

Fiegel Muriel
Née le 08/12/1984
À Bad Kreuznach

MÉMOIRE DE DES DE MEDECINE GENERALE

Sujet : Le sulfate de morphine en tant que traitement de substitution aux opiacés : comparaison franco-allemande avec l'aide d'entretiens qualitatifs auprès de patients traités en France et en Allemagne

Directeur du mémoire : Docteur Claude BRONNER

- Reçu par la Faculté de Médecine
Le 9/10/2017
- Examiné par les membres du jury
Le 5/10/2017
- Accepté.
Note 12/20

TABLES DES MATIERES

Le sulfate de morphine comme traitement de substitution aux opiacés	1
Comparaison des traitements de substitution aux opiacés dans les systèmes de soins allemand et français	5
En conclusion et perspectives : France et Allemagne sont complémentaires	14
Bibliographie	16
Annexe.....	19
ANNEXE numéro 1 : Date d'introduction des différents traitements de substitution aux opiacés selon le pays	19
ANNEXE numéro 2: « Circulaire Girard » : note de la Direction Générale de la Santé du 27 juin 1996.....	20
ANNEXE numéro 3 : Lettre ministérielle du 28 juin 1996	21
ANNEXE numéro 4 : Le nombre de patients sous TSO en Allemagne entre 2007 et 2016 selon le registre national	22
ANNEXE numéro 5 : Prescription des différents MSO en Allemagne en 2016 selon le registre national.....	22
ANNEXE numéro 6 : Guide d'entretien	23
ANNEXE numéro 7 : Informations relatives des patients français traités par sulfate de morphine	24
ANNEXE numéro 8 : Informations relatives des patients allemands traités par sulfate de morphine	26
ANNEXE numéro 9 : Extrait du document de Mundipharma donnant son point de vue sur les symptômes de manque constatés par les patients de l'enquête allemande	27
ANNEXE numéro 10 : Codage crypté des patients en Allemagne	29
ANNEXE numéro 11 : Caractéristiques sociodémographiques des patients allemands	30
ANNEXE numéro 12 : Nombre de patients sous TSO et de médecins prescripteurs de MSO pour chaque « Bundesland »	31
ANNEXE numéro 13 : Caractéristiques sociodémographiques des patients français	32
ANNEXE numéro 14 : Médicaments de substitution déjà utilisés par les patients allemands	33
ANNEXE numéro 15 : Médicaments de substitution déjà utilisés par les patients français	35
RESUME	38

TABLE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

BHD : Buprénorphine Haut Dosage

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

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

LP : Libération Prolongée

MSO : Médicaments de Substitution aux Opiacés

OEDT : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

TREND : Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues

TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés

Le sulfate de morphine comme traitement de substitution aux opiacés

L'addiction aux opiacés, en particulier à l'héroïne, a des conséquences sanitaires, médicales et sociales majeures. En 2014, on estime le nombre de personnes dépendantes aux opiacés à 1,3 million en Union Européenne d'après le rapport de l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) (1). Parmi eux, environ 644 000 (49,5%) sont sous traitement de substitution aux opiacés (TSO). Le sulfate de morphine à libération prolongée est peu utilisé en tant que TSO. En 2014, on estime que 2% des patients européens sous TSO le sont par morphine à libération prolongée ou diacétylmorphine (héroïne médicalisée) (1).

C'est l'Autriche qui, en 1998, fût le premier pays à avoir accordé au sulfate de morphine à libération prolongée par voie orale l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la substitution, suivis par la Slovénie et la Slovaquie en 2005, la Bulgarie et le Luxembourg en 2006 et la Suisse en 2013 (Cf. Annexe numéro 1).

La France compte environ 220 000 usagers d'opiacés d'après le rapport national de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) en 2013 dont 160 000 à 180 000 (environ 75%) sont sous traitement de substitution (2) (3). Elle dispose de trois médicaments de substitution aux opiacés (MSO) ayant l'AMM : la méthadone, la buprénorphine haut dosage (BHD) et la BHD-naloxone. Dans cette indication, elle tolère également la prescription du sulfate de morphine à libération prolongée par voie orale depuis la parution de la « circulaire Girard » en 1996 (Cf. Annexe numéro 2).

Il s'agit d'une note de la Direction Générale de la Santé du 27 juin 1996 qui autorise la prescription du sulfate de morphine jusqu'au 30 juin 1996 afin d'organiser un relais par les médicaments ayant l'AMM dans la substitution. Elle précise également qu'à « titre exceptionnel » en cas de contre-indication et/ou d'inadaptation des traitements à la méthadone et à la BHD, la prescription du sulfate de morphine en tant que MSO peut être poursuivie, après concertation entre le médecin traitant et le médecin conseil. Une seconde lettre est parue le lendemain (Cf. Annexe numéro 3) et formule deux indications pour le traitement de substitution par le sulfate de morphine : pour « les femmes enceintes qui ne

parviennent pas à se sevrer totalement, pour éviter un risque de souffrance in utéro » et pour « certains toxicomanes relativement bien insérés socialement, qui privilégient l'aspect agoniste des opiacés et pour lesquels les tentatives de substitution par la méthadone ont échoué pour des raisons sociales ou psychologiques ».

En 2009, la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) redéfinit les conditions concernant la prescription du sulfate de morphine en tant que MSO (4). Elle reprend la condition de prescription « à titre exceptionnel », tel quelle citée dans la « circulaire Girard ». De plus, elle exige un avis favorable d'un addictologue d'un Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou d'un service hospitalier et la mise en place d'un protocole de soins avec le contrôle médical.

On estime qu'environ 1800 patients dépendants aux opiacés sont traités par sulfate de morphine en 2007 en France (4). D'après le rapport de l'OFDT, ce sont principalement les médecins généralistes qui prescrivent ce médicament en tant que TSO (5). Ils utilisent deux médicaments antalgiques de palier III selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), ayant leur indication formelle dans le traitement des douleurs rebelles aux antalgiques de classe plus faible (6). Ces médicaments se libèrent sur 12 heures nécessitant une prise biquotidienne. Leur prescription se fait sur ordonnance sécurisée et est limitée à 28 jours (7) :

- Skénan[®] LP à base de sulfate de morphine sous forme de gélule contenant des micro-granules
- Moscontin[®] LP à base de chlorhydrate de morphine sous forme de comprimé pelliculé ou enrobé

Depuis 1996, il y a une polémique en France autour du sulfate de morphine comme TSO en raison de son mésusage par revente sur le marché parallèle et de son injection intraveineuse. Ces problématiques sont décrites dans un rapport de l'OFDT qui précise l'usage du sulfate de morphine par les usagers de drogue en France en 2012-2013 à partir des différentes enquêtes qualitatives du dispositif TREND (Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues) (8). En effet, certains usagers de drogues préfèrent le sulfate de morphine aux autres TSO, car il est plus facilement injectable que la méthadone et ils l'utilisent à la

recherche d'un « flash » ou d'un effet différent de la BHD qui est aussi parfois détournée par voie intraveineuse. Le dispositif TREND a également observé une extension du sulfate de morphine sur le marché parallèle, liée à une baisse de disponibilité et de pureté de l'héroïne circulant en France. Ce « marché de rue » est alimenté d'une part par les patients qui revendent leur médicament, et d'autre part par des poly-prescriptions et du nomadisme médical.

Depuis avril 2015, l'Allemagne fait partie des sept pays européens où le sulfate de morphine a obtenu son AMM dans la substitution aux opiacés, et a ainsi élargi sa palette de TSO. En effet, l'Allemagne dispose d'un arsenal thérapeutique large avec cinq MSO disponibles par voie orale (la méthadone, la lévométhadone, la BHD, la BHD+naloxone et la codéine) et même une possibilité d'accès à l'héroïne médicalisée par voie injectable. En 2016, 78 500 (45%) parmi les 174 000 usagers d'opiacés allemands ont bénéficié d'un TSO selon le registre national dont 236 patients étaient sous sulfate de morphine à libération prolongée par voie orale (9) (10) (Cf. Annexe numéro 4 et 5).

Le sulfate de morphine a obtenu son AMM en Allemagne en s'appuyant sur les résultats de quatre études réalisées en parallèle, la principale étant celle de Beck publiée en 2014 (11). Il s'agit d'un essai randomisé sur une période de 22 semaines incluant 14 centres d'addictologie en Suisse et en Allemagne. Il comparait les urines positives à l'héroïne chez les patients sous sulfate de morphine et ceux sous méthadone et a ainsi démontré la non-infériorité du traitement par sulfate de morphine vis-à-vis de la méthadone. Les autres études sont de Verthein, de Falcato et de Hämmig publiées entre 2014 et 2015. L'étude de Verthein (12) a démontré que le sulfate de morphine avait un meilleur effet sur le psychisme par rapport à la méthadone. L'analyse de Falcato (13) a constaté que le sulfate de morphine était cliniquement plus efficace que la méthadone pour réduire l'envie générale d'héroïne, et finalement l'étude de Hämmig (14) qui a observé une réduction des effets indésirables sous sulfate de morphine par rapport à la méthadone, principalement l'hyperhidrose.

Le sulfate de morphine est commercialisé en Allemagne sous le nom de Substitol® sous forme de gélule de 100 et 200 mg contenant des micro-granules à libération prolongée (LP) sur 24 heures, permettant une seule prise journalière (15). La libération du sulfate de

morphine est ralentie au travers du tractus digestif grâce aux différentes tailles des micro-granules et grâce à leur matrice constituée d'une granulation lipidique (15).

Actuellement, il n'existe pas d'indications formelles concernant l'instauration du sulfate de morphine en tant que TSO. Le manuel, rédigé et révisé en 2016 par l'Académie Médicale Bavaroise d'Addiction et de questions de Santé contient des directives concernant les indications (16) : l'insatisfaction ou l'intolérance à la méthadone liées principalement aux effets secondaires, la poursuite de la consommation et du craving pour l'héroïne et l'allongement du QT sous méthadone.

