

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2008

THESE N° 33157/A

**LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION DES PHARMACODEPENDANCES
MAJEURES AUX OPIACES :
METHADONE® ET SUBUTEX®**

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 184390 3

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

Présentée et soutenue publiquement
le Lundi 19 mai 2008

par

Agathe BRUNET
Née le 20 avril 1983 à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur J. BUXERAUD, UFR Pharmacie, Limoges
Madame H. LOTFI, Maître de conférence, UFR Pharmacie, Limoges
Monsieur Y. KHIYATI, Docteur en Pharmacie
Mademoiselle S. LAUNAY, Docteur en Pharmacie

Président
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de conférence

ASSESSEURS

Monsieur le Professeur **CARDOT** Philippe

Madame **FAGNERE** Catherine, Maître de conférence

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE

THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE – CHIMIE MINERALE

DESMOULIERES Alexis

PHYSIOLOGIE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE – BIOPHYSIQUE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE – HYDROLOGIE – ENVIRONNEMENT

OUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy

BASLY Jean-Philippe

BATTU Serge

CALLISTE Claude

CLEDAT Dominique

COMBY Francis

DELEBASSEE Sylvie

DREYFUSS Marie-Françoise

FAGNERE Catherine

FROISSARD Didier

JAMBUT Anne-Catherine

LAGORCE Jean-François

LARTIGUE Martine

LIAGRE Bertrand

LOTFI Hayat

MARION-THORE Sandrine

MARRE-FOURNIER Françoise

MOREAU Jeanne

PARTOUCHE Christian

POUGET Christelle

ROUSSEAU Annick

SIMON Alain

TROUILLAS Patrick

VIANA Marylène

VIGNOLES Philippe

PHARMACOGNOSIE

CHIMIE ANALYTIQUE

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BIOPHYSIQUE – MATHÉMATIQUES -
INFORMATIQUE

CHIMIE ANALYTIQUE

CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

BACTÉRIOLOGIE – VIROLOGIE

CHIMIE ANALYTIQUE – BROMATOLOGIE

CHIMIE ORGANIQUE

BOTANIQUE – CRYPTOGRAMIE

CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

CHIMIE ORGANIQUE (en disponibilité)

PHARMACODYNAMIE

SCIENCES BIOLOGIQUES

TOXICOLOGIE

CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

BIOCHIMIE

IMMUNOLOGIE

PHYSIOLOGIE

PHARMACIE GALÉNIQUE

BIOMATHÉMATIQUES

CHIMIE PHYSIQUE – CHIMIE MINÉRALE

BIOMATHÉMATIQUES – INFORMATIQUE

PHARMACEUTIQUE

PHARMACIE GALÉNIQUE

BIOMATHÉMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIÉ

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

ATER A MI-TEMPS

GIRY Karine

Scé Mme le Professeur CHULIA

**A Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD,
Professeur de Chimie Thérapeutique
A la faculté de Pharmacie de Limoges.**

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et de vous porter juge de ce travail.

Nous tenons à vous remercier d'avoir partagé avec nous vos connaissances et votre expérience.

Nous avons particulièrement apprécié votre écoute attentive, votre patience et vos conseils avisés.

Veillez croire, Monsieur le Professeur, à l'expression de notre très haute considération.

**A Madame Hayat LOTFI,
Maître de Conférences au laboratoire de Toxicologie
De la faculté de Pharmacie de Limoges.**

Nous vous sommes vivement reconnaissants d'avoir accepté de juger ce travail.
Qu'il nous soit permis ici de vous remercier pour la qualité de votre enseignement, pour vos conseils et le soutien que vous nous avez apportés.

Veillez croire, Madame, à l'expression de notre haute considération.

**A Monsieur Younès KHIYATI,
Docteur en Pharmacie.**

Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Nous vous remercions pour vos précieux conseils ainsi que le temps que vous nous avez accordé pendant la préparation de ce travail.

Pour cela nous vous exprimons toute notre gratitude et notre sincère amitié.

**A Mademoiselle Sophie LAUNAY,
Docteur en Pharmacie.**

Vous avez accepté de faire partie de ce jury, et nous vous en sommes vivement reconnaissants.

Nous tenons à vous remercier du soutien que vous nous avez apporté, de votre patience et de votre gentillesse. Depuis plusieurs mois, nous avons le plaisir de travailler à vos côtés et de bénéficier de vos conseils et de votre expérience.

En cette occasion, nous vous exprimons notre sincère considération.

**A Monsieur Jean-Louis NOIZAT,
Docteur en Pharmacie.**

Vous nous avez accueilli dans votre pharmacie avec bienveillance pendant toute la durée de nos études, et vous nous avez donné le goût de l'officine.

Nous vous sommes reconnaissants pour la confiance dont vous nous avez témoigné tout au long de ces années.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre entière reconnaissance.

Enfin,

A mes parents et à ma sœur pour le soutien sans faille et très précieux qu'ils m'ont apporté tout au long de mes études,

A toute ma famille,

Et à tous mes amis.

PLAN

INTRODUCTION

PARTIE I : PHARMACODEPENDANCES MAJEURES AUX OPIACES

I. Généralités sur le système opioïde

A. Les récepteurs aux opiacés

1. Fonctionnement des récepteurs opioïdes
2. Les différents types de récepteurs, leur localisation et leurs fonctions
 - a. Les récepteurs mu
 - b. Les récepteurs kappa
 - c. Les récepteurs delta

B. Les opioïdes endogènes

II. La pharmacodépendance aux opiacés

A. La toxicomanie à l'héroïne

1. Généralités concernant l'héroïne
2. Epidémiologie de la toxicomanie à l'héroïne
3. Les étiologies de cette toxicomanie
 - a. Facteurs sociologiques
 - b. Comorbidité
 - c. Facteurs biologiques et génétiques
4. Les quatre stades de la toxicomanie

B. De l'usage à la dépendance

1. Définitions
2. Neurobiologie de l'addiction aux opiacés
 - a. Les premières rencontres avec les opiacés
 - b. L'installation de la dépendance
 - c. Le syndrome de sevrage
3. Aspects cliniques de la dépendance aux opiacés

- C. Les enjeux sanitaires actuels
 - 1. La dangerosité de l'héroïne
 - a. La dépendance psychique et physique
 - b. La dangerosité sociale
 - c. La toxicité générale
 - 2. Les infections virales

- D. Les éléments clés de la prise en charge de l'héroïnomane
 - 1. La relation thérapeutique
 - 2. Le traitement pharmacologique
 - 3. La continuité des soins
 - 4. l'approche motivationnelle

PARTIE II : GENERALITES CONCERNANT LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES

- I. **Aspect historique et règlementaire de la substitution en France**

- II. **Définition d'un traitement de substitution**

- III. **Les objectifs d'un traitement de substitution aux opiacés**

- IV. **Les résultats attendus**

- V. **Quels sont les facteurs de réussite de ces traitements de substitution aux opiacés ?**

- VI. **Définition des caractéristiques pharmacologiques minimales d'un médicament pouvant être prescrit dans le traitement de la pharmacodépendance aux opiacés**

- VII. **Les traitements de substitution aux opiacés actuellement disponibles et leurs modalités de prescription et de dispensation**
 - A. **Les traitements de substitution aux opiacés disponibles en France et dans le monde**

1. Les médicaments ayant l'AMM pour l'indication « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, psychologique et sociale »
 - a. La méthadone
 - b. La buprénorphine haut dosage
2. Les médicaments ayant récemment reçu l'AMM pour l'indication « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, psychologique et sociale »
 - a. La Suboxone®
 - b. La méthadone en gélules
3. Le LAAM : lévo-alpha-acétylméthadol
4. Les médicaments utilisés comme traitement de substitution des dépendances aux opiacés, mais ne possédant pas l'AMM pour cette indication
 - a. Les sulfates de morphine
 - b. Les dérivés codéinés
5. La diacétylmorphine
6. Un traitement de soutien

B. Prescription de la méthadone et de la buprénorphine haut dosage en France

VIII. Les résultats obtenus avec les traitements de substitution aux opiacés

A. Un impact clairement positif

1. Une rétention en traitement
2. Une baisse de la consommation d'héroïne
3. Une baisse de la pratique d'injection
4. Des effets sur la morbidité associée
 - a. Amélioration de l'état de santé physique
 - b. Accès aux traitements antirétroviraux
5. Prévalence des maladies infectieuses
 - a. Impact sur l'infection par le VIH
 - b. Impact sur l'infection par le virus de l'hépatite C
6. Décès par overdose
7. L'amélioration du pronostic des grossesses chez les femmes toxicomanes
8. L'amélioration des conditions sociales

9. Evaluation des infractions à la législation des stupéfiants

B. Un système qui présente néanmoins des limites

1. Mésusages des traitements de substitution
2. Consommation d'autres drogues non opiacés
3. Le déséquilibre buprénorphine haut dosage-méthadone et les problèmes d'accès à la méthadone

**PARTIE III : GROS PLAN SUR LES DEUX TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION
EN FRANCE : LA METHADONE® ET LE SUBUTEX®**

I. Le chlorhydrate de méthadone

A. Historique

B. Présentation

C. Structure chimique

D. Mécanisme d'action et pharmacologie

E. Pharmacocinétique

1. Résorption
2. Distribution
3. Métabolisme
4. Elimination

F. Effets indésirables

G. Contre-indications à l'utilisation de la méthadone

H. Précautions d'emploi lors de la prescription de méthadone

I. Intéactions médicamenteuses

J. Méthadone et grossesse

1. Conséquences périnatales de la toxicomanie aux opiacés en l'absence de prise en charge adaptée
 - a. Effets des opiacés sur le cycle menstruel et sur la grossesse
 - b. Effets des opiacés sur le fœtus
 - c. Effets des opiacés sur le nouveau-né
 - d. Effets des opiacés sur le lien mère-enfant
2. La substitution par la méthadone chez la femme enceinte

- a. Est-ce que la grossesse modifie les résultats d'un traitement par méthadone ?
 - b. Faut-il modifier la posologie de la méthadone au cours de la grossesse ?
 - c. La méthadone est-elle tératogène ?
 - d. Y-a-t-il une corrélation entre l'administration de fortes doses de méthadone au cours de la grossesse et la survenue du syndrome de sevrage néonatal ?
 - e. Initiation et stabilisation d'un traitement de substitution chez la femme enceinte héroïnomanie
 - f. Méthadone et allaitement maternel
 - g. Conclusion sur l'usage de la méthadone au cours de la grossesse
- K. Conditions de prescription et de dispensation
- 1. Les modalités de prescription
 - 2. La mise en place du traitement par méthadone
 - a. La prescription par un médecin de ville
 - b. Le suivi du traitement
- L. Les résultats obtenus avec la méthadone

II. La buprénorphine haut dosage

- A. Historique
- B. Présentation et composition
- C. Indication thérapeutique
- D. Structure chimique
- E. Mécanisme d'action et pharmacologie
- F. Pharmacocinétique
 - 1. Résorption
 - 2. Distribution
 - 3. Métabolisme
 - 4. Elimination
- G. Effets indésirables
 - 1. Les effets secondaires
 - 2. La dépendance
 - 3. L'hépatotoxicité
 - 4. Les risques d'overdose

- H. Contre-indications à l'utilisation de la buprénorphine
- I. Précautions d'emploi lors de la prescription de la buprénorphine
- J. Intéactions médicamenteuses avec la buprénorphine
- K. Le Subutex® et la grossesse
- L. Conditions de prescription et de dispensation
 - 1. Les modalités de prescription
 - 2. La mise en place du traitement par Subutex®
 - 3. Le suivi du traitement
 - 4. Les posologies
 - 5. L'arrêt du traitement
 - 6. La délivrance du Subutex®
- M. Les résultats obtenus avec la buprénorphine haut dosage

CONCLUSION

ABBREVIATIONS

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AP-HP : Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
BHD : Buprénorphine Haut Dosage
CHMP : Comité des médicaments à usage humain
CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CSST : Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes
DDASS : Direction Départementale de l'Action Sanitaire et Sociale
DGS : Direction Générale de la Santé
EDDP : 2-éthyl-diène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine
FDA : Food and Drug Administration
IMC : Indice de Masse Corporelle
LAAM : Lévo-Alpha-AcétyleMéthadol
MSO : Médicaments de Substitution aux Opiacés
OFDT : Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies
OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation
Médicamenteuse
OMS : Organisation Mondiale pour la Santé
TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VHC : Virus de l'Hépatite C

INTRODUCTION

En France, entre 150 000 et 180 000 personnes consomment régulièrement des opiacés, en particulier de l'héroïne. De toutes les drogues, l'héroïne est la plus dure et la plus dangereuse.

