazépam alors qu'elle est de 39mg/j sous buprénorphine. Les patients sous forte dose de méthadone prenaient des doses plus élevées de benzodiazépines. A l'inverse, les patients à des doses inférieures à 8mg/j de buprénorphine bénéficiaient d'une dose de benzodiazépines plus élevée. Dans cette étude, les patients sous méthadone semblent bénéficier d'une dose prescrite de benzodiazépine inférieure aux patients sous buprénorphine. Cependant, les données de prescription ne sont pas forcément transposables en données de consommation du fait du trafic de médicaments en détention à l'identique du milieu ouvert. De plus, tous les patients n'ayant pas le même profil, il est nécessaire d'adapter les doses prescrites. Enfin, la limite de significativité statistique rend difficile l'extrapolation de ces données. Finalement, grâce aux résultats de l'étude, aux données de la littérature et au contexte, la prescription et la délivrance des traitements de substitution aux opiacés (choix du médicament et dose prescrite) pourraient être révisée dans le contexte de concertation médicopharmaceutique. Choisir la méthadone ou, en cas de refus de ce médicament par le patient, choisir la buprénorphine haut dosage à pleine dose dans la limite de l'autorisation de mise sur le marché, pourraient être un gain pour la sécurité thérapeutique des patients en limitant les doses coprescrites de benzodiazépines.

MOTS CLES

Maison d'arrêt
Traitement substitutif aux opiacés TSO
Méthadone
Buprénorphine
Benzodiazépines

JURY

M. ZIMMER Luc, Professeur des universités - Praticien Hospitalier
Mme CABELGUENNE Delphine, Praticien Hospitalier – Docteur en pharmacie
Mme PICARD Camille, Praticien hospitalier – Docteur en pharmacie
M. MEUNIER Frédéric, Praticien Hospitalier – Psychiatre

DATE DE SOUTENANCE Jeudi 14 mai 2020

ADRESSE DE L'AUTEUR 13, Avenue Hélène de Tournon - 07300 Tournon sur Rhône