En Allemagne, le traitement de substitution par sulfate de morphine est généralement délivré de façon quotidienne dans des cabinets spécialisés en addictologie. En effet, pour mener une substitution en Allemagne le médecin doit obligatoirement suivre une formation en addictologie. Une seule exception : la « Konsiliarium-Regelung » permet à tout médecin sans formation, de prescrire un TSO à un maximum de trois patients. Mais peu de médecins généralistes se servent de cette possibilité. En 2016, on compte 524 médecins généralistes sans formation qui prescrivent un TSO (9). Cette situation conduit à une centralisation des patients dans des cabinets spécialisés appelés « Schwerpunktpraxis » qui sont surtout localisés dans des grandes villes et sont dirigés par des médecins spécialisés en Addictologie (9). De plus, la prescription du sulfate de morphine et des autres TSO, ainsi que leur délivrance pour une prise à domicile sont réglementées par des lois juridiques restrictives : « Betäubungsmittelgesetz » (17) (la loi des stupéfiants) et « Betäubungsmittel Verschreibungsverordnung » (18) (la loi concernant la prescription des MSO). Pour obtenir du « take home », terme utilisé en Allemagne qui signifie la délivrance du MSO au patient pour une prise à domicile pendant une certaine durée, plusieurs conditions sont exigées par la loi (18):

- que le patient soit stable sous MSO
- que le médecin n'ait pas d'indices vis-à-vis d'un risque de détournement ou de mésusage
- qu'il n'y ait plus de consommation parallèle d'une substance qui pourrait entraîner des risques pour la santé liés à l'interaction médicamenteuse

- que le patient ait respecté tous ses rendez-vous avec le médecin et les institutions assurant le soutien psychosocial

En raison de cette réglementation stricte les patients sont obligés de se rendre au cabinet quotidiennement pour accéder au traitement, jusqu'à ce que leur médecin les juge apte pour une gestion à domicile.

Comparaison des traitements de substitution aux opiacés dans les systèmes de soins allemand et français

En matière de TSO, les approches différentes des systèmes de soins français et allemand influencent la prescription du sulfate de morphine, son risque de mésusage ainsi que la prise en charge et le suivi thérapeutique des patients sur les plans médical et socio-professionnel.

Cela a été souligné par nos deux études qualitatives, présentées en 2017 dans le cadre de deux thèses pour le diplôme de docteur en médecine générale. J'ai réalisé une enquête qualitative auprès de patients allemands (19) entre mars et juillet 2016 afin d'analyser leurs ressentis et leurs avis par rapport au sulfate de morphine comme TSO. Une étude équivalente a été menée au cours de la même période par le Dr Delphine Galiano-Mutschler portant sur des patients français (20). En tout, quatorze patients allemands ont été recrutés à partir de deux cabinets spécialisés en addictologie dans le « Baden Württemberg » et seize patients français à partir de trois cabinets de médecine générale du Bas-Rhin. Tous les patients suivaient un traitement par sulfate de morphine comme TSO ou avaient été traités par sulfate de morphine comme TSO. Ils ont été inclus dans des entretiens individuels semi-directifs menés à partir d'un guide d'entretien (Cf. Annexe numéro 6) comportant des questions à réponses ouvertes.

Que ce soit dans les études publiées de Beck et Co. ou dans nos deux thèses, le sulfate de morphine par voie orale à libération prolongée semble apporter un réel bénéfice comme TSO pour les patients en échec avec les autres MSO « traditionnels » pour des raisons d'effets secondaires mal supportés, d'intolérance ou d'inefficacité. Les ressentis des patients

de l'enquête allemande et française vis-à-vis de l'efficacité, la tolérance et les effets secondaires du médicament par sulfate de morphine sont similaires dans les deux études. La grande majorité des patients français et allemands avait pu stopper la consommation de l'opiacé à l'origine de l'addiction initiale (principalement l'héroïne). Quelques patients avaient précisé ne plus ressentir d'envie impérieuse de consommer de l'héroïne sous traitement. L'ensemble des patients avait témoigné d'une bonne tolérance globale du sulfate de morphine avec peu d'effets secondaires. Les termes de « bien-être » et « normalité » étaient souvent retrouvés dans les entretiens des patients allemands et français. L'action à libération prolongée du sulfate de morphine, qui soulage trop lentement les signes de manque, a été critiquée par quelques patients des deux populations.

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'AMM officielle en France pour la prescription du sulfate de morphine comme TSO, sans doute en raison de la polémique autour de ce médicament lié à son usage détourné. En effet, dans l'enquête française menée par le Dr Delphine Galiano-Mutschler plus de la moitié des patients injectaient le sulfate de morphine en début de traitement, mais cette pratique a été abandonnée progressivement par la plupart d'entre eux (Cf. Annexe numéro 7). Quelques patients français avaient débuté le sulfate de morphine pour des motifs non conformes aux recommandations de la « circulaire Girard » et auraient été encore moins éligibles aux indications en Allemagne. Ceux-ci l'avaient démarré d'une part pour la possibilité de son détournement intraveineux plus facile, d'autre part comme alternative à l'héroïne suite à un défaut d'accès, de prix ou de pureté de l'héroïne circulant en France. Une grande partie des patients de l'enquête française étaient stabilisée à une posologie de sulfate de morphine comparable. Mais plusieurs patients avaient exprimé des difficultés de réguler les posologies de sulfate de morphine. Ces patients étaient majoritairement injecteurs ou avaient débuté le traitement pour des motifs non conformes à la « circulaire Girard ».

Cette problématique de détournement en France est bien montrée dans une étude quantitative, menée par AIDES/INSERM en 2002 qui analysait les attentes des patients dépendants aux opiacés concernant les TSO (21). Dans cette étude, le sulfate de morphine était le MSO le plus détourné par voie intraveineuse (60 % des patients contre 40 % des patients sous BHD). Les patients ont principalement donné deux motifs d'injection pour le sulfate de morphine : la rapidité d'action du produit (72 % des patients sous sulfate de

morphine contre 47 % des patients sous BHD) et la recherche d'effets (62.5 % des patients sous sulfate de morphine et 71 % des patients sous BHD).

L'étude AIDES/INSERM (21) soulignait également les problèmes de gestion de posologie sous sulfate de morphine : les patients sous sulfate de morphine présentaient le plus de surconsommation (28 % des patients sous sulfate de morphine, contre 20 % pour les patients sous BHD, et 3 % pour les patients sous méthadone).

La difficulté de gestion sous sulfate de morphine pourrait être expliquée d'une part par la propriété pharmacologique de tolérance du médicament comme décrit par plusieurs patients de l'enquête française du Dr Delphine Galiano-Mutschler, d'autre part par l'état psychique du patient, avec une majoration des posologies à mettre en parallèle avec la souffrance psychique de certains patients.

Cette recherche d'effet anxiolytique du médicament est décrite dans une thèse portant sur les patients hyper-consommateurs de médicaments à visée psychotrope (22). L'étude AIDES/INSERM (21) soulignait également cet aspect du sulfate de morphine : les patients sous traitement rapportaient moins de troubles anxio-dépressifs (10 % de troubles anxio-dépressifs chez les patients sous sulfate de morphine, contre 24 % pour les patients sous méthadone et 35 % sous BHD), et une meilleure régulation de l'humeur (16 % de troubles de l'humeur chez les patients sous sulfate de morphine, contre 26 % pour les patients sous méthadone et 31 % sous BHD).

Les patients de l'enquête allemande ont nommé d'autres obstacles rencontrés lors du traitement par sulfate de morphine. Une des difficultés décrites par les patients allemands était l'apparition de signes de manque sous Substitol®. La moitié des patients avait manifesté des symptômes de manque, et certains avaient interrompu le traitement pour cette raison (Cf. Annexe numéro 8). Ainsi, la prise journalière unique de Substitol® semblait insatisfaisante pour de nombreux patients.

Nous nous sommes questionnés sur l'origine de ce problème. On pourrait incriminer un problème galénique ou une posologie inadaptée.

Le problème galénique pourrait être expliqué par la libération du Substitol®. Celle-ci est ralentie au travers du tractus digestif grâce à la matrice lipidique et aux différentes tailles

des micro-granules contenant la morphine (15). Sa dégradation dépend notamment des enzymes dont le taux peut varier d'un individu à l'autre et de la prise alimentaire (23).

La majorité des patients de l'enquête allemande qui se plaignaient de signes de manque prenaient des doses entre 800 – 1000 mg par jour (Cf. Annexe numéro 8). On peut se demander si une majoration de la posologie aurait pu éviter les signes de manque en sachant que, dans l'étude de Beck (11), la posologie maximale prescrite était de 1200 mg par jour. Dans l'enquête française plusieurs patients avaient déjà reçu une posologie supérieure à 1000 mg par jour, qu'ils avaient réussi à diminuer progressivement pour atteindre une posologie moyenne de 500 mg par jour (Cf. Annexe numéro 7). On peut en déduire que des posologies plus élevées chez les patients de l'enquête allemande auraient pu éviter les signes de manque lors de l'initiation du traitement par sulfate de morphine, et qu'une fois stabilisés, ils auraient baissé graduellement leurs posologies.

Une hypothèse complémentaire qui pourrait expliquer la nécessité d'une prise bi quotidienne ou plus est le besoin de certains patients dépendants aux opiacés de fragmenter la prise du traitement. Ce besoin a été évoqué dans quelques études comme dans l'enquête qualitative de Dr Lourdais-Martineau (24). Les patients signalaient un fractionnement de la posologie journalière en plusieurs prises au sein d'une même journée dans le but de retrouver le rituel associé à la prise de produits, de combler un manque ou encore de réaliser une transition.

J'ai contacté le laboratoire Mundipharma qui commercialise le Substitol® en Allemagne. Ils avaient émis trois hypothèses pour expliquer la problématique des symptômes de manque (Cf. Annexe numéro 9) : une variabilité interindividuelle liée au polymorphisme génétique des enzymes hépatiques qui jouent un rôle dans le métabolisme du sulfate de morphine, la posologie optimale qui n'était pas atteinte, et enfin une erreur de gestion par les patients qui avaient dépassé l'intervalle de 24 heures entre deux prises.