Depuis une vingtaine d'années, la France a mis en place une politique de réduction des risques infectieux (risques de transmission des virus du sida, de l'hépatite B et de l'hépatite C essentiellement) chez les usagers de drogues par voie intraveineuse.

La première mesure fut la mise en vente libre de seringues dans les pharmacies en 1987.

Au milieu des années 1990, dans le cadre de cette politique, une autorisation de mise sur le marché a été accordée pour deux médicaments de substitution : la Méthadone® et le Subutex® (buprénorphine haut dosage).

Bien qu'il y ait eu des controverses par le passé - dont certaines subsistent encore - au sujet des bénéfices apportés par les traitements de substitution, l'ensemble de la communauté scientifique s'accorde aujourd'hui à les reconnaître. En effet, ces traitements ont, depuis, démontré leur efficacité en faisant diminuer de façon notable le nombre de nouvelles contaminations par le virus du sida lors d'injections et en stabilisant l'épidémie d'hépatite C dans cette population. Une nette amélioration de la qualité de vie des usagers d'héroïne a également été observée, corollaire d'une meilleure insertion sociale et d'un accès facilité à une activité professionnelle.

Pour comprendre les vertus ou les bienfaits de ces traitements de substitution, il faut connaître le mécanisme d'action et les conséquences de l'héroïne sur le toxicomane.

Ainsi, après un bref rappel sur le système cérébral opioïde (système mis en jeu dans la dépendance aux opiacés), nous traiterons la toxicomanie à l'héroïne, ses conséquences au niveau neurobiologique et clinique, et ses effets néfastes sur la santé.

C'est dans le cadre d'une prise en charge globale (relation thérapeutique, traitement pharmacologique et approche motivationnelle) que s'inscrivent ces médicaments de substitution.

Dans une seconde partie, nous détaillerons les principes d'un traitement de substitution aux opiacés, avec ses objectifs, ses caractéristiques, ses résultats, mais aussi ses limites.

Pour finir, nous ferons un « gros plan » sur les deux traitements de substitution utilisés en France : la Méthadone® et le Subutex®.

PARTIE I

PHARMACODEPENDANCES MAJEURES AUX OPIACES

L'héroïne est une drogue très dangereuse, d'une part du fait des effets néfastes qu'elle engendre sur la santé du toxicomane (risque de dépression respiratoire, risque de transmission de virus et d'infections), d'autre part du fait de la forte dépendance psychique mais également physique qu'elle occasionne.

Pour comprendre les effets de l'héroïne sur l'organisme et les mécanismes de la dépendance, il faut tout d'abord rappeler comment fonctionne le système opioïde cérébral. En effet, l'héroïne est un opioïde exogène capable de se fixer aux récepteurs cérébraux aux opiacés.

I. Généralités sur le système opioïde

Depuis l'Antiquité, les hommes utilisent l'opium pour soulager les douleurs. L'opium est le latex exsudé par les capsules du pavot à opium, *Papaver somniferum* variété *album*, lorsqu'elles sont incisées. Son effet analgésique est essentiellement dû à l'un de ses alcaloïdes constitutifs, la morphine, isolée en 1803 par Serturmer. Utilisée principalement pour ses propriétés antinociceptives, la morphine s'est également révélée être une drogue dont l'usage chronique peut engendrer tolérance et dépendance (ALLAIN et al., 1999).

De manière générale, on regroupe sous le terme « opiacés » toutes les substances dérivées de l'opium. Les opiacés sont donc d'origine naturelle. Le terme « opioïde » définit, quant à lui, toute substance capable de se lier aux récepteurs des opiacés. Un opioïde pourra donc être soit un agoniste (entier ou partiel), soit un antagoniste de ces récepteurs, et il sera naturel ou synthétique (MONASSIER, 2005).

Tous les alcaloïdes de l'opium ne possèdent pas d'effet agoniste morphinique et ne se lient pas forcément aux récepteurs endogènes.

Tous les opioïdes ne sont pas des opiacés .

Les opiacés et les opioïdes agissent sur des récepteurs spécifiques présents presque partout dans le corps, mais principalement localisés dans le cerveau. Ces récepteurs et leurs

ligands forment le système opioïde. Ce système est impliqué dans de nombreuses fonctions comme la perception de la douleur, l'activité motrice ou la mémoire.

La découverte en 1973 de récepteurs aux opiacés a conduit logiquement à rechercher les ligands endogènes associés à ces récepteurs. En 1975, l'enképhaline fut le premier peptide opioïde naturel découvert.

Ces découvertes ont été d'une importance capitale car elles ont ouvert la voie à de multiples recherches neuropharmacologiques visant à comprendre les mécanismes biologiques de la tolérance et de la dépendance aux opiacés.

A. Les récepteurs aux opiacés

En 1973, Pert découvre les récepteurs opioïdes capables de se lier aux opioïdes endogènes et aux opioïdes exogènes (HUGHES, 1975).

Les opiacés agissent sur des récepteurs spécifiques dont trois sont classiques, clonés et séquencés : les récepteurs *mu* (ou MOR pour *mu opioid receptor*), *kappa* (KOR) et *delta* (DOR). Ces récepteurs, couplés aux protéines G, partagent une même structure générale : une région extracellulaire possédant un N-terminal, sept hélices transmembranaires, une région intracellulaire possédant un C-terminal. Pour chacun de ces trois types de récepteurs, il a été démontré l'existence de plusieurs sous-types (ALLAIN et al., 1999). Ces sous-types pourraient correspondre à différents états d'un même récepteur, dépendant de son couplage avec les protéines G de transduction.

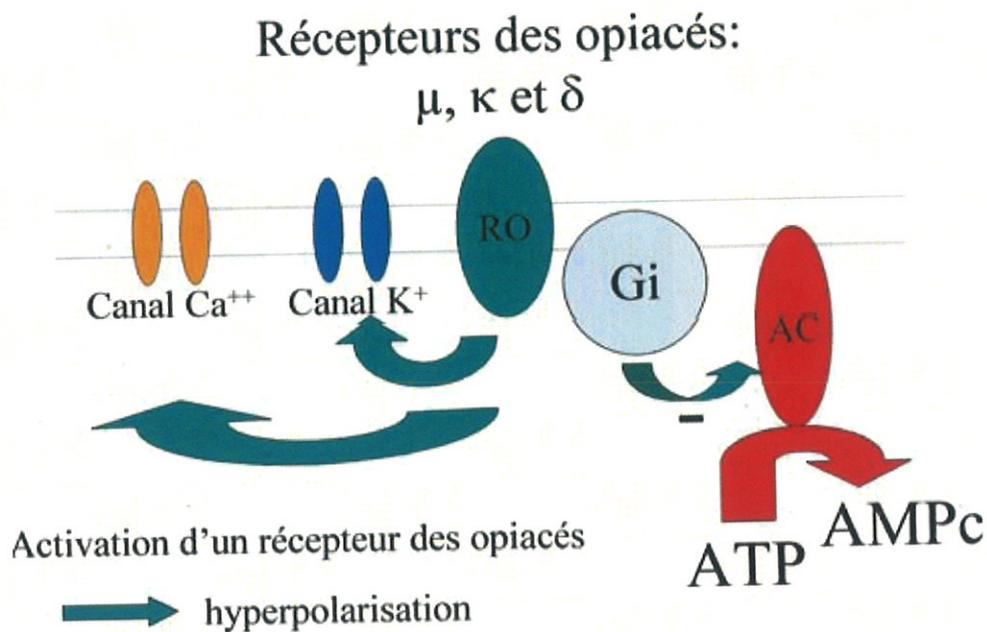
Certaines observations suggèrent l'existence d'autres types de récepteurs des opiacés : le récepteur *epsilon*, le récepteur *dzêta*, le récepteur *iota* et un site de liaison de haute affinité, *lambda*.

Plus récemment un nouveau type de récepteur a été identifié et appelé récepteur orphelin aux opiacés, ORL1 (*opioid receptor-like*) (ALLAIN et al., 1999).

Ces récepteurs sont présents non seulement dans le système nerveux central, mais aussi à la périphérie (MONASSIER, 2005).

1. Fonctionnement des récepteurs opioïdes

Les récepteurs opioïdes se trouvent principalement au niveau des terminaisons axonales présynaptiques. Ils sont couplés à une protéine G. Leur activation conduit à l'inhibition de l'adénylcyclase. Cette inhibition a pour conséquence une diminution de la production d'AMP cyclique. Cela provoque l'ouverture des canaux potassiques et la fermeture des canaux calciques au niveau de la membrane neuronale, responsables d'une hyperpolarisation de la cellule, avec une augmentation de la fréquence des potentiels d'action, ce qui a pour résultante une diminution de la libération du neurotransmetteur contenu dans les vésicules présynaptiques (SEIDENBERG et al., 2001). Ainsi, dans le système de la douleur, l'activation des récepteurs opioïdiques entraîne une inhibition de la libération de la substance P, ce qui explique l'effet analgésique.



Aspects généraux des voies de couplage des récepteurs des opiacés

Source : MONASSIER, 2005

2. Les différents types de récepteurs, leur localisation et leurs fonctions

Les récepteurs opioïdes sont classés en fonction de leur structure moléculaire, de leur répartition dans le système nerveux central et de leur affinité avec les opioïdes.

a. Les récepteurs *mu*

Il existe deux sous-types de récepteurs *mu*, appelés $\mu 1$ et $\mu 2$.

Ces récepteurs *mu* sont très largement distribués. Ils sont particulièrement nombreux :

- à la surface des cellules situées autour du système limbique, plus précisément au niveau du noyau accumbens ;
- dans les terminaisons axonales du système dopaminergique mésolimbique ;
- dans la partie ventrale du tegmentum qui constitue le point de départ de la voie dopaminergique mésolimbique ;
- dans l'hypothalamus ;
- et dans l'hypophyse.

Au niveau du système nerveux périphérique, on retrouve les récepteurs *mu* dans les ramifications nerveuses de la musculature lisse du tube digestif.

Ces récepteurs *mu* interviennent dans l'euphorie, dans l'induction d'une analgésie (spinal avec les récepteurs $\mu 1$, et supraspinal avec les récepteurs $\mu 2$) et dans l'induction d'une dépendance.

De plus, l'activation des récepteurs $\mu 2$ est à l'origine d'une dépression respiratoire, d'une sédation, d'un myosis et de troubles de la mobilité du tube digestif (DUBRAY, 2002).