Une étude (25) a été initiée en Allemagne en 2016 pour évaluer l'efficacité et la tolérance du sulfate de morphine à libération prolongée par voie orale. Les résultats pourraient nous donner des informations complémentaires vis-à-vis du problème des signes de manques d'apparition précoce sous Substitol® rapporté par les patients de l'enquête allemande.

Contrairement aux patients de l'enquête française menée par le Dr Delphine Galiano-Mutschler, les patients de l'enquête allemande ne pratiquaient pas de détournement intraveineux du sulfate de morphine et son injection n'était pas recherchée, à l'exception d'un seul patient (Cf. Annexe numéro 8). Cette différence est le reflet de deux systèmes de soins distincts.

L'Allemagne possède d'une part une réglementation plus lourde encadrant la substitution, et d'autre part elle dispose une possibilité d'accès à l'héroïne médicalisée. Cette législation stricte de délivrance du sulfate de morphine et des autres MSO en Allemagne réduit fortement le risque de détournement comme le mésusage intraveineux ou la revente sur le marché parallèle. Depuis le 1^{er} juillet 2002, tout médecin, qui prescrit un MSO, doit également signaler sans délai à l'Agence fédérale « Bundesopiumstelle » un code crypté de chaque patient (Cf. Annexe numéro 10) afin d'éviter un nomadisme médical et des poly-prescriptions (26). En 2016, le registre national a relevé qu'environ 150 patients étaient traités par deux médecins distincts dans la substitution (9). Mais cette législation stricte restreint également la responsabilisation et l'autonomisation du patient par rapport à son traitement, ainsi que la reprise d'une activité professionnelle. En effet, la majorité des patients de l'enquête allemande étaient sans emploi (Cf. Annexe numéro 11).

Les patients allemands rapportaient un accès au traitement difficile et contraignant. En raison d'un faible effectif de médecins généralistes prescripteurs suite à un cadre législatif lourd les patients étaient obligés de se déplacer dans l'un des rares cabinets spécialisés existants dans leur région (Cf. Annexe numéro 12). Quelques patients devaient réaliser de longs trajets pour accéder à leur traitement. Les heures d'ouverture restreintes des cabinets entraînaient également deux difficultés majeures : la coordination avec l'activité professionnelle et la poursuite d'une consommation parallèle voire la rechute en cas d'empêchement. Plusieurs patients ont en outre critiqué le suivi en cabinet spécialisé car la patientèle se composait uniquement d'anciens toxicomanes et augmentait le risque de reconsommation de drogues.

La législation encadrant la substitution a été jugée comme trop restrictive par les patients de l'enquête allemande, notamment concernant la délivrance du MSO et sa prescription pour une gestion à domicile. La majorité des patients ne bénéficiait pas de délivrance pour une

prise à domicile et devait se rendre quotidiennement au cabinet spécialisé pour la délivrance du médicament.

Ces deux problématiques (l'accès et la législation), abordées par les patients de l'enquête allemande, se reflètent dans l'étude réalisée par Pr. Stöver en 2010 (27). Son objectif était de mieux comprendre les obstacles à l'accès, le maintien et la qualité des traitements de substitution. L'étude était basée sur un questionnaire afin d'analyser les expériences et avis des usagers d'opiacés, des patients sous traitement de substitution et des médecins : 31% des patients avaient estimé l'accès au TSO comme difficile ou très difficile. Les usagers d'opiacés avaient été sollicités pour donner les raisons pour lesquelles ils n'ont pas débuté un traitement de substitution. 44% avaient évoqué l'inquiétude de ne pas être apte à suivre les règles qui encadraient la substitution, comme les analyses d'urines, la prise médicamenteuse sous surveillance, le soutien psychosocial obligatoire, l'exigence d'une abstinence aux opiacés à long terme et la réglementation lourde concernant la délivrance pour une gestion à domicile. Afin de faciliter la poursuite d'un TSO, 51% des patients ont souhaité avoir plus de flexibilité et 32% plus de responsabilité. Les médecins confirmaient la pensée des usagers d'opiacés et des patients sous traitement : 47 % des médecins prescripteurs et 37% des médecins n'exerçant plus dans la substitution ont signalé qu'il fallait modifier le cadre législatif de la substitution pour améliorer la prise en charge des patients dépendants aux opiacés.

Sur initiative du corps médical, le Ministère de la Santé allemand a annoncé en mars 2016 un projet de modification de loi, qui permettrait ainsi plus de liberté et de souplesse dans la substitution (28). Il envisage d'augmenter la durée de « take home » à 30 jours contre 7 jours actuellement. Pour le moment, tout médecin sans formation thérapeutique en addictologie n'a le droit de traiter que 3 patients au maximum selon la « Konsiliaris-Regelung ». Le Ministère songe à augmenter ce chiffre à 10 patients. Ces modifications permettraient de faciliter l'accès au traitement et la réinsertion socioprofessionnelle, ainsi de donner un plus grand choix de médecin aux patients.

Un assouplissement du cadre permettrait également de s'intégrer dans une philosophie « de responsabilité et d'autonomisation du patient » par rapport à son médicament de substitution aux opiacés, pratique mise en évidence chez les patients de l'enquête française.

Les règles de prescription plus souples en France aident aussi au développement d'une relation de confiance entre le médecin et son patient. Les patients de l'enquête française étaient particulièrement satisfaits de la prise en charge par leur médecin généraliste. Les patients de l'enquête allemande s'étaient très peu exprimés à ce sujet. Quelques patients allemands avaient décrit la substitution comme un système de punition et de récompense accompagné d'un manque de confiance dans la relation médecin-patient.

En France, la prise en charge par les médecins généralistes et la délivrance mensuelle du traitement favorisent une réintégration professionnelle (Cf. Annexe numéro 13). De plus, l'anonymat de la salle d'attente du médecin généraliste permet au patient de retrouver un statut de « malade » comme les autres. Ce manque d'anonymat a été critiqué par certains patients de l'enquête allemande suivis en cabinet spécialisé en addictologie. Comme l'insertion professionnelle des patients de l'enquête française était nettement plus importante (Cf. Annexe numéro 11 et 13), on peut s'interroger sur l'intérêt d'augmenter le nombre de cabinets spécialisés en Allemagne, voire plutôt de favoriser un suivi au long cours en cabinet libéral non spécialisé. L'avantage d'un suivi en cabinet libéral était également mis en évidence dans l'étude AIDES/INSERM (21) : l'insertion professionnelle était plus grande chez les personnes qui fréquentaient les cabinets libéraux dont 41% ont un emploi, contre 29% des patients suivis en CSAPA.

Mais des règles de prescription plus souples augmentent également le risque de détournement des MSO (Cf. Annexe numéro 7 et 8). L'enquête française a mis en évidence quatre facteurs aidant à la stabilisation du traitement et à la limitation du mésusage des MSO : l'accompagnement médical, l'élaboration d'un protocole de soins, la participation active des services de contrôle médical et le remboursement par l'Assurance Maladie.

L'accompagnement médical se doit d'être personnalisé et individualisé, afin d'optimiser le maintien du traitement et sa bonne régulation. Cela inclut la mise en place de posologies adaptées aux besoins et attentes du patient, dans un souci de bienveillance et de recherche du bien-être du patient. La possibilité de délivrance jusqu'à un mois de traitement est primordiale pour la réintégration socioprofessionnelle du patient. Mais elle doit se faire de manière progressive et être adaptée à la situation du patient, avec un cadre, dans le respect des règles de prescription des médicaments stupéfiants. Plusieurs patients de l'enquête

française avaient jugé que leur médecin jouait un rôle important pour les aider dans la gestion du traitement et avaient souligné l'importance du « cadre » initial qu'instauraient les médecins.

Selon les recommandations de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes de 2009, il est obligatoire de mettre en place un protocole de soins en cas de traitement par sulfate de morphine comme TSO (4). Plusieurs patients de l'enquête française avaient apprécié avoir un protocole de soins, car il facilitait la prescription du traitement auprès d'un autre médecin en cas de déplacement en France, ou leur permettait un meilleur encadrement en limitant les mésusages. L'étude qualitative menée auprès de patients hyper-consommateurs de psychotrope (22) avait mis en évidence les mêmes bénéfices du protocole de soins du point de vue des patients.

L'Allemagne possède un contrôle médical des prescriptions des MSO réglementé par la loi « Betäubungsmittel Verschreibungsverordnung » (18) qui aide à limiter fortement le détournement. En plus, il existe depuis 2002 l'Agence fédérale « Bundesopiumstelle » qui stocke des codes cryptés de chaque patient sous TSO (Cf. Annexe numéro 10) afin d'éviter un nomadisme médical et des poly-prescriptions (26). En France, le suivi par le contrôle médical de l'Assurance Maladie de la prescription du sulfate de morphine comme TSO pourrait diminuer son mésusage, comme on l'a démontré pour la BHD. Depuis 2004, l'Assurance Maladie française a mis en place un plan de contrôle et de suivi de la BHD. Il consiste à cibler les personnes se faisant délivrer plus de 32 mg de BHD par jour ou ayant au moins cinq prescripteurs et/ou cinq pharmacies délivrant le médicament. Entre 2002 et 2007, le nombre de personnes ayant une délivrance de plus 32 mg par jour de BHD est passé de 6 % à 1.6 % (3). Mais le contrôle du sulfate de morphine est plus complexe puisque le médicament n'est pas réservé à l'utilisation comme TSO.

L'accord du contrôle médical et les remboursements de traitement diffèrent d'une région à l'autre. Cela s'explique par l'absence d'AMM comme TSO et le flou des indications de la « circulaire Girard ». Le rapport de l'OFDT de 2012-2013 (8) soulignait, par exemple, que le remboursement du sulfate de morphine comme TSO était très limité en Bretagne, du fait de la faible reconnaissance de la « circulaire Girard » par l'Assurance Maladie. Dans ces

conditions, on peut se poser la question du devenir du protocole de soins lorsque le patient change de région.