La dépression respiratoire induite par les agonistes *mu* serait due à une baisse de sensibilité des centres respiratoires à l'hypercapnie. Elle résulte d'une diminution du volume plutôt que de la fréquence respiratoire et implique des récepteurs *mu* situés aussi bien en périphérie que dans des régions centrales (DUBRAY, 2002).

b. Les récepteurs kappa

On dénombre trois sous-types de récepteurs *kappa* : $\kappa 1$, $\kappa 2$ et $\kappa 3$.

Ils se concentrent principalement au niveau spinal et au niveau de l'hypothalamus.

Ils entraînent une dysthymie et interviennent dans l'analgésie spinale et la sédation (MONASSIER, 2005).

c. Les récepteurs delta

Il existe deux sous-types : $\delta 1$ et $\delta 2$.

Ils sont localisés au niveau spinal et supraspinal. Ils sont localisés sur les interneurones comme ceux du noyau accumbens, et sur les neurones de projection du néocortex (SEIDENBERG et al., 2001).

Ils interviennent dans l'euphorie ainsi que dans l'analgésie spinale et supraspinale.

B. Les opioïdes endogènes

Les ligands endogènes des récepteurs opioïdiques sont des peptides opioïdes appelés également endomorphines (« morphines endogènes »).

Ce sont des substances endogènes qui possèdent une activité « morphine-like ». Elles partagent les mêmes propriétés physiologiques et pharmacologiques que les opiacés exogènes (GUILLEMIN et al., 1976).

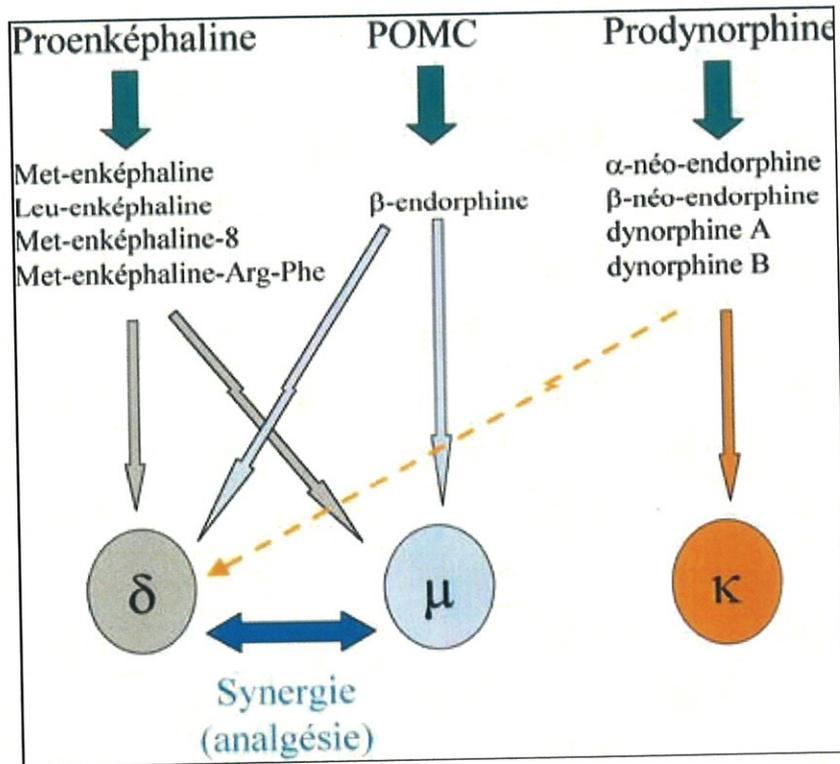
Ces peptides dérivent de peptides précurseurs plus gros par clivage enzymatique. Ces peptides précurseurs sont au nombre de trois : la proenképhaline, la prodynorphine et la pro-opiomélanocortine.

La proenképhaline et la prodynorphine sont spécifiques des opiacés, alors que la pro-opiomélanocortine est aussi le précurseur de la lipotropine et de la corticotropine entre autres.

A partir de ces trois précurseurs, il est possible de définir trois grandes familles d'endomorphines :

- les enképhalines qui dérivent de la proenképhaline ;
- la bêta-endorphine qui provient du clivage de la pro-opiomélanocortine ;
- et les dynorphines et néo-endorphines qui sont issues de la prodynorphine.

Les différences structurales entre tous ces peptides confèrent à ces molécules des affinités différentes pour les trois sous-types de récepteurs opioïdiques. Le schéma ci-dessous illustre ces différences d'affinité :



Les peptides endogènes et leurs récepteurs préférentiels

Source : MONASSIER, 2005

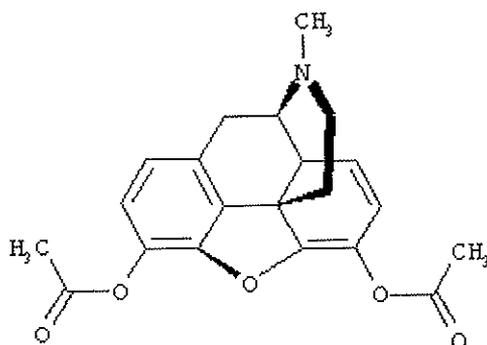
Tous les peptides opioïdes possèdent à leur extrémité N-terminale une séquence de quatre acides aminés : Tyr-Gly-Gly-Phe.

II. La pharmacodépendance aux opiacés

A. La toxicomanie à l'héroïne

1. Généralités concernant l'héroïne

L'héroïne ou diacétylmorphine est obtenue à partir de la morphine, le principal alcaloïde issu du pavot. Puissant dépresseur du système nerveux central, elle provoque une forte dépendance physique et psychique poussant à la toxicomanie.



Héroïne ou diacétylmorphine

L'héroïne se présente sous forme de poudre brune, rarement blanche. Elle est toujours coupée (de 90 à 95%) avec d'autres produits psychoactifs ou non, voire toxiques (caféine pour 86 % des échantillons, paracétamol pour 79 %). La composition, comme le degré de pureté, est variable (RICHARD et al., 2004).

L'héroïne peut être utilisée :

- soit par injection intraveineuse : l'effet apparaît au bout de 3 à 10 minutes et s'estompe au bout de 5 heures ;
- soit par inhalation (fumée ou prisée) : l'effet analgésique est alors dominant (BENYAMINA, 2005).

L'injection présente des risques accrus de surdose ou d'infections cutanées graves. Mais les campagnes de prévention et d'information sur cet usage, qui est à l'origine de la transmission d'un certain nombre d'infections via les échanges de seringues (sida, hépatites B et C), ont fait

considérablement baisser ce mode de consommation, au point qu'il est considéré comme minoritaire dans les pays occidentaux (MILDT, 2000).

Si les risques de transmission infectieuse sont considérablement réduits par la consommation en inhalation prisee, ils restent présents du fait de l'échange des pailles qui transportent le même type d'infection, et la tuberculose en plus.

Lors de la consommation d'héroïne, les effets recherchés sont :

- le flash ;
- la relaxation et l'apaisement ;
- l'euphorie.

Ces effets sont suivis d'un état de somnolence (BENYAMINA, 2005).

En fonction de leur délai d'apparition, il est possible de classer les effets engendrés par l'héroïne en trois groupes :

- les effets à court terme : problèmes gastro-intestinaux, ralentissement du rythme cardiaque, baisse de l'amplitude respiratoire, contractions importantes de la pupille (myosis), action antitussive, hypothermie (HAUTEFEUILLE, 2002).

Ces effets apparaissent dès les premières prises d'héroïne.

- les effets à moyen terme : baisse de l'appétit pouvant entraîner des carences alimentaires voire des problèmes buccodentaires, constipation, difficultés à uriner, insomnies, interruption des menstruations chez la femme (HAUTEFEUILLE, 2002).
- les effets à long terme : forte dépendance physique et psychique, accoutumance acquise aux opiacés, infections opportunistes du fait de l'état d'affaiblissement général, troubles de l'humeur, apathie, problèmes cutanés (BENYAMINA, 2005).

2. Epidémiologie de la toxicomanie à l'héroïne

L'information statistique sur les drogues et leurs utilisateurs ne peut être qu'approximative étant donné le côté illégal de cette activité. Ces informations sont recueillies par diverses institutions, en relation directe ou indirecte avec le milieu de la drogue: douanes, services de polices, gendarmeries, justice, équipes de prévention, centres de soins, hôpitaux...

Selon l'OFDT (Observatoire français des drogues et Toxicomanies), le nombre de personnes, en France, ayant consommé au moins une fois au cours de sa vie une drogue est estimé à 7 millions dont 2 millions qui en auraient consommé dans l'année écoulée.

Toujours selon l'OFDT (1999), le nombre d'usagers d'opiacés « à problèmes » se situerait dans une fourchette de 146 000 à 172 000. Les usagers à problèmes étant définis comme des personnes ayant consommé, en produit principal, de façon régulière et prolongée, de l'héroïne au cours des derniers mois, et qui ont ou auront recours au système sanitaire et social, ceci pour les différencier des usagers occasionnels (consommation au moins une fois dans l'année) et des usagers dits « expérimentateurs » (au moins une fois dans la vie).

3. Les étiologies de cette toxicomanie

La consommation d'opiacés n'est pas limitée aux classes socio-économiques les plus défavorisées. Elle serait associée à des dysfonctionnements biologiques et à une vulnérabilité génétique.

a. Facteurs sociologiques

La consommation d'opiacés n'est pas limitée aux classes socio-économiques les plus défavorisées, même si l'incidence y est plus élevée que dans les classes plus aisées. Une grande variété de facteurs sociaux associée à la pauvreté urbaine et à la vie dans les banlieues favorise l'existence d'un marché des substances illicites et peut contribuer au phénomène de dépendance (COLLE, 1994).

b. Comorbidité

L'association des conduites de dépendance aux opiacés à une pathologie psychiatrique additionnelle reste un sujet de débat qui dépasse le terrain de l'évaluation médicale. Néanmoins, une proportion de 50 à 90 % des sujets dépendants aux opiacés ont, ou ont eu, un diagnostic psychiatrique additionnel (VERDOUX et al., 1995).

Les diagnostics les plus fréquemment cités sont : les épisodes dépressifs majeurs, les troubles liés à l'alcool ou aux autres substances psychoactives, les troubles de la personnalité, notamment les conduites antisociales et les troubles anxieux.

Les taux de tentatives de suicide varient selon les études de 10 à 20 %.

L'association d'une dépendance aux opiacés avec des pathologies psychiatriques plus durables (schizophrénies, délires chroniques) nécessite une prise en charge multiple.

c. Facteurs biologiques et génétiques

Les données concernant l'hypothèse d'hypoactivité du système opioïde, associée à une anomalie du niveau de réponse dopaminergique et/ou noradrénergique chez le toxicomane, sont encore très limitées.

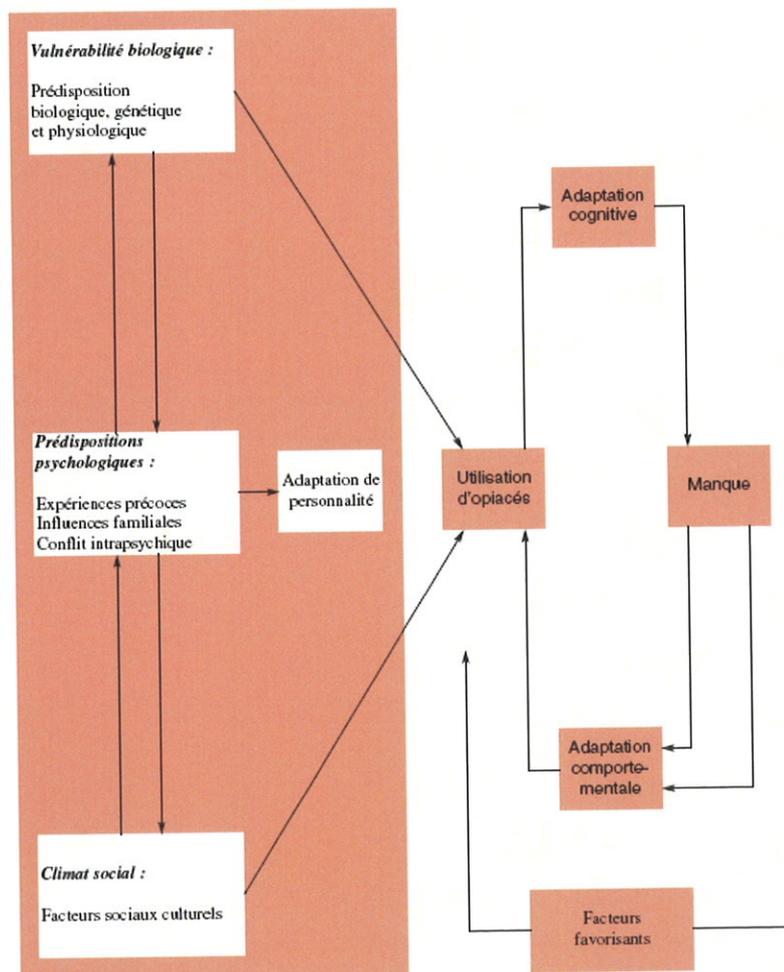


Schéma résumant les étiologies de l'addiction

Source : BEAUVÉRIE et al., 1995

4. Les quatre stades de la toxicomanie

En France, en 1994, l'observation clinique de 5 000 toxicomanes (quel que soit le produit employé) a permis de faire apparaître quatre stades dans l'évolution contemporaine de la maladie (LEMAIRE, 1994).

Seuls les deux derniers stades relèvent à proprement parler de la toxicomanie, mais les deux premiers sont un passage obligé.

Ces stades ne se distinguent pas de façon stricte, et la vitesse de passage de l'un à l'autre est variable, mais en général le passage du stade 1 au stade 3 se fait en un à trois ans.

▪ **Le premier stade :**

Le stade 1 est celui de la "contamination". C'est la rencontre avec la drogue.

Il concerne des sujets jeunes. 90 % de ceux-ci ne vont pas plus loin, soit par absence de plaisir, soit par déplaisir (nausées, vomissements), soit par peur, ou encore par préférence pour leurs activités habituelles.

▪ **Le deuxième stade :**

Le stade 2 est celui des utilisateurs occasionnels qui continuent à consommer des substances illicites de temps en temps soit par plaisir, soit pour appartenir à un groupe, en étant persuadés de dominer cet usage. À ce stade, une information sur les dangers de la drogue peut entraîner l'arrêt de la consommation.

Il n'y a pas de désordre psychique ou physique, mais la moitié de ces jeunes utilisateurs va passer au stade suivant.

▪ **Le troisième stade :**

Le stade 3 est celui des utilisateurs habituels. La dépendance s'est installée insidieusement. Le rythme des prises et les quantités consommées augmentent. Le mode d'administration change et d'autres substances sont occasionnellement prises. Le comportement du sujet se modifie : abandon des études, marginalisation accompagnée d'une petite délinquance ou d'une prostitution pour trouver l'argent nécessaire à l'achat de la drogue.

À ce stade, rien n'est encore irréversible. La guérison reste possible. Le soutien apporté au sujet, par la famille si elle le peut ou par les associations appropriées, doit être très important, sans médicalisation inutile.

▪ **Le quatrième stade :**

Le stade 4 est celui de la toxicomanie invétérée. La dépendance est totale. Il existe à la fois une dégradation physique et psychique.

Les complications infectieuses sont fréquentes, favorisées par le déficit de l'immunité iatrogène et/ou viral.

La guérison est difficile à obtenir (seulement dans 30 % des cas), et les rechutes sont fréquentes. Si le sevrage physique présente un bon taux de réussite, l'état de manque s'estompant en dix à quinze jours, la phase de réinsertion et le ré-apprentissage de la vie quotidienne sont longs. Les échecs sont souvent dus au refus par le patient d'une prise en charge.

B. De l'usage à la dépendance

L'addiction est le processus par lequel un comportement, pouvant permettre à la fois de produire du plaisir ou d'atténuer une sensation de malaise, est employé d'une façon caractérisée par l'impossibilité répétée de contrôler ce comportement et sa poursuite, en dépit de la connaissance de ses conséquences néfastes (PARQUET, 1997).

Un défi majeur pour la recherche neurobiologique est de comprendre comment s'effectue le passage de la consommation contrôlée à la perte de contrôle qui caractérise la dépendance à une substance.

En effet, la compréhension des mécanismes neuropharmacologiques qui contribuent au développement de la dépendance est un élément clé pour la recherche de traitements pharmacologiques anti-addictifs (KOOB, 2000).

1. Définitions

La définition de la dépendance aux opiacés englobe tous les aspects classiques de la dépendance : la tolérance, la dépendance physique, et la dépendance psychique, ce qui n'est pas toujours le cas avec d'autres substances pour lesquelles le tableau clinique n'implique pas forcément tous ces aspects (LE HOUZEC, 1996).

- **La toxicomanie :**

Terme qui désigne l'ensemble des comportements de consommation de substances psychoactives illicites ou détournées de leur usage licite, entraînant un usage à risque, un usage nocif, ou une dépendance avérée.

- **La dépendance à une substance :**

Terme qui désigne une pathologie classée parmi les troubles mentaux et du comportement dans les classifications internationales qui en précisent les critères diagnostiques (CIM-10 de l'OMS en 1992 et DSM-IV de l'*American Psychiatric Association* en 1994).

Elle se caractérise sur le plan comportemental par l'apparition d'un besoin impérieux de prise de la substance. Ce phénomène survient plus ou moins rapidement à la suite de prises successives. Il convient de distinguer la dépendance physique de la dépendance psychique.

- **La dépendance physique :**

La dépendance physique est l'état dans lequel l'utilisation de la substance est nécessaire au maintien de fonctions physiologiques normales.

- **La dépendance psychique :**

La dépendance psychique est généralement liée aux effets renforçateurs de la substance, qui s'expriment par un plaisir intense de satisfaction lors de l'autoadministration.

Pour les opiacés, les dépendances physiques et psychiques sont pratiquement indissociables lorsque l'on considère leurs mécanismes cellulaires et moléculaires. Les mêmes structures sont en effet en cause dans la satisfaction lors de l'administration et dans le manque en cas de sevrage.

- **La pharmacodépendance :**

Selon l'OMS en 1969, la pharmacodépendance est un état psychique et quelques fois aussi physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un médicament (ou une drogue), se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions qui comprennent toujours une pulsion (besoin) à prendre le médicament (ou la drogue) de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelques fois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non d'une tolérance.

▪ **La tolérance** :

Elle se définit comme la diminution des effets pharmacologiques d'une substance à la suite d'administrations répétées.

Une prise répétée de substances opiacées modifie profondément et de manière durable le fonctionnement cérébral, ce qui aboutit à des états d'« insensibilité » partielle, voire quasi-totale, aux effets pharmacologiques des opiacés (DUBRAY, 2003).

La tolérance aux opiacés est croisée. Elle est caractérisée par une diminution de la durée et de l'intensité des propriétés analgésiantes, euphorisantes, sédatives (propriétés résultant de l'effet déresseur central) et par une forte élévation de la dose létale des opiacés.

Par contraste, les effets psychomoteurs sont potentialisés.

Cette tolérance peut induire la répétition des prises et surtout l'augmentation de la quantité administrée.

Elle apparaît très rapidement. Ainsi en moins de 10 jours, les morphinomanes peuvent s'administrer par voie intraveineuse jusqu'à 500 mg de morphine par jour (JAFFE, 1990).

Deux formes de tolérance aux opiacés peuvent être décrites :

- la tolérance comportementale de longue durée, indépendante des conditions environnementales ;
- la tolérance de courte durée, dépendante des conditions environnementales (DI CHIARA, 1992).

Elle se développe différemment selon le mode d'administration. L'administration par une voie permettant une libération progressive des opiacés dans la circulation sanguine (voie orale ou sous-cutanée pour lesquelles il n'y a pas d'effet "pic"), induit moins de tolérance que l'administration directe par voie intraveineuse (effet "pic" associé au "flash") (GRISEL et al., 1994).

▪ **Le sevrage** :

Au sens addictologique, ce terme désigne l'arrêt prévu ou accidentel chez une personne dépendante de sa consommation de substance psychoactive. Cet arrêt est susceptible d'induire un syndrome de manque ou de sevrage qui nécessite des soins médicalisés. Ce syndrome constitue un des signes cliniques de la pharmacodépendance.

▪ **La substitution :**

Ce terme désigne l'opération de « *mettre quelqu'un ou quelque chose à la place d'un autre* ».

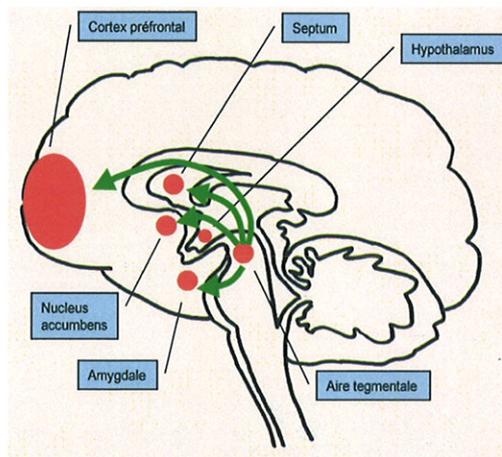
2. Neurobiologie de l'addiction aux opiacés

a. Les premières rencontres avec les opiacés

La première prise d'héroïne répond le plus souvent à une recherche de sensations, à l'obtention d'un effet euphorisant dans un but récréatif ou à l'obtention d'un effet thérapeutique (analgésie).

Le plaisir procuré par la drogue provient de son interaction avec les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale qui se projettent au niveau de l'hypothalamus, de l'amygdale, du septum, du noyau accumbens et du cortex préfrontal.

Le schéma suivant illustre ces voies dopaminergiques :



Anatomie dopaminergique cérébrale

Source : www.centres-pharmacodependance.net/grenoble (consulté le 20 mars 2008)

Les effets très puissants des opiacés s'expliquent par le fait qu'ils vont se fixer sur les récepteurs opioïdes endogènes. La stimulation de ces récepteurs influence la probabilité d'ouverture de canaux ioniques, par l'entremise de seconds messagers, ce qui permet une baisse de l'excitabilité du neurone. C'est cette baisse d'excitabilité qui est à l'origine de l'effet euphorisant des opiacés.

Cet effet euphorisant implique également un autre mécanisme faisant intervenir les interneurons inhibiteurs au GABA de l'aire tegmentale ventrale. En ce fixant sur les récepteurs *mu*, les opiacés entraînent une diminution de la quantité de GABA relâchée dans la fente synaptique. Or le GABA diminue normalement la quantité de dopamine relâchée dans le noyau *accumbens*. En inhibant un inhibiteur, les opiacés augmentent donc, en bout de ligne, la production de dopamine et la sensation de plaisir. C'est le circuit de la récompense.

b. L'installation de la dépendance

Dans les années 1950, Olds et Milner ont mis en évidence chez l'animal des comportements d'auto-stimulation du système limbique, région du cerveau impliquée dans la mémorisation, les émotions et le renforcement des comportements.