Une harmonisation du cadre de prise en charge imprécis autour du sulfate de morphine lié à la « circulaire Girard » pourrait aider à développer un système de contrôle médical à l'image de l'Allemagne afin de limiter le mésusage des TSO sans pour autant perdre la philosophie « de responsabilité et d'autonomisation du patient » régnant en France. Ceci pourrait être facilité par la mise en place d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du sulfate de morphine en France. Son intérêt a déjà été évoqué par le comité technique des centres d'évaluation et d'information de la pharmacodépendance de l'ANSM en 2013 (29).

Le mésusage du sulfate de morphine et de tout MSO est un phénomène réel, mais de nombreuses études ont démontré que le détournement par voie intraveineuse d'un MSO est une problématique à part. Quelques patients de l'enquête allemande avaient déjà injecté la méthadone et la buprénorphine (Cf. Annexe numéro 14), et plusieurs patients français la BHD ou le sulfate de morphine (Cf. Annexe numéro 15 et 7). Par exemple l'étude qualitative du Dr Adeline Lourdais-Martineau (24) avait mis en évidence que l'effet de « défonce » recherché faisait partie des attentes parmi les patients lors de leurs premières prises de MSO, mais ces attentes évoluaient « dans l'espace et dans le temps selon une trajectoire individuelle ».

En conclusion et perspectives : France et Allemagne sont complémentaires

Le sulfate de morphine est un médicament TSO efficace et utile à un faible nombre de patients sous substitution aux opiacés.

La France et l'Allemagne ont des systèmes de prise en charge qui présentent des avantages et inconvénients différents, mais leur panachage apporterait probablement des solutions complémentaires.

Les patients français bénéficient d'un système plus souple, avec un « take home » généralisé générateur de confort et notamment d'insertion professionnelle et qui permet une prise en charge d'un plus grand nombre de patients. La forme galénique d'une morphine à libération prolongée sur 12 heures (Moscontin® et Skenan®) pouvant être prise en deux fois par jour, permet d'éviter les « trous » de couverture redoutés par les patients allemands limités à une prise quotidienne avec le Substitol®, renforcée par le passage en Centre « Schwerpunktpraxis » qui est exigé par la loi.

Il est donc logique de conclure que la délivrance en une prise allemande gagnerait à être revue et que l'emport du traitement à domicile plus facile permettrait un accès au traitement pour plus de patients.

La facilité d'accès se traduit par un détournement plus important en France où l'injection du sulfate de morphine, source de complications, est fréquente alors qu'elle est pratiquement inexistante en Allemagne.

La possibilité d'accès à un MSO injectable en Allemagne, comme l'héroïne médicalisée, explique probablement en partie que l'injection du sulfate de morphine n'était pas recherchée par les patients de l'enquête allemande. Pour certains patients injecteurs en échec de soins complet avec tous les TSO, on peut ainsi se poser la question de l'intérêt de l'héroïne médicalisée. Comme l'a souligné l'enquête française du Dr Delphine Galiano-Mutschler : « En considérant la réduction des risques dans son ensemble, un traitement de substitution injectable aurait toute sa place dans l'arsenal thérapeutique disponible pour la substitution aux opiacés en France. »

A noter cependant que l'injection, si elle est fréquente au début, se réduit en général et cette évolution s'inscrit dans la démarche de réduction des risques dans une optique de progression plutôt que de « tout ou rien ».

Le mésusage français pourrait être réduit grâce à un cadre plus strict inspiré de celui de l'Allemagne. En effet, il est tout à fait possible de mettre en place un suivi renforcé des délivrances en pharmacie ainsi qu'une codification plus précise du traitement par sulfate de morphine. En combinant la mise en place d'une RTU ou d'une AMM pour les indications avec un protocole de soins impliquant tous les acteurs du suivi thérapeutique (patient, médecin prescripteur, pharmacien ou centre et contrôle médical avec suivi des délivrances), le cadre de prise en charge serait alors plus codifié et moins propice au mésusage.

La réduction des risques est un chemin difficile entre contrôle strict à l'allemande et laisser faire très variable selon les départements à la française. Mais le regard critique porté sur les deux systèmes et notre synthèse montrent que les patients auraient à gagner à ce que les systèmes de santé français et allemand s'inspirent des apports des uns et des autres pour un meilleur soin, une meilleure insertion sociale et une qualité de vie augmentée des deux côtés du Rhin.

Bibliographie

1. OEDT, Observatoire européen des drogues et des toxicomanes. Rapport européen sur les drogues. 2016: tendances et évolutions. Lisbon: OEDT;2016. (European Drug Report).
2. Beck F., Lermernier Jannet A, De l'Eprevier A, Diaz Gomes C, Jansonn E, Le Nezet O, et al. National report (2014 data) to the EMCDDA by the Reitox National Focal Point France. Saint-Denis: OFDT, Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies; 2015.
3. Brisacier A-C, Collin C. Conférence de consensus : stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : Les traitements de substitution aux opiacés en France : données récentes. OFDT, Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies; 2014.
4. ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Commission nationale des stupéfiants et psychotropes - compte rendu de la 83ème réunion du 23 avril 2009 Saint-Denis: ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé; 2009 juin.
5. Brisacier A-C. Tableau de bord TSO 2015. OFDT, Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies; 2015 juin.
6. Ministère des affaires sociales et de la Santé. Accueil - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
7. Meddispar -Médicaments stupéfiants et assimilés: Conditions de prescription. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-prescription>
8. Cadet-Tairou A, Gandilhon M. L'usage de sulfate de morphine par les usagers de drogues en France : tendances récentes 2012-2013 - OFDT, Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies; 2014 oct.
9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Bericht zum Substitutionsregister. 2017. Disponible sur: www.bfarm.de
10. Pfeiffer-Gerschel T, Dammer E, Schulte L., Karachaliou K. Deutsche Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht- Situation illegaler Drogen in Deutschland basierend auf dem Reitox-Bericht 2016
11. Beck T, Haasen C, Verthein U, Walcher S, Schuler C, Backmund M, et al. Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. *Addict Abingdon Engl.* avr 2014;109(4):617.
12. Verthein U, Beck T, Haasen C, Reimer J. Mental symptoms and drug use in maintenance treatment with slow-release oral morphine compared to methadone: results of a randomized crossover study. *Eur Addict Res.* 2015;21(2):97-104.
13. Falcato L, Beck T, Reimer J, Verthein U. Self-reported cravings for heroin and cocaine during maintenance treatment with slow-release oral morphine compared with methadone: a randomized, crossover clinical trial. *J Clin Psychopharmacol.* avr 2015;35(2):150-7.

14. Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, Weber B, Lebentrau K, Berthel T, et al. Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *J Subst Abuse Treat.* oct 2014;47(4):275-81.
15. Rote Liste Service GmbH. Fachinformation Substitol Mundipharma. Disponible sur: http://www.dgsuchtmedizin.de/fileadmin/documents/dgs-info_extra_20150325/Fachinformation_Substitol_100200_mg_Hartkapseln_retard.pdf
16. Bayerische Akademie für Sucht- und Gesundheitsfragen BAS Unternehmergesellschaft, Erbas B, Fahrmbacher-Lutz C, Haberl J, Huber G, Kagerer-Volk S, et al. Leitfaden für Ärzte zur substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger. 3. vollständig überarbeitete Auflage. 2016. Disponible sur: http://www.bas-muenchen.de/fileadmin/documents/pdf/Publikationen/Papiere/161013_GesamtSubstleifaden_final.pdf
17. Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln. Betäubungsmittelgesetz. Disponible sur: https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/btmg_1981/gesamt.pdf
18. BtMVV - Verordnung über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis des Verbleibs von Betäubungsmitteln. Disponible sur: https://www.gesetze-im-internet.de/btmvv_1998/BJNR008000998.html
19. Fiegel Muriel. Intérêts et limites de morphine à libération prolongée par voie orale comme traitement de substitution aux opiacés: Etude qualitative à partir de 14 entretiens de patients allemands. Thèse pour le diplôme de docteur en médecine. Strasbourg: Faculté de médecine de Strasbourg; 2017.
20. Galiano-Mutschler Delphine. Intérêts et limites du sulfate de morphine à libération prolongée par voie orale comme traitement de substitution aux opiacés: étude qualitative à partir de 16 entretiens de patients français. Thèse pour le diplôme de docteur en médecine. Strasbourg: Faculté de médecine de Strasbourg; 2017.
21. Calderon C., Soletti J., Gaigi H. Attentes des usagers de drogue concernant les traitements de substitution: expérience, satisfaction, effets recherchés, effets redoutés. AIDES. INSERM Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale; 2002. Disponible sur: <http://www.hindgaigi.com/docs/Substitution.pdf>
22. Burgmeier C. Consommateurs extrêmes de médicaments à visée psychotrope : enquête auprès de médecins généralistes et entretiens avec des patients. Thèse d'exercice. Strasbourg: Faculté de médecine de Strasbourg; 2016.
23. Boudendouna AH. Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée;. 2010. Disponible sur: <http://ethesis.inp-toulouse.fr/archive/00001356/01/boudendouna.pdf>
24. Lourdais-Martineau A. Attentes et représentations des patients usagers ou ex-usagers d'opiacés, concernant les médicaments de substitution aux opiacés : Etude qualitative auprès de 12 patients suivis en cabinet de médecine générale, en Loire-Atlantique Dr Adeline LOURDAIS-MARTINEAU, Nantes (44) dans le cadre d'un travail de thèse dirigé par le Dr Olivier MARCHAND, St-Nazaire (44) [Internet]. Disponible sur: Flyer Février 2015 N°58

25. Zentrum für interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg: Projektdetails. Disponible sur: <http://www.zis-hamburg.de/projekte/projektdetails/Substitutionsbehandlung-mit-retardiertem-oralem-Morphin-SROMOS/>
26. Bundesärztekammer. Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger; 2010. Disponible sur: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/RL-Substitution_19-Februar-2010.pdf
27. Stöver H. Barriers to Opioid Substitution Treatment Access, Entry and Retention: A Survey of Opioid Users, Patients in Treatment, and Treating and Non-Treating Physicians. Eur Addict Res. 2011;17(1):44-54.
28. Diskussionsentwurf Substitutionsrecht 32 BtMVV -Änderung der betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften zur Substitutionstherapie Opioidabhängiger. Disponible sur: http://www.dgsuchtmedizin.de/fileadmin/documents/Vorstandsnews/2016-09/2_2016-03-30_Diskussionsentwurf_zum_Versand_Substitutionsrecht_32_BtMVV.pdf
29. CEIP - Comité technique des centres d'évaluation et d'information de la pharmacodépendance : Compte rendu de la séance du 24 octobre 2013. ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé; 2013 nov.