Presque toutes les substances donnant lieu à la dépendance usurpent les processus normaux assurés par le circuit de la récompense. Les opiacés modifient, par stimulation, la transmission dopaminergique dans le système mésocorticolimbique de manière indirecte (SCHÜCK, 2000). On parle alors de renforcement positif.

La prise chronique d'opiacés inhibe la production d'AMP cyclique. Cette inhibition est compensée à long terme par d'autres mécanismes de production d'AMP cyclique. Lorsque la disponibilité de la drogue vient à manquer, cette capacité accrue de production de l'AMP cyclique est dévoilée et produit l'hyperactivité neuronale et donc le sentiment de manque.

c. Le syndrome de sevrage

L'arrêt brutal de l'héroïne s'accompagne d'un état affectif négatif incluant des émotions négatives variées : dysphorie, dépression, irritabilité, anxiété.

Les structures et les neuromédiateurs impliqués dans ce syndrome de sevrage (ou syndrome aigu de manque) sont les mêmes que ceux décrits dans le renforcement positif des drogues (KOOB, 2000).

↓dopamine	Dysphorie
↓ peptides opioïdes	Douleurs, dysphorie
↓ sérotonine	Douleurs, dysphorie, dépression
↓ GABA	Anxiété, attaque de panique
↑ CRH	Stress
↑ noradrénaline	Stress
↑ glutamate	Hyperexcitabilité

Neurotransmetteurs impliqués dans les effets du manque de substances addictives

Source : KOOB, Neurobiology of addiction, 2000

3. Aspects cliniques de la dépendance aux opiacés

Le mode d'utilisation des opiacés se fait par injection, par voie nasale ou parfois orale. L'effet recherché est le "flash" : plaisir bref et intense au moment de l'injection du produit. Il est suivi d'un état de béatitude, d'euphorie, puis de somnolence accompagnée ou non de nausées, de vertiges et d'un ralentissement du rythme cardiaque (MILDT, CFES, 2000).

L'état de dépendance apparaît rapidement, en quelques jours pour la dépendance psychique, mais l'analyse clinique des modalités d'entrée dans la toxicomanie montre que 90% des sujets qui ont goûté aux effets de l'héroïne n'en reprendront plus. Les autres ont une consommation occasionnelle voire de plus en plus répétée avec un sentiment de maîtrise de l'usage pendant quelques semaines à plusieurs mois.

50 % de ces sujets entrent dans une consommation pluriquotidienne et voient leurs conditions de vie modifiées (TOUZEAU et JACQUOT, 1997).

Pour ceux qui ont une consommation d'opiacés régulière, le rapport avec la drogue va évoluer du plaisir à la galère. L'effet de l'héroïne impose une sorte de parcours obligatoire et stéréotypé qu'on pourrait appeler la « trajectoire » de l'héroïnomane (SCHERING-PLOUGH, 2000) :

▪ **Premier temps : la phase de lune de miel**

La consommation de l'héroïne procure du plaisir et fait oublier les problèmes de la vie quotidienne. Le toxicomane contrôle encore ses prises mais la tolérance apparaît. Ses pensées et ses activités commencent à se centrer de plus en plus sur le produit en délaissant le reste. Cette phase prend fin avec l'apparition des premiers signes de manque.

▪ **Deuxième temps : la gestion du manque**

A la notion de plaisir de la première phase, s'ajoute la notion de besoin pour calmer le manque. Pendant cette phase, le toxicomane recherche toujours le plaisir et gère son manque. Cette gestion passe souvent par une polytoxicomanie de gestion du manque. Le discours du toxicomane se veut rassurant (« j'arrête quand je veux »), mais la perte de contrôle est déjà bien réelle.

▪ **Troisième temps : la galère**

C'est l'expression utilisée par les toxicomanes pour décrire leur situation. Le manque est omniprésent. La perte de contrôle est totale et le plaisir a disparu. Toute leur existence tourne autour du produit. C'est à cette phase que la demande d'arrêt du toxicomane est la plus grande. Cette demande s'adresse aussi bien aux médecins, généralistes ou psychiatres, qu'aux pharmaciens avec lesquels les contacts sont plus précoces.

C. Les enjeux sanitaires actuels

Les personnes souffrant d'une dépendance aux opiacés connaissent des besoins et expriment des demandes qui appellent des réponses d'ordre sanitaire et social (ANAES, 2004). Elles sont exposées aux risques liés à la dangerosité de l'héroïne (ROQUES, 2000). Par ailleurs, l'infection par le virus de l'hépatite C reste un problème majeur dans cette population, sans oublier la menace persistante du virus du sida.

1. La dangerosité de l'héroïne

Dans le rapport Roques (1999) sur la dangerosité des drogues, l'héroïne et les opioïdes sont classés parmi les substances les plus dangereuses, avec la cocaïne et l'alcool.

Le rapport sur la dangerosité des drogues, remis au secrétariat d'Etat à la Santé en 1999 a été mené par des psychiatres et de nombreux cliniciens spécialistes de la toxicomanie. Différentes substances psychoactives licites et illicites ont été comparées à l'aide de critères précis, en particulier neurobiologiques, pharmacologiques, toxicologiques, comportementaux et sociaux (ROQUES, 1999).

a. La dépendance psychique et physique

Elle a été évaluée par la longueur des effets de rémanence et l'attrance vers le produit, ainsi que par l'évaluation approximative (très forte, forte...) des rechutes et donc la difficulté d'échappement.

L'héroïne induit une dépendance psychique très forte, comme l'alcool et le tabac (ROQUES, 1999).

L'héroïne est une substance addictive très puissante. Le risque de dépendance est majeur, survenant rapidement et après des usages courts. Plus de 80 % des sujets ayant consommé au moins six fois le produit développent une dépendance (REYNAUD et al., 1999).

Le risque de dépendance physique est également élevé pour l'héroïne, comme pour le tabac et l'alcool.

La dépendance physique se manifeste par un syndrome de sevrage lors de l'interruption brutale de l'utilisation d'opiacés ou en cas d'administration d'un antagoniste (ROQUES, 1999).

Le phénomène de tolérance se manifeste dès les premières semaines d'utilisation des opiacés, avec érosion progressive des effets analgésiques, dépresseurs respiratoires et émétiques. Le myosis et la constipation sont en revanche très peu concernés (ROQUES, 1999).

b. La dangerosité sociale

L'héroïne se trouve dans le groupe à plus forte dangerosité sociale, avec la cocaïne et l'alcool (ROQUES, 1999).

La dangerosité sociale concerne certains états comportementaux induits par le produit, notamment ceux pouvant engendrer des conduites très agressives et incontrôlées. De plus, la recherche du produit est à l'origine de vols, de crimes, de rixes.

Enfin, l'héroïne, notamment lorsqu'elle est associée à des psychotropes comme les benzodiazépines, peut provoquer une sédation qui rend difficile et dangereuse la conduite de véhicules. Le risque concerne alors l'utilisateur, mais également les sujets environnants.

c. La toxicité générale

La toxicité générale concerne la capacité à induire des pathologies diverses telles que cancer, maladies cardiovasculaires, hépatiques ou autres.

L'héroïne, dans les conditions d'utilisation de « rue » actuelles, est le produit conduisant au risque de décès le plus grand, en raison des risques liés à ses pratiques de consommation (seringues, infections multiples, overdoses...) (ROQUES, 1999).

Le tableau suivant résume les facteurs de dangerosité de différentes drogues. Il illustre bien que l'héroïne est la drogue la plus dangereuse.

Facteurs de dangerosité des drogues

	<i>Héroïne (opiacés)</i>	<i>Cocaïne</i>	<i>Alcool</i>	<i>BZD</i>	<i>Tabac</i>
<i>Suractivation Dopaminergique</i>	+++	+++	+	+/-	+
<i>Etablissement d'une hypersensibilité à la dopamine</i>	++	+++	+/-	?	?
<i>Activation du système opioïde</i>	+++	++	++	+	+/-
<i>Dépendance physique</i>	Très forte	Faible	Très forte	Moyenne	Forte
<i>Dépendance psychique</i>	Très forte	Forte mais intermittente	Très forte	Forte	Très forte
<i>Neurotoxicité</i>	Faible	Forte	Forte	0	0
<i>Toxicité générale</i>	Forte	Forte	Forte	Très faible	Très forte (cancer)
<i>Dangerosité sociale</i>	Très forte	Très forte	forte	faible	0

Source : Rapport Roques, 1999

2. Les infections virales

Historiquement, le traitement de substitution actuel s'est imposé pour lutter contre la pandémie du sida et les autres risques infectieux, notamment l'hépatite C, dans le cadre de la politique de réduction des risques (ANAES, 2004).

Aujourd'hui l'infection par le VIH a significativement baissé chez les utilisateurs de drogues injectables, mais la contamination par le virus de l'hépatite C reste un problème sanitaire important.

L'infection par le virus de l'hépatite C

L'usage de drogues, par voie intraveineuse ou en « sniff », est aujourd'hui le principal pourvoyeur de nouveaux cas d'hépatite C dans notre pays (BHE, 2003). Les héroïnomanes restent une population à haut risque de contamination par le VIH et le VHC, chez lesquels le dépistage est recommandé (ANAES, 2001).

Chez les usagers de drogues, la prévalence du VHC se maintient à un niveau bien plus élevé encore qu'en population générale. Dans l'étude la plus récente, menée en 2002, la prévalence globale du VHC chez les usagers d'héroïne par voie intraveineuse, confirmée biologiquement, était de 73 % (BHE, 2003). L'infection par le VHC augmente avec l'âge des usagers : au-delà de 40 ans, 9 usagers sur 10 sont touchés. Mais il faut noter que 44 % des moins de 30 ans sont déjà infectés.

On estime que 2 700 à 4 400 nouveaux usagers de drogues injecteurs se contaminent par le VHC chaque année en France (BHE, 2003).

Contrairement au VIH dont la prévalence a baissé de manière significative, passant de 40 % à 20 % en dix ans, la politique de réduction des risques semble sans effet sur la prévalence de l'infection par le VHC. Cette limite de la prise en charge par les traitements de substitution est désormais reconnue (ANAES, 2004).

D. Les éléments clés de la prise en charge de l'héroïnomanie

La prise en charge des héroïnomanes vise à réduire les risques et les dommages sociaux et à maintenir les patients dans un processus de soins. Il s'agit d'une prise en charge globale, médicale, sociale et psychologique, qui comprend au moins quatre volets essentiels : la relation thérapeutique, le traitement pharmacologique, la continuité des soins associés à une approche motivationnelle.

1. La relation thérapeutique

Tout usager de drogues souffre d'une pathologie de relation (GIBIER, 1999). Il convient donc, avant de prescrire quoi que ce soit, de commencer par établir un lien de qualité avec le patient.

La relation constitue, avec le traitement de substitution, un outil thérapeutique de base (GIBIER, 1999).

Une relation de qualité avec le patient est un des éléments déterminants de la réussite de la prise en charge. Elle s'appuie sur le dialogue, la négociation, la confiance et la responsabilité du patient.