Annexe

ANNEXE numéro 1 : Date d'introduction des différents traitements de substitution aux opiacés selon le pays

Pays	Méthadone	BHD	Buprénorphine-Naloxone	Héroïne médicalisée (incluant les essais)	Morphine à libération prolongée
Autriche	1987	1998	2008	n.a.	1998
Belgique	1994	2003	2008	2011	n.a.
Bulgarie	1996	n.a.	2008	n.a.	2006
Croatie	1991	2004	2009	n.a.	
Chypre		2007	2008	n.a.	n.a.
République Tchèque	1998	2000	2008	n.a.	n.a.
Danemark	1970	1999		2008	n.a.
Estonie	2001	2003	n.a.	n.a.	n.a.
Finlande	1974	1997	2004	n.a.	n.a.
France	1995	1996	2012	n.a.	
Allemagne	1992	2000	n.a.	2003	2015
Grèce	1993	2002	2006	n.a.	n.a.
Hongrie	1995	n.a.	2007	n.a.	n.a.
Irlande	1992	2002	2007	n.a.	n.a.
Italie	1975	1999	2007	n.a.	
Lettonie	1996	2005		n.a.	n.a.
Lituanie	1995	2002		n.a.	n.a.
Luxembourg	1989	2002		n.a.	2006
Malte	1987	2006		n.a.	
Pays-Bas	1968	1999		1998	
Norvège	1998	2001		n.a.	n.a.
Pologne	1992	n.a.	2008	n.a.	n.a.
Portugal	1977	1999		n.a.	n.a.
Roumanie	1998	2007	2008	n.a.	n.a.
Slovaquie	1997	1999	2008	n.a.	2005
Slovénie	1990	2005	2007	n.a.	2005
Espagne	1990	1996		2003	n.a.
Suède	1967	1999	n.a.	n.a.	n.a.
Turquie	n.a.	n.a.	2009	n.a.	n.a.
Royaume-Uni	1968	1999	2006	1920	n.a.

Quand la donnée n'est pas disponible pour le pays, la case n'est pas remplie (...): indique que le produit est légalement disponible dans le pays mais il n'y a pas de patient signalé.

n.a. : indique que le traitement n'est pas légalement disponible dans le pays

Source : Statistical Bulletin 2016 | www.emcdda.europa.eu [Internet]. [cité 23 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2016>

ANNEXE numéro 2: « Circulaire Girard » : note de la Direction Générale de la Santé du 27 juin 1996.



DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

6 8 5 - - - . .

REPUBLIQUE FRANÇAISE
PARIS, le **27 JUIN 1996**

Ministère du Travail et des
Affaires Sociales

à
Messieurs les Préfets de Région
Direction Régionale des Affaires
Sanitaires et Sociales

Messieurs les Préfets de Département
Direction départementale des Affaires
Sanitaires et Sociales

NOTE D'INFORMATION

OBJET : Traitement de substitution pour les toxicomanes.

Réf : Note d'information des 15 février et 14 décembre 1995.

Circulaire du 31 mars 1995 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants majeurs aux opiacés.

Conformément à mes notes citées en référence, je vous rappelle que la poursuite de traitements utilisant le sulfate de morphine, **dans le cadre de traitement de substitution**, n'est tolérée que jusqu'au 30 juin 1996 pour assurer un relais par les médicaments validés pour cette indication : la METHADONE et le SUBUTEX.

Cependant à titre exceptionnel, en cas de nécessité thérapeutique (contre-indications, inadaptation des traitements à la METHADONE et au SUBUTEX aux besoins des patients), lorsque l'état du patient l'impose, la prescription de médicaments utilisant le sulfate de morphine à des seules fins de substitution, peut être poursuivie après concertation entre le médecin traitant et le médecin conseil, conformément aux dispositions de l'article L 324-1 du code de la sécurité sociale.

L'ordonnance extraite du carnet à souches devra porter la mention manuscrite : "concertation avec le médecin conseil".

Le comité départemental de suivi des traitements de substitution sera informé du nombre de patients concernés.

Enfin, je vous rappelle qu'en **aucun cas**, le PALFIUM ne doit être prescrit comme traitement de substitution.

Je vous remercie de votre collaboration active et vigilante.

Le Directeur Général de la Santé,

J. Girard

L'Etat

Jean-François GIRARD
8, avenue de Ségur - 75350 Paris 07 SP - Tél. : (1) 46 82 40 00 - Télécopie : (1) 46 82 43 54

ANNEXE numéro 3 : Lettre ministérielle du 28 juin 1996

© Direction des Journaux Officiels

Lettre ministérielle du 28 Juin 1996**Lettre ministérielle relative au traitement de substitution pour les toxicomanes.**

: En vigueur
2 de 2 unités

Entrée en vigueur le 28 Juin 1996

Monsieur le Médecin Conseil National,

Une concertation entre nos services a permis d'établir une procédure encadrant les prescriptions de sulfate de morphine à des fins de substitution. Je vous prie de trouver à joint, pour communication aux médecins conseils des caisses d'assurance maladie, copie de la note retraçant cette procédure.

Ainsi que l'indique cette note, la prescription de sulfate de morphine à des fins de substitution peut être indiquée dans certains cas. Je vous précise que ces cas concernent :

- d'une part, certaines femme enceintes qui ne parviennent pas à se sevrer totalement, pour éviter un risque de souffrance in utéro. De plus, la demi-vie du sulfate de morphine étant très inférieure à celle de la méthadone, la durée du sevrage de l'enfant est minorée ;

- d'autre part, certains toxicomanes relativement bien insérés socialement, qui privilégient l'aspect agoniste des opiacés et pour lesquels les tentatives de substitution par la méthadone ont échoué pour des raisons sociales (contraintes liées à la méthadone trop lourdes) ou psychologiques (réfutation de la méthadone en raison d'une représentation subjective fortement négative).

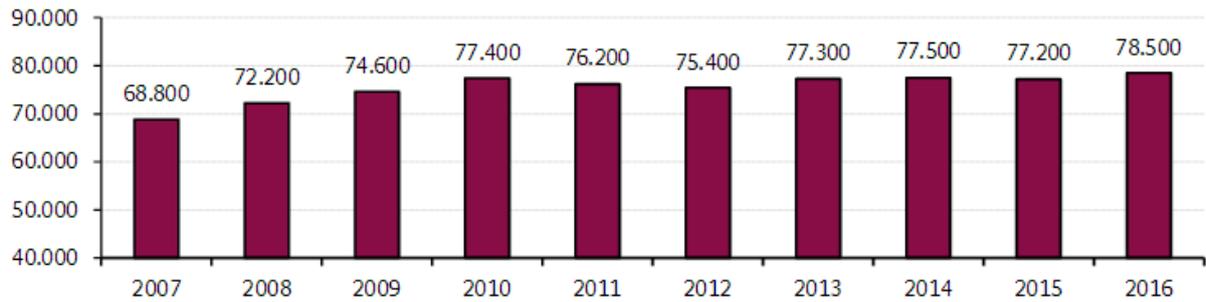
Vous remerciant pour votre collaboration, je vous prie d'agréer, Monsieur le Médecin Conseil National, l'expression de mes salutations distinguées.

Nota : La présente lettre est diffusée par la circulaire n° 54 du 5 août 1996.

Historique : Créé par Lettre ministérielle 1996-06-28.

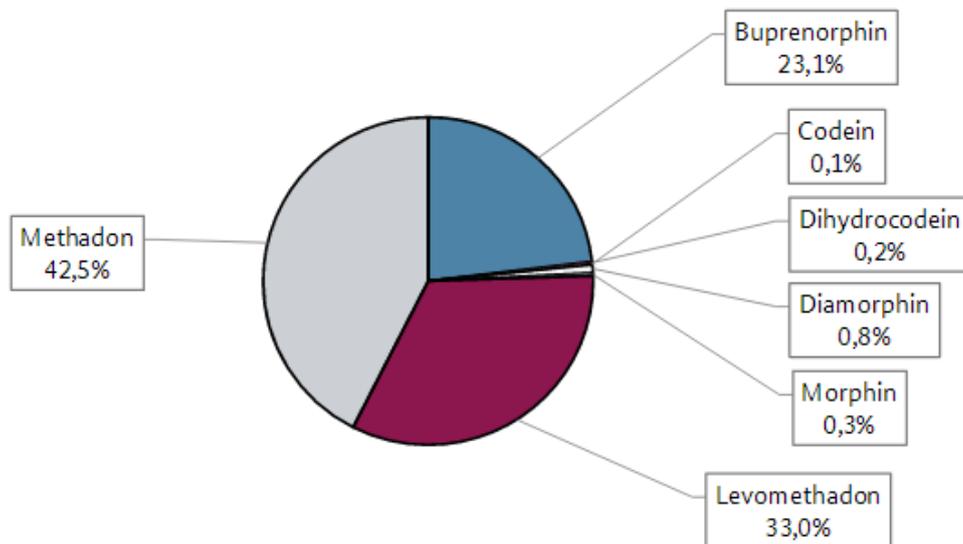
Domaine : Sécurité sociale - mutualité sociale agricole, régime général.

ANNEXE numéro 4 : Le nombre de patients sous TSO en Allemagne entre 2007 et 2016 selon le registre national



Source : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Bericht zum Substitutionsregister. 2017.

ANNEXE numéro 5 : Prescription des différents MSO en Allemagne en 2016 selon le registre national



Source : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Bericht zum Substitutionsregister. 2017.

ANNEXE numéro 6 : Guide d'entretien

Bonjour,

Je vous remercie de me recevoir. Comme je vous l'ai expliqué par téléphone, mon étude porte sur le sulfate de morphine comme traitement de substitution aux opiacés. Il s'agit d'un entretien semi dirigé, les questions sont ouvertes et ont pour but d'explorer votre vécu en matière de traitement de substitution aux opiacés et de sulfate de morphine. Si vous le permettez, l'entretien sera enregistré par dictaphone. Je vous précise que votre anonymat sera respecté et vous pouvez parler librement.

PRESENTATION : Pouvez-vous rapidement vous présenter sans dire votre nom : quel âge avez-vous ? Que faites-vous dans la vie? Quelle est votre situation familiale ?

QUESTIONS :

- 1- Quel a été votre parcours avant de débuter les traitements de substitution ?
 - Drogues consommées
 - Motifs
 - Conséquences

- 2- Racontez-moi vos premières expériences des traitements de substitution
 - Médicaments utilisés, mode de consommation
 - Changements de médicament, raisons
 - Consommation de drogues

- 3- Qu'en est-il de votre traitement de substitution actuel ?
 - Mode d'obtention
 - Mode de prise
 - Remboursement CPAM, protocole de soin
 - Autres médicaments

- 4- Décrivez-moi les effets de ce traitement sur vous, votre vie
 - Effets positifs et négatifs
 - Consommation de drogues
 - Conséquences
 - Evaluation du traitement

- 5- Quelles sont les difficultés et obstacles que vous avez rencontrés ?

- 6- D'après vous, quelles seraient les améliorations à apporter ?

- 7- Que pensez-vous du système français? / Que pensez-vous du système allemand ?
(Quelques explications si nécessaire)

Je vous remercie d'avoir participé à cet entretien. Si vous le souhaitez, je vous transmettrai les résultats de mon étude.

ANNEXE numéro 7 : Informations relatives des patients français traités par
sulfate de morphine

PATIENT	MEDICAMENT DE SUBSTITUTION	DUREE	MODE D'OBTENTION	VOIE D'ADMINISTRATION	POSOLOGIE JOURNALIERE (minimale - maximale déjà obtenues)	NOMBRE DE PRISES PAR JOUR	PRISE EN CHARGE ASSURANCE MALADIE	PROTOCOL E DE SOINS*
A	Moscontin®	15 - 19 ans	médecin généraliste	initialement intraveineux et per os, puis uniquement per os.	360 mg	2	oui	oui
B	Skénan®	0 - 4 ans	marché parallèle** puis médecin généraliste	intraveineux le matin, per os le soir	200 mg, en cours de diminution (400 mg)	2	oui	oui
C	Skénan®	5 - 9 ans	marché parallèle** et médecin généraliste	per os	600 mg (400 mg - 600 mg)	2	non	non
D	Skénan®	15 - 19 ans	médecin généraliste	per os	200 mg à 300 mg (60 mg à 300 mg)	pas de donnée	non puis oui	non puis oui
E	Skénan®	5 - 9 ans	médecin généraliste	per os	300 mg à 400 mg (300 mg - 600 mg)	2	oui	non
F	Skénan®	10 - 14 ans	médecin généraliste	intraveineux (5 ans) puis per os.	400 mg à 1800 mg	pas de donnée	oui	oui
G	Moscontin®	depuis plusieurs années	médecin généraliste	per os	200 mg	pas de donnée	oui	oui
H	Skénan®	5 - 9 ans	marché parallèle** puis médecin généraliste	intraveineux	500 mg à 600 mg (400 mg - 600 mg)	4	oui	oui
I	Skénan®	0 - 4 ans	marché parallèle** puis médecin généraliste	intraveineux puis per os depuis un mois	600 mg (100 mg - 1000 mg)	2	oui	non
J	Skénan®	15 - 19 ans	marché parallèle** puis médecin généraliste	intraveineux puis per os (depuis 3 semaines)	1200 mg (3000 mg)	2	oui	oui
K	Moscontin® (en 1er)	< 1 ans	médecin généraliste	donnée manquante	30 mg	1	oui	non
	Skénan® (en 2me)	5 - 9 ans	médecin généraliste	per os	600 mg puis décroissance progressive	3	oui	non

PATIENT	MEDICAMENT DE SUBSTITUTION	DUREE	MODE D'OBTENTION	VOIE D'ADMINISTRATION	POSOLOGIE JOURNALIERE (minimale - maximale déjà obtenues)	NOMBRE DE PRISES PAR JOUR	PRISE EN CHARGE ASSURANCE MALADIE	PROTOCOL E DE SOINS*
L	Moscontin®	5 - 9 ans	médecin généraliste	per os	400 mg (750 mg)	2	oui	ne sait pas
M	Skénan®	10 - 14 ans	médecin généraliste	per os	300 mg de Skénan® + 180 mg d'Actiskénan® (3700 mg de Skénan®)	2 prises de Skénan® et 6 prises d'Actiskénan®	oui	oui
N	Moscontin® puis Skénan®	15 - 19 ans	médecin généraliste	intraveineux puis per os	1100 mg	2	oui	ne sait pas
O	Skénan®	15 - 19 ans	Initialement marché parallèle**, puis prescription médicale régulière et marché parallèle** occasionnellement	intraveineux	120 mg (30 mg - 1200 mg)	2	oui	oui
P	Skénan®	5 - 9 ans	médecin généraliste	intraveineux puis per os depuis 2 ans	1000 mg (600 mg)	2 à 5	oui	ne sait pas

* PROTOCOLE DE SOINS = inclut les protocoles de soins exonérant et non exonérant.

** MARCHÉ PARALLÈLE = inclut les médicaments achetés dans la rue, et vendus ou donnés par l'entourage (conjoint, ami..) du patient.

Source : Thèse pour le diplôme de docteur en médecine – Intérêts de limites du sulfate de morphine à libération prolongée par voie orale comme traitement de substitution aux opiacés : étude qualitative à partir de 16 entretiens de patients français, Galiano-Mutschler, 2017.

ANNEXE numéro 8 : Informations relatives des patients allemands traités par sulfate de morphine

PATIENT	DUREE	ARRET	VOIE D'ADMINISTRATION	MODE D'OBTENTION	POSOLOGIE
A	environ deux semaines	non	per os	donnée manquante	Actuellement : 1000mg/jour en une prise
B	environ trois mois	non	per os	Médecin	Actuellement : 1000mg/jour en une prise
C	environ deux semaines	non	per os	Médecin	Actuellement : 800 mg/jour en une prise
D	depuis juillet 2015 =environ onze mois	non	per os	Médecin	donnée manquante
E	de mai à septembre 2015 = environ cinq mois	oui car signes de manque	per os	Médecin	Maximale : 900 mg/jour en une prise reprise de méthadone
F	environ un mois	oui car signes de manque	per os	Médecin	Minimale : 600 mg/jour en une prise Maximale : 900 mg/jour en une prise reprise de Subutex®
G	donnée manquante	oui car signes de manque	per os	donnée manquante	Maximale : 1000mg/jour en une prise reprise de méthadone
H	environ six semaines	non	per os	Médecin	Actuellement : 800mg/jour en une prise
I	environ une semaine	non	per os	Médecin	donnée manquante
J	donnée manquante	oui car signes de manque	per os	donnée manquante	donnée manquante reprise de méthadone
K	environ un an	oui car échec lors d'une tentative de sevrage	per os et intraveineux	médecin et vol du TSO au cabinet	Maximale : 1000mg/jour en une prise reprise de méthadone
L	environ un mois	oui car absence d'effet antalgique	per os	donnée manquante	Maximale : 1000mg/jour en une prise reprise de la codéine
M	environ un an	non	per os	Médecin	Actuellement sous Take Home : 1200 mg/jour en deux prises
N	depuis juin 2015 = environ un an	non	per os	Médecin	Actuellement : 1000mg/jour en une prise

Source : Thèse pour le diplôme de docteur en médecine – Intérêts de limites du sulfate de morphine à libération prolongée par voie orale comme traitement de substitution aux opiacés : étude qualitative à partir de 14 entretiens de patients allemands, Fiegel Muriel, 2017.

ANNEXE numéro 9 : Extrait du document de Mundipharma donnant son point de vue sur les symptômes de manque constatés par les patients de l'enquête allemande

die primäre Fragestellung in der Email von Frau Muriel Fiegel bezieht sich auf den Umstand, dass die Hälfte von vierzehn befragten Substituierten ihr gegenüber betonen, nachts oder am frühen Morgen Entzugserscheinungen zu verspüren. Vier der Betroffenen haben den Angaben zufolge dadurch sogar die Substitution mit Substitol® abgebrochen.

Zur Klärung der möglichen Ursachen werden wir im Folgenden zuerst das Produkt Substitol® näher beschreiben und weiterführend pharmakokinetische Informationen zum Inhaltstoff Morphinsulfat im Kontext mit individuellen Patientenparametern beleuchten. Zusammenhängend mit den Ergebnissen möchten wir die dargestellte Situationsbeschreibung diskutieren und versuchen Ursachen aufzuzeigen.

...

Obwohl wir ausgeführt haben, wie unterschiedlich in Abhängigkeit von der Individualität der Patienten Biotransformation und Elimination ablaufen können, erscheint die Aussage in der eingangs dargestellten Beschreibung der Situation der 14 Substituenten nicht repräsentativ zu sein. Denn daraus gefolgert wären immerhin ca. 50 % der behandelten Abhängigen entweder unterdosiert oder für Substitution mit Substitol® ungeeignet (1x Dosis für 24 h). Die Fallzahl 14 ist einfach zu gering. Auch haben wir die beschriebene Problematik nicht an zahlenmäßig relevanten Rückmeldungen aus der landesweit hohen Anzahl an substituierenden Ärzten und Institutionen nachvollziehen können. Darüber hinaus sind keine früheren Studien aus den europäischen Nachbarländern bekannt, die diese Thematik infolge erhöhter Fallzahlen aufgegriffen hätten. Immerhin sind Österreich und die Schweiz mit großem zeitlichen Abstand zur Bundesrepublik Deutschland in der Vorreiterrolle, was die Substitutionsbehandlung mit retardiertem Morphin angeht.