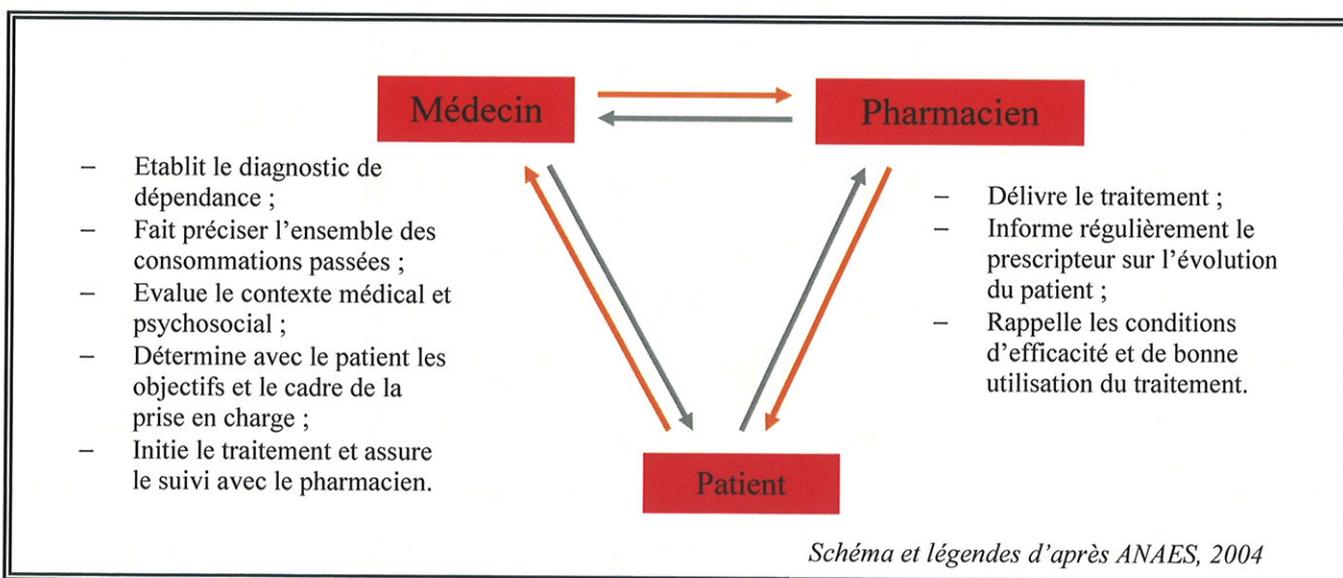
L'empathie est indispensable mais aussi le contrôle de soi et du patient. Cela n'est pas toujours facile : un usager de drogues est capable de déstabiliser le professionnel de santé (GIBIER, 1999).

Dès les premiers temps de la prise en charge, le patient a besoin d'être soutenu dans sa démarche de soin. Cela consiste tout d'abord à bien écouter le patient et à prendre le temps de lui expliquer les différents aspects du traitement.

La stabilisation et le renoncement aux mésusages, dont les pratiques d'injection, s'obtiennent de manière progressive en fonction de la motivation du patient, de l'adaptation du traitement et de la qualité de la relation clinique (COPPEL et al., 2004).

Le médecin prescripteur a l'obligation préalable d'informer la personne et doit avoir le souci de la mise en place de sa prise en charge globale, en coordonnant avec d'autres intervenants selon les besoins.

Le médecin doit travailler en lien avec le pharmacien, pour assurer un meilleur suivi du patient.



Enfin le médecin prescripteur détermine avec la personne dépendante les objectifs, le cadre de soin et le médicament de substitution (MSO) qui lui est le mieux adapté (ANAES, 2004).

2. Le traitement pharmacologique

Après plus de dix ans d'utilisation, nul ne conteste le rôle essentiel du traitement pharmacologique dans la prise en charge des héroïnomanes. Dans le cadre de la prise en charge globale, les médicaments de substitution aux opiacés ont fait la preuve de leur efficacité en termes de réduction de la morbidité, d'amélioration de la situation personnelle des patients et de réduction des risques et dommages pour la société (ANAES, 2004).

En France, deux médicaments de substitution sont utilisés : la buprénorphine haut dosage et la méthadone.

La méthadone et la buprénorphine haut dosage sont des outils pharmacologiques qui agissent en se fixant sur les récepteurs aux peptides opioïdes endogènes. La méthadone est un agoniste pur (ou complet). La buprénorphine est un agoniste partiel, ayant un moindre risque de surdose que la méthadone.

Grâce à leur durée d'action prolongée, sans effet de pic, les médicaments de substitution aux opiacés suppriment ou préviennent les symptômes de manque, ils diminuent l'appétence pour l'héroïne et n'ont pas d'effets renforçateurs.

L'originalité du dispositif français repose sur la prescription de buprénorphine haut dosage par les médecins généralistes et sa dispensation en pharmacie de ville, alors que la prescription de méthadone a été initialement réservée aux médecins des centres de soins spécialisés en toxicomanie (CSST) puis étendue à ceux des établissements de santé avec renouvellement possible de la prescription en ville (ANAES, 2004).

3. La continuité des soins

Le maintien de l'insertion des usagers dans le processus thérapeutique constitue un des aspects essentiels de la prise en charge. La prescription des médicaments de substitution s'intègre dans un projet thérapeutique au long cours (ANAES, 2004).

L'insertion dans le processus de soins dépend largement de la relation thérapeutique instaurée avec le patient lors des premières semaines de la prise en charge. Le patient a besoin d'être soutenu et accompagné dès la phase d'induction puis tout au long du traitement.

L'action coordonnée du médecin et du pharmacien joue un rôle important, afin de permettre au patient de devenir progressivement acteur de sa prise en charge, et d'atteindre les objectifs ultimes : abandon de son comportement addictif et de centrage de son existence sur les effets et la recherche délétère du produit, recouvrement de tout ou partie de sa liberté et meilleure qualité de vie (GIBIER, 1999).

Assurer la continuité des soins, c'est aussi reconnaître que le patient a besoin de temps pour changer. Il est important de respecter l'évolution des demandes du patient, et son rythme d'évolution propre (GIBIER, 1999).

En phase de stabilisation, le suivi du patient consiste en :

- une réévaluation régulière de la prise en charge, avec recherche de bonne posologie ;
- une recherche de signes de sous-dosage ou de sur-dosage du traitement de substitution ;
- une vigilance concernant d'éventuelles mauvaises utilisations ;
- un échange régulier d'informations entre les professionnels impliqués ;
- un travail en équipe ou en réseau.

4. L'approche motivationnelle

Les techniques « motivationnelles » d'intervention psychologique sont conçues pour agir sur les mêmes processus et mécanismes cérébraux que ceux « déréglés » par la prise chronique d'opiacés (WHO/OMS, 2004). Leur objectif est d'amener un patient à mettre en

œuvre et à maintenir un changement de comportement en augmentant ses motivations personnelles (DEPINOY, 2004).

Le but est d'inciter le patient sous traitement de substitution à prendre conscience des effets de son comportement addictif sur sa vie, à le faire réfléchir sur le rôle aggravant des pratiques telles que l'injection, puis de favoriser une prise de décision (DEPINOY, 2004).

En pratique, dès les premiers entretiens, le médecin s'intéresse à son patient et tente d'apprécier son degré de motivation. Il hiérarchise ensuite les priorités et fixe avec le patient des objectifs intermédiaires. Par exemple, il peut décider avec le patient de commencer par tenter de réduire une pratique d'injection avant de chercher à obtenir une monothérapie substitutive.

Tout passage d'une étape à une autre est une réussite qui doit être valorisée par le médecin afin d'encourager le patient dans son processus de changement (DEPINOY, 2004).

Les principales techniques de l'entretien motivationnel sont les suivantes :

- les questions ouvertes : elles montrent au patient que l'on s'intéresse à leur point de vue et les aident à explorer eux-mêmes leurs propres motivations ;
- l'écoute en écho désigne la reformulation, par le thérapeute, des éléments motivationnels du discours du patient ;
- on invite le patient à parler des conséquences de son addiction, de ses inquiétudes, de son intention de changer et de son degré de confiance en ses propres capacités de changer de comportement ;
- les résumés : il est utile de résumer le discours du patient, notamment les éléments motivationnels.

PARTIE II

GENERALITES CONCERNANT LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES

Les traitements de substitution aux opiacés ont fait l'objet en 2004 d'une conférence de consensus organisée par l'Agence Nationale d'Accréditation des Etablissements de Santé (aujourd'hui Haute autorité de santé).

I. Aspect historique et règlementaire de la substitution en France

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

Bien que pratiqué dans certains pays occidentaux depuis la fin des années 1960, ce type de prise en charge médicale est relativement récent en France où la politique de lutte contre la drogue, définie par la loi de 1970, n'a longtemps envisagé d'autre objectif thérapeutique que le sevrage sans recours à la substitution.

Le 31 décembre 1970, le parlement a voté une loi destinée à organiser et à codifier la prise en charge des toxicomanes.

« Toute personne usant d'une façon illicite des substances ou plantes classées comme stupéfiants est placée sous la surveillance de l'autorité sanitaire ». (article 1^{er} de la loi n°70-1320 du 31 décembre 1970 et article L. 3411-1 du Code de la Santé Publique).

Cette loi favorise, face aux sanctions pénales, des solutions thérapeutiques. En effet, les problèmes complexes posés par l'usage de drogues demandent plutôt des réponses médicales, psychologiques et sociales que des réponses répressives.

En cas d'infraction d'usage, le procureur de la république peut ne pas poursuivre, mais enjoindre au toxicomane de se placer sous surveillance médicale. C'est le dispositif de l'injonction thérapeutique ou de l'obligation de soins. Mais à l'époque, on ne parle pas encore de traitements de substitution ; la prise en charge médicale des toxicomanes consiste en un sevrage en unité de soins.

Le milieu des années 1990 est marqué par un revirement des stratégies de prise en charge sanitaire motivé par la nécessité de faire face à l'épidémie de contamination par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les usagers de drogues par voie injectable.

Ainsi, l'histoire des traitements de substitution aux opiacés (TSO) en France peut s'inscrire en trois étapes :

- la première étape, dans les années 1973-1974, a donné lieu à deux programmes expérimentaux de méthadone avec un tout petit nombre de patients à Paris ;
- à partir de 1989, la Direction Générale de la Santé (DGS) demande, dans une ambiance dominée par la question du sida chez les injecteurs de drogues, aux Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes de développer des « places de méthadone ». Mais elle n'est pas véritablement écoutée et à la fin de l'année 1993, il n'y avait qu'une cinquantaine de « places méthadone » en France ;
- de manière assez paradoxale, le changement n'est pas venu de l'intérieur du secteur spécialisé de soins aux toxicomanes, mais d'un certain nombre de médecins généralistes qui ont commencé à prescrire Temgésic® (une substance qui avait comme seule indication le traitement de la douleur) comme traitement de substitution à l'héroïne. Cette prescription par les médecins généralistes provoque deux difficultés : un afflux de patients et une difficulté à se procurer les carnets à souche auprès du Conseil de l'Ordre des médecins. C'est la raison pour laquelle des médecins se mobilisent et créent le REPSUD (Réseau des professionnels pour les soins aux usagers de drogues) et se battent pour obtenir un cadre légal pour la prescription de Temgésic® (OFDT, 2003).

Dans le reste de l'Europe, il y a un développement important des traitements de substitution aux opiacés à cause de l'épidémie de SIDA. Le produit le plus largement développé est un produit connu depuis longtemps : le chlorhydrate de méthadone. Ce qui caractérise le modèle français, c'est le rôle central que va jouer la buprénorphine.

La prise en charge doit être à la fois médicale, psychologique et sociale, c'est la raison pour laquelle il est fait une différence entre les « médicaments de substitution aux opiacés » (MSO) et les « traitements de substitution aux opiacés » (TSO).

Les MSO ne sont qu'un moyen, alors que les TSO sont une pratique.

L'idée est celle d'une alliance thérapeutique avec les patients afin d'améliorer leur santé et leur qualité de vie.

Une autorisation de mise sur le marché a donc été délivrée pour deux produits en France (OFDT, 2003) :

- la Méthadone® a eu son cadre légal en 1995 avec trois caractéristiques particulières à l'époque : une primoprescription faite exclusivement par les médecins exerçant en CSST, puis dans un deuxième temps, lorsque le patient était stabilisé, la possibilité de l'orienter vers un médecin généraliste, la prescription ne dépassant pas quatorze jours, et enfin, il fallait demander à la Direction Départementale de l'Action Sanitaire et Sociale (DDASS) une autorisation pour prescrire des doses de méthadone supérieures à 100 mg.
- d'une certaine manière, le cadre légal du Subutex®, à partir de 1996, est presque exactement l'inverse : les médecins généralistes peuvent le primoprescrire, c'est un produit qui peut être prescrit pour des durées allant jusqu'à 28 jours, quant à la dose maximale préconisée elle est de 16 mg/jour.

A cause de ces cadres réglementaires très différents, la buprénorphine haut dosage (BHD) a été d'emblée le premier traitement de substitution en France, prescrite très majoritairement par des médecins généralistes, puisque plus de 90 % de la prescription vient de ces derniers.

La large accessibilité de la BHD a entraîné le développement de mésusages comme le montre des études menées par l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) ou la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM). On peut globalement en dénombrer quatre :

- consommation en quantité très importante de BHD (très supérieure à 16 mg/jour) et souvent associée à la consommation de médicaments psychotropes ;
- l'injection de comprimés de BHD, qui peut aboutir à des conséquences graves (abcès, infections de la peau, VHC, VIH) ;
- marché noir et trafic de rue ;
- « primoconsommateurs » de BHD, c'est-à-dire des personnes n'ayant jamais consommé d'héroïne ou d'opiacés auparavant et qui commencent avec la BHD.

Malgré ces dérives, le bilan que l'on peut tirer du développement des TSO en France est globalement positif comme en attestent en particulier la diminution du nombre d'overdoses mortelles à l'héroïne et l'entrée d'un grand nombre d'usagers problématiques d'héroïne dans des filières de soins en médecine générale ou en CSST.

II. Définition d'un traitement de substitution

La substitution est une modalité de traitement neurobiologique destinée au sujet pharmacodépendant dont le principe repose sur l'administration d'une substance ayant une action pharmacologique similaire à celle du psychotrope addictif.

Ainsi, le meilleur substitut à un opiacé est indiscutablement un autre opiacé.

Le principe de la substitution est de combler un manque physique et psychologique de l'organisme à l'égard d'une substance exogène en lui fournissant un produit de remplacement sensément moins toxique et dont on se déferait plus facilement, plus doucement et très progressivement.

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

III. Les objectifs d'un traitement de substitution aux opiacés

Initialement, les objectifs des traitements de substitution aux opiacés ont été définis par la circulaire ministérielle du 31 mars 1995 selon trois axes :

- un axe thérapeutique à visée « curative », les objectifs étant « de favoriser l'insertion dans un processus thérapeutique et de faciliter le suivi médical d'éventuelles pathologies associées à la toxicomanie, d'ordre psychiatrique et/ou somatique » ;

- un axe concernant la prévention et la réduction des risques, le traitement de substitution devant « aider à la réduction de la consommation de drogues issues du marché illicites et favoriser un moindre recours à la voie injectable » ;
- et un axe social, en contribuant à «la réinsertion sociale » des usagers dépendants.

L'objectif ultime étant de permettre à chaque patient d'élaborer une vie sans dépendance y compris à l'égard des médicaments de substitution.

Aujourd'hui, le remplacement de la consommation d'opiacés illicites par un MSO a pour finalité principale de permettre aux personnes dépendantes d'abandonner leurs comportements addictifs et de se dégager du centrage de leur existence sur la recherche et les effets du produit, pour recouvrer tout ou partie de leur liberté et globalement une meilleure qualité de vie.

En pratique, les TSO permettent aux patients de soulager un état de manque douloureux, d'assurer une gestion personnelle de la dépendance, de diminuer voire cesser la consommation des opiacés illicites en s'accommodant du maintien de la pharmacodépendance de substitution, de parvenir à une abstinence complète d'opiacés, y compris de tout MSO, de parvenir finalement à la résolution complète de toute problématique de mésusage de substances psychoactives. Les trois derniers objectifs supposent le souhait du patient dépendant de se dégager de la consommation d'opiacés illicites et du cycle de renforcement, et d'être soutenu dans sa démarche (CADET-TAÏROU et al., 2004).

La demande d'un TSO est un moyen pour le patient dépendant de rencontrer un professionnel de santé et de nouer avec lui une relation de confiance. Le premier contact avec un médecin est déjà en soi la reprise d'une communication avec la société. La première consultation a pour objectif d'atténuer l'angoisse et de soulager les souffrances physiques et morales.

Le cadre légal, mis en place en 1995, repose sur l'autorisation de prescription de deux médicaments de substitution. Sa conception devait permettre :

- de faire accéder rapidement une proportion significative des personnes dépendantes à l'héroïne ou aux opiacés à une prise en charge associée à la substitution ;

- de mettre en place une solution acceptable pour les professionnels de santé des services spécialisés, des médecins et des pharmaciens en tenant compte des conditions d'exercice et des modes de prise en charge ;
- de limiter les risques de surdosage par le double cadre mis en place, méthadone sous administration contrôlée à l'initiation en centre de soins et buprénorphine prescrite en médecine générale ;
- de développer une prise en charge globale de la dépendance par les recommandations de travail en réseau ;
- d'améliorer l'accès à la prise en charge des maladies graves (notamment celles concernant les infections VIH et VHC).

IV. Les résultats attendus

Les résultats attendus se situent sur plusieurs registres :

- sur le plan personnel, le patient dépendant doit voir s'améliorer à la fois sa santé et son statut social : accès à une couverture sociale, accès au logement, amélioration de son insertion sociale et professionnelle, amélioration de sa qualité de vie et de celle de son entourage ;
- en terme de santé publique, on attend du traitement de la dépendance aux opiacés par les MSO :
 - Une diminution de la mortalité et de la morbidité liées aux usages de drogues, et notamment : une réduction de la consommation d'héroïne, une réduction du nombre d'overdoses, une amélioration de la prévention et du traitement des comorbidités infectieuses (hépatites B et C, infection par le VIH, tuberculose), une meilleure prise en charge des comorbidités psychiatriques (formes graves d'anxiété, états dépressifs, etc.) ;
 - Une amélioration de l'issue des grossesses chez la femme héroïnomanne ;
 - Une amélioration de la santé globale de la population.

- sur le plan social et économique : une diminution de la délinquance et du trafic liés aux usages de drogues, une diminution des incarcérations, une diminution du coût des prises en charge (ANAES, 2004).

V. Quels sont les facteurs de réussite de ces traitements de substitution aux opiacés ?

La réussite d'un traitement de substitution aux opiacés repose sur six critères principaux :

- un temps de traitement suffisamment long ;
- la motivation personnelle et une participation active ;
- l'accord de l'équipe de soins ;
- le soutien de la famille et de l'entourage ;
- la rupture avec le milieu de la drogue ;
- la prise en compte de la pathologie psychiatrique sous-jacente.

VI. Définition des caractéristiques pharmacologiques minimales d'un médicament pouvant être prescrit dans le traitement de la pharmacodépendance aux opiacés

Pour être qualifiés de traitement de substitution, les médicaments doivent répondre à un ensemble de critères qui dérivent d'une première définition datant de 1966 (MONTASTRUC et al., 2003). Ils doivent avoir :

- les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le produit à substituer ;
- leur durée d'action doit être longue, au minimum 24 heures, pour ne pas nécessiter plusieurs prises par jour et de façon à éviter les fluctuations d'effets et en particulier les signes et symptômes de manque ;

- ils ne doivent pas générer (ou peu) d'euphorie, ni d'effet de renforcement pour le produit lui-même et les autres drogues ;
- ils doivent s'administrer par voie orale ou sublinguale et ne pas comporter (ou peu) d'attrait particulier pour les autres voies, en particulier pour la voie intraveineuse ;
- ils doivent être compatibles avec une qualité de vie sociale satisfaisante ;
- en outre, ils doivent avoir reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication.

En France, deux médicaments ont été qualifiés de traitement de substitution, la Méthadone® et le Subutex®, ou buprénorphine haut dosage (BHD).

Deux autres types de médicaments peuvent être utilisés pour leurs propriétés pharmacodynamiques, les sulfates de morphine et les codéinés.

Le tableau suivant compare la méthadone, la buprénorphine haut dosage et les sulfates de morphine en fonction de leur satisfaction aux six critères cités ci-dessus :

<i>Critères</i>	<i>Méthadone</i>	<i>Buprénorphine</i>	<i>Sulfates de morphine</i>
<i>Propriétés pharmacodynamiques</i>	+	+	+
<i>Durée d'action</i>	+	+	-
<i>Euphorie et effet renforçateur</i>	+	+	-
<i>Voie orale/sublinguale et attrait pour d'autres voies</i>	+	-	-
<i>Compatibilité avec une qualité de vie sociale satisfaisante</i>	±	±	±
<i>AMM dans cette indication</i>	+	+	-

Tableau extrait du rapport de synthèse sur les données pharmacologiques et cliniques des sulfates de morphine

(+) satisfait aux critères

(-) ne satisfait pas aux critères

Seule la méthadone semble correspondre à l'ensemble de ces critères, la buprénorphine est jugée non conforme au critère « *d'administration par voie orale ou sublinguale et ne pas comporter d'attrait particulier pour les autres voies, en particulier intraveineuse* ». Les sulfates de morphine, eux, ne répondent qu'à deux critères sur cinq (hormis l'AMM qu'ils ne détiennent pas dans cette indication).

On distingue, dès lors, les médicaments ayant une Autorisation de Mise sur le Marché dans l'indication « traitement de substitution » (chlorhydrate de méthadone et buprénorphine haut dosage) et ceux qui sont utilisés « hors AMM » (sulfates de morphine, codéinés).

VII. Les traitements de substitution aux opiacés actuellement disponibles et leurs modalités de prescription et de dispensation

A. Les traitements de substitution aux opiacés disponibles en France et dans le monde

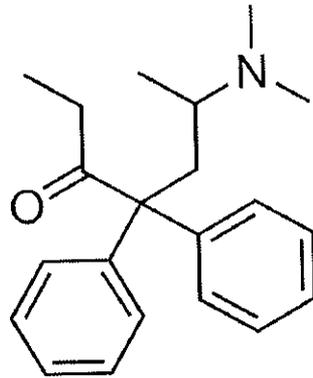
Comme nous l'avons vu précédemment, il est possible de distinguer deux grands groupes de traitements de substitution aux opiacés : les médicaments possédant l'AMM pour cette indication, et ceux pouvant être utilisés dans le traitement de la pharmacodépendance à l'héroïne mais ne possédant pas d'AMM pour cette indication (BROERS, 2006).

1. Les médicaments ayant l'AMM pour l'indication « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, psychologique et sociale »

En France, deux molécules possèdent une AMM pour cette indication : la buprénorphine haut dosage et le chlorhydrate de méthadone.

a. La méthadone

La méthadone est, dans le monde, le traitement pharmacologique de référence des opio-dépendances.



Structure chimique de la méthadone

C'est un agoniste morphinique pur, opioïde synthétique dérivé de la diphényl-propylamine, qui agit principalement sur les récepteurs mu. Elle est utilisée depuis plusieurs décennies comme traitement de substitution dans plusieurs pays.

La méthadone a une action inhibitrice sur l'envie d'héroïne et minimise les sentiments de plaisir, d'euphorie ou de sédation propres à l'héroïne.