Aufwendige Pharmakokinetikprofile an Substituierten sind im klinischen Alltag unrealistisch, waren für die Zulassungsunterlagen von Substitol auch nicht eingefordert oder anderweitig relevant. Wichtig ist jedoch der bezeichnende Hinweis in der Fachinformation, daß die Blutspiegel nach oraler Einnahme von Substitol® mit einer (virtuellen) Halbwertszeit von ca. 16 ± 5 Stunden abnehmen.

Aus den Unterlagen des vormals im Handel befindlichen Produktes MST® Continus, das in einem vergleichbaren galenischen Formulierungsaufbau wie Substitol® mit entsprechender *slow release Retardierung* gefertigt war, sind die Plasmaspiegelverläufe der 60 mg Kapsel nüchtern und nach Mahlzeit abgebildet (siehe Abbildung 2). Erkennbar ist der Verlauf über 72 Stunden. Auffällig bei dieser Einmaldosierung ist der ab der 12. Stunde verlangsamte sich erniedrigende Plasmawert von Morphin, interessant der bei „nüchtern“ angesiedelte Anstieg zwischen 18-24 Stunden. Ursächlich dafür und für die langsamer abflachenden Plasmakonzentrationen ist der enterohepatische Kreislauf von Morphin und Morphinmetaboliten.

Im Rahmen der Überlegung, dass bei regelgerechter Substitution im gleichmäßigen 24

Stunden - Rhythmus eine umfängliche „Nachdosierung“ erfolgt, sind pharmakokinetisch betrachtet Entzugserscheinungen nicht wirklich erklärbar. Zumal sich innerhalb der anfänglich ersten 3 - 4 Tage der Substitution ein regelkonformer steady-state mit akzeptablen und vertretbaren Plasmaspiegel-Schwankungsbreiten aufbaut und weiterhin schrittweise die Dosis nach Befindlichkeit und Verträglichkeit angepasst wird. In der Einstellungsphase der ersten Wochen wird die optimale Dosishöhe anvisiert. Im Nachgang, selbst unter der Berücksichtigung möglicher genetischer Polymorphismen, durch Substratmengen oder anderweitig induzierte Enzymaktivitäten bis hin zur theoretischen Sättigung, dürften theoretisch beurteilt Entzugserscheinungen eigentlich nicht relevant sein. Möglicherweise ist die optimale Tagesdosis nicht erreicht oder der regelkonforme 24 stündliche Zeitrahmen zur nächsten Dosierung ist ausgehebelt. Die Aussagen betroffener Patienten sollten immer objektiv sehr genau hinterfragt und so weit als möglich sinnfällig überprüft werden.

Wenn Sie weitere Informationen benötigen, helfen wir Ihnen gerne weiter unter der kostenfreien **Infoline-Nummer 0800/ 8551111** oder unter medinfo@mundipharma.de.

Freundliche Grüße aus Limburg

Mundipharma GmbH



ANNEXE numéro 10 : Codage crypté des patients en Allemagne

Le code du patient est constitué de 8 caractères dont les deux premiers sont représentés par la première et deuxième lettre du prénom, le troisième et quatrième caractère par la première et deuxième lettre du nom, le cinquième caractère par le sexe (F pour féminin et M pour masculin). Le sixième, septième et huitième caractères correspondent au dernier chiffre du jour, du mois et de l'année de naissance.

ANNEXE numéro 11 : Caractéristiques sociodémographiques des patients allemands

PATIENT	AGE	SEXE*	SITUATION FAMILIALE	SITUATION PROFESSIONNELLE	LOGEMENT
A	40-49 ans	F	en couple avec enfant	chômeur	foyer
B	20-29 ans	F	donnée manquante	chômeur	donnée manquante
C	40-49 ans	M	célibataire sans enfant	chômeur	foyer
D	30-39 ans	F	célibataire sans enfant	chômeur	donnée manquante
E	40-49 ans	M	célibataire sans enfant	chômeur	donnée manquante
F	20-29 ans	M	célibataire sans enfant	étudiant	donnée manquante
G	20-29 ans	F	en couple avec enfant	employé	propre appartement
H	40-49 ans	F	en couple avec enfant	employé	propre appartement
I	50-59 ans	M	célibataire avec enfant	en arrêt maladie	propre appartement
J	30-39 ans	M	célibataire avec enfant	employé	donnée manquante
K	30-39 ans	M	célibataire sans enfant	chômeur	chez sa mère
L	30-39 ans	M	donnée manquante	chômeur	donnée manquante
M	30-39 ans	M	célibataire avec enfant	chômeur	donnée manquante
N	40-49 ans	M	célibataire sans enfant	chômeur	location d'une chambre chez un ami

*F pour féminin, M pour masculin

Source : Thèse pour le diplôme de docteur en médecine – Intérêts de limites du sulfate de morphine à libération prolongée par voie orale comme traitement de substitution aux opiacés : étude qualitative à partir de 14 entretiens de patients allemands, Fiegel Muriel, 2017.

ANNEXE numéro 12 : Nombre de patients sous TSO et de médecins prescripteurs de MSO pour chaque « Bundesland »

Bundesland	gemeldete Patienten am Stichtag 01.07.2016	substituierende Ärzte in 2016
Baden-Württemberg	10.313	428
Bayern	7.895	300
Berlin	5.169	140
Brandenburg	117	17
Bremen	1.769	58
Hamburg	4.179	91
Hessen	7.578	228
Mecklenburg-Vorpommern	254	24
Niedersachsen	7.933	265
Nordrhein-Westfalen	25.438	727
Rheinland-Pfalz	2.207	79
Saarland	699	17
Sachsen	634	34
Sachsen-Anhalt	693	37
Schleswig-Holstein	3.288	120
Thüringen	387	25

Source : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Bericht zum Substitutionsregister. 2017.

ANNEXE numéro 13 : Caractéristiques sociodémographiques des patients français

PATIENT	AGE	SEXE	SITUATION FAMILIALE	LOGEMENT	SITUATION PROFESSIONNELLE
A	50 - 59 ans	féminin	célibataire / sans enfant	logement personnel	cadre supérieur
B	30 - 39 ans	masculin	célibataire / sans enfant	foyer d'accueil	formation professionnelle
C	20 - 29 ans	masculin	célibataire / sans enfant	logement personnel	étudiant
D	50 - 59 ans	masculin	célibataire / avec enfant	logement personnel	employé
E	40 - 49 ans	masculin	célibataire / sans enfant	hébergement chez un proche	sans emploi
F	50 - 59 ans	masculin	célibataire / avec enfant	logement personnel	en invalidité
G	50 - 59 ans	masculin	en couple / avec enfant	logement personnel	profession indépendante
H	20 - 29 ans	féminin	en couple / sans enfant	logement personnel	employé
I	30 - 39 ans	masculin	en couple / avec enfant	hébergement chez un proche	sans emploi
J	40 - 49 ans	masculin	célibataire / sans enfant	logement personnel	étudiant
K	30 - 39 ans	féminin	en couple / avec enfant	logement personnel	étudiant
L	40 - 49 ans	masculin	célibataire / sans enfant	logement personnel	employé
M	50 - 59 ans	masculin	célibataire / avec enfant	logement personnel	en invalidité
N	40 - 49 ans	masculin	en couple / sans enfant	logement personnel	employé
O	30 - 39 ans	féminin	célibataire / sans enfant	logement personnel	sans emploi
P	50 - 59 ans	masculin	célibataire / avec enfant	logement personnel	employé

Source : Thèse pour le diplôme de docteur en médecine – Intérêts de limites du sulfate de morphine à libération prolongée par voie orale comme traitement de substitution aux opiacés : étude qualitative à partir de 16 entretiens de patients français, Galiano-Mutschler, 2017.

ANNEXE numéro 14 : Médicaments de substitution déjà utilisés par les patients
allemands

PATIENT		(LEVO-) METHADONE**	BUPRENORPHINE	CODEINE
A	Prise	Meta et Pola, pendant environ 9 ans	durée inconnue	***
	Arrêt	car poursuite de consommation d'héroïne	raison inconnue	
	Commentaire*	Consommation de cocaïne		
B	Prise	Meta, durée inconnue	durée inconnue	
	Arrêt	car patiente insatisfaite du traitement	car poursuite de consommation d'héroïne	
	Commentaire	Consommation de cocaïne et d'alcool	Consommation de cocaïne	
C	Prise	pendant environ 15 ans	durée inconnue	pendant environ 5 ans
	Arrêt	car rechute à l'héroïne intraveineuse	car effet secondaire	car nouvelle réglementation de la loi des stupéfiants
	Commentaire	Take Home sans mésusage		
D	Prise	Meta et Pola, pendant environ 6 ans		
	Arrêt	raison inconnue		
	Commentaire	Take Home sans mésusage Mésusage intraveineux en dehors de la substitution Consommation de drogue sans précision		
E	Prise	Meta et Pola, pendant environ 19 ans	Pendant environ 3 mois	pendant environ 3 ans
	Arrêt	pour faciliter une désintoxication avec BHD	car effet secondaire	car nouvelle réglementation de la loi des stupéfiants
	Commentaire	Take Home avec mésusage intraveineux et fréquence de prise trop rapprochée Rare Consommation de cannabis, de LSD et d'Ecstasy		
F	Prise	Pola, pendant environ 2 mois	pendant environ 6 mois	
	Arrêt	car effet secondaire	car recrudescence de la phobie sociale	
	Commentaire	Consommation d'alcool	Mésusage intraveineux en dehors de la substitution Consommation d'alcool et cannabis	
G	Prise	Meta, pendant environ 4 ans		
	Arrêt	car effet secondaire		
	Commentaire	Take Home sans mésusage Consommation de cannabis Rare consommation des amphétamines		
H	Prise	Meta, durée inconnue		
	Arrêt	raison inconnue		
	Commentaire	Take Home		

PATIENT		(LEVO-) METHADONE**	BUPRENORPHINE	CODEINE
I	Prise	Meta et Pola, pendant environ 21 ans	pendant environ 6 mois	
	Arrêt	car effet secondaire	car effet secondaire	
	Commentaire	Take Home sans mésusage	Consommation de cannabis	
J	Prise	Meta, pendant environ 15 ans		
	Arrêt	car patient voulait tenter Substitol		
	Commentaire	Take Home avec mésusage intraveineux Obtention illégale : Marché parallèle Consommation de drogue sans précision		
K	Prise	Meta, pendant environ 18 ans	durée inconnue	pendant environ 1 an
	Arrêt	car patient voulait tenter BHD	car poursuite d'héroïne	car nouvelle réglementation de la loi des stupéfiants
	Commentaire	Obtention illégale : Vol du MSO au cabinet Take Home avec mésusage intraveineux et fréquence de prise trop rapprochée Rare consommation d'amphétamine	Obtention illégale : Marché parallèle Consommation de cocaïne	
L	Prise	Meta, durée inconnue	pendant quelques mois	pendant environ 3 ans
	Arrêt	car effet secondaire et non efficace sur douleur	car non efficace sur douleur	car effet secondaire
	Commentaire		Consommation de cannabis et d'alcool	Take Home sans mésusage
M	Prise	Meta, pendant environ 1 an	pendant environ 1 an	
	Arrêt	car effet secondaire	car patient insatisfait du traitement	
	Commentaire	Take Home sans mésusage	Take Home sans mésusage	
N	Prise	Meta, pendant environ 14 ans	pendant 1 jour	pendant environ 1 an
	Arrêt	car patient voulait tenter Substitol	car effet secondaire	car nouvelle réglementation de la loi des stupéfiants
	Commentaire	Take Home avec mésusage intraveineux Rare consommation de cannabis et cocaïne Consommation d'alcool		Obtention illégale : Par un pharmacien délinquant

*Le commentaire comporte les informations concernant le Take Home, le mésusage, l'obtention illégale du MSO et la consommation de toutes substances sauf les opiacés si le patient l'a précisé.

**En raison des propriétés chimiques et pharmacologiques très proches les prescriptions de Meta et Pola ont été réunies dans une même colonne.

***Le champ grisé indique que le patient n'a pas eu ce traitement de substitution.

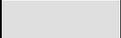
Source : Thèse pour le diplôme de docteur en médecine – Intérêts de limites du sulfate de morphine à libération prolongée par voie orale comme traitement de substitution aux opiacés : étude qualitative à partir de 14 entretiens de patients allemands, Fiegel Muriel, 2017.

ANNEXE numéro 15 : Médicaments de substitution déjà utilisés par les patients français

PATIENT	A PROPOS DU MEDICAMENT	METHADONE	BHD	BHD - NALOXONE
A	Prise			
	Arrêt			
	Commentaire			
B	Prise	Durant 2 à 3 ans.	Durant 2 à 3 ans.	
	Arrêt	Oui, car trop endormi et hypersudation. Changement pour sulfate de morphine.	Oui, pour sevrage complet aux opiacés.	
	Commentaire	Prescription médicale. Consommation cocaïne et héroïne occasionnelle.	Obtention marché parallèle* puis prescription médicale. Prise intraveineuse.	
C	Prise	Prise ponctuelle, en "dépannage" de la codéine.		Oui
	Arrêt	Oui, car vomissements.		Arrêté, car symptômes de manque.
	Commentaire	Obtention marché parallèle*.		Prise per os.
D	Prise	Durant 1 à 2 mois.	Oui	
	Arrêt	Oui, car asthénie et symptômes de manque.	Oui, effet opiacé faible.	
	Commentaire			
E	Prise	Durant quelques jours.	Volonté d'arrêter l'héroïne, et baisse de sa qualité. Prise durant 10 ans de manière intermittente.	
	Arrêt	Oui, car inefficace.	Oui, changement pour sulfate de morphine pour son action antalgique associée.	
	Commentaire	Obtention marché parallèle*. Méthadone sirop, posologie supérieure à 2 x 60 mg / jour.	Obtention marché parallèle* et prescription médicale. Prise sublinguale. Consommation héroïne occasionnelle.	
F	Prise	Oui, durant 1 mois.	Oui	
	Arrêt	Oui, car effets indésirables multiples.	Oui, car inefficace.	
	Commentaire		Prise intraveineuse, 16 mg par jour. Consommation héroïne quotidienne.	
G	Prise	Oui, pendant plusieurs mois. Posologies décroissantes pour sevrage aux opiacés progressif.	Oui, par défaut d'accès à un autre TSO.	
	Arrêt	Oui, car sevrage progressif trop rapide. Reprise héroïne.	Oui, car symptômes de manque. Changement pour sulfate de morphine.	
	Commentaire	Prescription par un psychiatre en Belgique.	Prise en sublingual. Persistance consommation héroïne.	

PATIENT	A PROPOS DU MEDICAMENT	METHADONE	BHD	BHD - NALOXONE
H	Prise	Prise ponctuelle en dépannage du sulfate de morphine.	Oui	
	Arrêt	Oui	Oui, arrêté après deux jours car symptômes de manque.	
	Commentaire	Obtention marché parallèle*.	Prescription médicale et marché parallèle*. Prise sublinguale puis intraveineux.	
I	Prise	Durant 3 - 4 ans.	Débuté par défaut d'accès à la méthadone. Pris durant 1 an 1/2.	
	Arrêt	Oui	Oui, pour sevrage complet aux opiacés. Puis 3 périodes de reprise du médicament pendant 2 à 3 mois et une période pendant 6 mois, toutes suivies de re-consommation d'héroïne.	
	Commentaire	Obtention marché parallèle*. Consommation occasionnelle de drogues.	Un essai en intraveineux et en nasal, puis prise sublingual uniquement. Arrêt des drogues sauf cannabis.	
J	Prise	Prise ponctuelle en "dépannage" de l'héroïne.		
	Arrêt	Oui		
	Commentaire	Obtention marché parallèle*.		
K	Prise	Durant 1 mois.	Oui	
	Arrêt	Oui, car asthénie et apathie.	Oui, car symptômes de manque.	
	Commentaire			
L	Prise	Volonté d'arrêter l'héroïne et BHD inefficace.	Oui, durant 4 à 5 ans.	
	Arrêt	Oui, rapidement arrêté car vomissements.	Oui, car inefficace. Reprise héroïne.	
	Commentaire		Pris initialement en intraveineux puis sublingual. Consommation d'héroïne fréquente.	
M	Prise		Durant 10 ans.	
	Arrêt		Oui, car inefficace et sensation de stigmatisation sous BHD. Changement pour sulfate de morphine.	
	Commentaire		Prise sublinguale, 16 mg / jour. Consommation d'héroïne occasionnelle.	
N	Prise	Durant 2 à 3 mois. Instauré en remplacement du sulfate de morphine.		
	arrêt	Oui, car sentiment de "frustration".		
	Commentaire			

PATIENT	A PROPOS DU MEDICAMENT	METHADONE	BHD	BHD - NALOXONE
O	Prise	Depuis 2009, initié en relais du sulfate de morphine.	Durant 4 ans.	
	Arrêt	Non	Oui, changement pour sulfate de morphine.	
	Commentaire	Prise per os, sous forme gélule, 40 mg / jour.	Prise en sublingual puis intraveineux. Compare BHD à "la nouvelle héroïne". Difficultés à gérer le médicament.	
P	Prise	Débuté car compatible avec l'héroïne.	Durant 7 ans.	
	Arrêt	Oui, arrêté car prise de poids, sudation et sédation. Reprise héroïne.	Changement pour méthadone, car consommation d'héroïne incompatible avec la BHD.	
	Commentaire	Prescription médicale (CSAPA). Prise per os, sous forme de méthadone sirop. Posologie maximale de 100 mg / jour. Consommation héroïne régulière.	Prescription par un médecin généraliste puis suivi en CSAPA. Injection intraveineuse. Posologie maximale de 3 x 8 mg / jour. Consommation héroïne régulière.	

 = le patient n'a jamais pris ce médicament.

* MARCHE PARALLELE = inclut les médicaments achetés dans la rue, et vendus ou donnés par l'entourage (conjoint, ami..) du patient.

Source : Thèse pour le diplôme de docteur en médecine – Intérêts de limites du sulfate de morphine à libération prolongée par voie orale comme traitement de substitution aux opiacés : étude qualitative à partir de 16 entretiens de patients français, Galiano-Mutschler, 2017.

RESUME

Le sulfate de morphine à libération prolongée par voie orale, prescrit sous certaines conditions selon la « circulaire Girard » depuis 1996 comme un Traitement Substitutif aux Opiacés (TSO) hors AMM est très discuté en France en raison de son usage détourné. Depuis avril 2015 l'Allemagne a validé une AMM pour ce médicament comme TSO sous le nom de Substitol®. Dans ce contexte, nous avons réalisé avec le Dr Delphine Galiano-Mutschler deux enquêtes qualitatives qui reprenaient des éléments bibliographiques concernant ce traitement et analysaient le ressenti et les avis de patients français pour l'une et allemands pour l'autre. Ce mémoire résume ces éléments et compare les résultats finaux des deux enquêtes afin d'apporter des pistes d'explications concernant la différence observée au sujet du sulfate de morphine comme TSO dans les deux pays. Les différences sont flagrantes et reflètent des systèmes de soins distincts. L'Allemagne possède une réglementation lourde autour de la substitution, qui limite le mésusage de tout TSO, mais restreint également la prise en charge des patients dépendants qui vivent mal cette situation contrairement aux patients de l'enquête française qui expriment leur satisfaction par rapport au suivi, mais chez qui l'usage détourné du TSO est également plus observé. Une harmonisation du cadre de prise en charge par sulfate de morphine, imprécis, par la mise en place d'une recommandation temporaire d'utilisation pourrait aider à développer un système de contrôle médical à l'image de l'Allemagne sans perdre la philosophie française « de responsabilité et d'autonomisation du patient ».