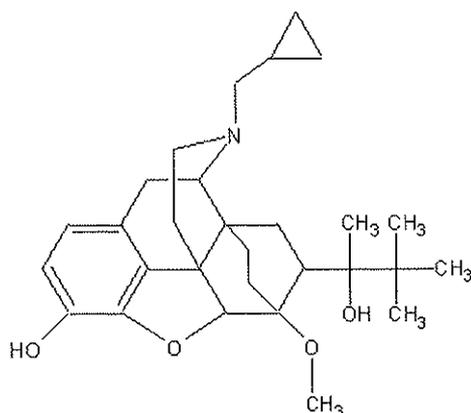
En France, le chlorhydrate de méthadone se présente sous la forme d'un sirop en récipient unidose à 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg et 60 mg.

En mars 1995, la méthadone obtient une Autorisation de Mise sur le Marché pour l'indication « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, psychologique et sociale ». Ses propriétés pharmacologiques en font un médicament de substitution efficace, puisqu'elles permettent une administration orale, une prise quotidienne unique et le maintien de niveaux plasmatiques stables après une administration répétée, sans syndrome de sevrage aux opiacés dans l'intervalle d'une dose par jour.

C'est un médicament de la classe des stupéfiants qui suit la « règle des 14 jours ». Sa prescription initiale se fait en centre spécialisé ou en établissement de santé. Un relais est ensuite possible en ville par un médecin généraliste.

b. La buprénorphine haut dosage

En France, elle est commercialisée sous le nom de spécialité Subutex®.



Structure chimique de la buprénorphine

Dérivée de la thébaïne, la buprénorphine a été synthétisée en 1973. C'est un agoniste morphinique « mu » partiel et antagoniste « kappa », utilisé dans de nombreux pays pour soulager la douleur.

Elle est disponible en France depuis 1984 comme antalgique (Temgésic®) et depuis 1996 à hautes doses comme traitement de substitution (Subutex®) sous forme de comprimés sublinguaux à 0,4 mg, 2 mg et 8 mg.

L'Autorisation de Mise sur le Marché précise son indication dans le «traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés et dans le cadre d'une stratégie thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique».

La buprénorphine administrée par voie sublinguale supprime de manière prolongée le syndrome de manque et le désir obsédant de la drogue sans reproduire les effets euphorisants et la sensation de « flash » propre à l'héroïne (effet agoniste-antagoniste de la buprénorphine). Elle diminue l'auto-administration d'héroïne tout en produisant chez les sujets dépendants une simple sensation de bien-être qui doit permettre l'acceptation du traitement.

Inscrit en Liste I, le Subutex® peut être prescrit par tout médecin, sur une ordonnance sécurisée non renouvelable, pour une période de 7, 14 ou 28 jours.

2. Les médicaments ayant récemment reçu l'AMM pour l'indication « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, psychologique et sociale »

Au cours des deux dernières années, deux nouveaux médicaments ont reçu une Autorisation de Mise sur le Marché comme traitement de substitution pour les héroïnomanes. Ces deux traitements sont actuellement en cours de commercialisation.

a. La Suboxone®

L'existence de pratiques d'injection de comprimés de Subutex® broyés et dilués et le détournement par une minorité d'usagers revendant les comprimés hors du circuit des pharmacies d'officine ont conduit les pouvoirs publics à rechercher des dispositions nouvelles pour éviter ces pratiques dangereuses.

L'objectif était donc de proposer un médicament présentant les caractéristiques d'efficacité et de tolérance de la buprénorphine seule, avec un potentiel de mésusage moindre. Il devait présenter un faible attrait pour l'usage toxicomaniaque, notamment par voie intraveineuse, afin de limiter son introduction sur le marché illicite et réduire les risques individuels et collectifs associés (FUDALA et al., 2003).

Les laboratoires Schering-Plough ont donc mis au point le premier traitement combiné de la pharmacodépendance aux opiacés : la Suboxone®. Suboxone® associe deux principes actifs : la buprénorphine (retrouvée dans Subutex®) et la naltrexone.

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes cérébraux mu et un antagoniste des récepteurs opioïdes kappa. Son action dans le traitement de substitution aux opiacés est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs mu, qui, sur une période prolongée, pourrait minimiser le besoin en drogue chez le toxicomane.

La naltrexone est un antagoniste des récepteurs mu.

La commission européenne a délivré une AMM valide dans toute l'Union Européenne pour Suboxone® le 26 septembre 2006. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a estimé que l'association entre un agoniste aux opiacés et un antagoniste était une stratégie

avérée pour la réduction du potentiel de mésusage intraveineux des traitements de substitution. Il a estimé que Suboxone® présentait des bénéfices pour le traitement des dépendances aux opiacés et a donc recommandé la délivrance d'une AMM.

Suboxone® se présente sous la forme de comprimés hexagonaux sublinguaux de couleur blanche, et existe sous deux dosages : Suboxone® 2 mg/ 0,5 mg (soit 2 mg de buprénorphine et 0,5 mg de naltrexone) et Suboxone® 8 mg/ 2 mg (soit 8 mg de buprénorphine et 2 mg de naltrexone) (RCP Suboxone®, 2007).

Le produit comprend une concentration de buprénorphine et de naloxone dans un rapport de 4 pour 1, rapport déterminé afin que le sujet utilisant le médicament par voie détournée ne présente pas d'effets indésirables trop intenses. De plus, chaque comprimé de Suboxone® contient suffisamment de naltrexone pour produire un effet antagoniste opiacé en cas de mésusage par voie intraveineuse, sans pour autant que la naltrexone n'interfère avec l'efficacité du médicament lorsque celui-ci est utilisé par voie sublinguale (Monographie Suboxone®, 2007).

■ Indication

Suboxone® est indiquée dans le traitement substitutif des pharmacodépendances 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 qui ont accepté d'être traités pour leur toxicomanie .

■ Mécanisme d'action

Par voie sublinguale, la buprénorphine seule passe dans la circulation générale et exerce son action pharmacologique, alors que la naltrexone n'est pas absorbée par cette voie. Ainsi, par voie sublinguale Suboxone® procure les effets attendus de la buprénorphine avec les mêmes résultats que ceux d'une dose équivalente de buprénorphine seule (HARRIS et al., 2000).

En revanche, en cas d'injection intraveineuse, la naltrexone va se fixer plus rapidement sur les récepteurs opiacés et empêcher l'action de la buprénorphine : le patient présenterait alors des signes de sevrage, et ceci pourrait, dans une approche aversive, le

dissuader d'utiliser ultérieurement le produit par voie détournée (LAPEYRE-MESTRE, 2007).

■ Posologie et modalités d'administration

Le traitement doit se faire sous contrôle d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la dépendance aux opiacés (EPAR, 2006).

Le médecin doit prévenir le patient que la voie sublinguale constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce médicament.

Un bilan hépatique et la recherche d'une hépatite virale sont recommandés avant de débiter le traitement. Les patients présentant une hépatite virale, sous traitement médical concomitant de médicaments potentiellement hépatotoxiques et/ou présentant une atteinte hépatique ont un risque d'atteinte majorée du foie. Une surveillance régulière de la fonction hépatique est recommandée.

La dose initiale recommandée est de un à deux comprimés de Suboxone® 2 mg/ 0,5 mg. Le comprimé doit être maintenu sous la langue jusqu'à dissolution complète, c'est-à-dire 5 à 10 minutes.

La posologie sera augmentée progressivement, par paliers de 2 à 8 mg, en fonction de l'état clinique obtenu chez chaque patient et ne doit pas dépasser la posologie maximale de 24 mg de buprénorphine par jour.

Lors de l'initiation du traitement, l'administration quotidienne est recommandée. Après obtention d'une stabilisation satisfaisante, la posologie de Suboxone® peut être réduite à une administration tous les deux jours, en doublant la posologie quotidienne habituelle du patient. Par exemple, un patient stabilisé recevant une posologie quotidienne de 8 mg peut recevoir 16 mg un jour sur deux, sans traitement les jours intermédiaires. Cependant, la posologie administrée ne doit pas dépasser 24 mg par jour (EPAR, 2006).

Chez certains patients, après obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration de Suboxone® peut être réduite à trois administrations par semaine (par exemple lundi, mercredi et vendredi). La dose du lundi et du mercredi doit être égale à deux fois la dose quotidienne du patient, et la dose du vendredi doit être égale à trois fois la dose

quotidienne du patient, sans traitement les jours intermédiaires, et sans dépasser 24 mg de buprénorphine par jour.

■ Contre-indications

Suboxone® est contre-indiquée en cas de :

- hypersensibilité à la buprénorphine ou à la naltrexone ;
- insuffisance respiratoire sévère ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- intoxication alcoolique aiguë ou *delirium tremens*.

Suboxone® ne doit pas être utilisée pendant la grossesse.

L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement avec Suboxone®.

■ Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents, liés au traitement, rapportés lors des essais cliniques avec Suboxone®, sont ceux liés au syndrome de manque (par exemple douleurs abdominales, diarrhée, douleurs musculaires, anxiété, sueurs).

Les effets indésirables les plus rencontrés sont : constipation, nausées, insomnies, céphalées et sueurs.

b. La méthadone en gélules

L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), titulaire des AMM de la méthadone sirop, a déposé le 30 septembre 2005 une demande d'AMM nationale pour une nouvelle présentation de la méthadone sous forme gélule.

En effet, en France, la méthadone est commercialisée uniquement sous forme de sirop depuis son AMM en 1995.

Le 18 septembre 2007, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a accordé une Autorisation de Mise sur le Marché à une nouvelle forme pharmaceutique de méthadone en gélules, aux dosages de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg, dans le cadre du traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés.

L'AMM a été accordée à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, l'exploitant pour ce produit étant le laboratoire Bouchara-Recordati. Cette autorisation fait suite à un processus d'évaluation approfondie sur le produit qui s'est échelonné entre la fin 2005 et le printemps 2007. Il a associé la commission d'AMM et ses groupes de travail pharmaceutiques et cliniques, ainsi que la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes et les services de l'Afssaps en charge de l'évaluation des demandes d'AMM, de l'élaboration des plans de gestion des risques et de la surveillance post-AMM.

Le développement d'une forme orale solide de méthadone répond à une demande exprimée fortement à la fois par les professionnels de santé concernés, mais aussi par les patients eux-mêmes, et aux recommandations de la conférence de consensus sur les traitements de substitution qui s'est déroulée en juin 2004. Ils souhaitaient tous une présentation plus facile d'utilisation que la forme sirop, surtout pour un tel traitement au long cours (MESSINA-GOURLLOT, 2007).

En effet, la forme sirop pose des problèmes de maniabilité, notamment en cas de transport. La forme gélule permet de rendre la méthadone plus facile d'utilisation que la forme sirop, avec une meilleure maniabilité et une meilleure acceptabilité. De plus, contrairement au sirop, la gélule a l'avantage de ne pas avoir d'excipients à effets notoires tels que l'alcool et le saccharose. En effet, la forme sirop contenant 2 à 3 grammes de saccharose par flacons pouvait déséquilibrer la glycémie de patients présentant des troubles métaboliques, notamment les diabétiques, ce qui contre-indiquait son utilisation par ces patients. L'alcool pouvait poser des problèmes de sevrage alcoolique en cas de polydépendance. En outre, le chlorhydrate de méthadone est très amer à l'état pur, et le sirop ne masque que peu cette amertume. Enfin, la mise à disposition d'un faible dosage facilitera, le cas échéant, le sevrage progressif des patients substitués.

Depuis la mise sur le marché de la forme sirop de la méthadone en 1995, le risque aigu lié à l'absorption accidentelle ou à un surdosage a été relativement maîtrisé. La mise sur le marché de la forme gélule de la méthadone nécessitait de prendre en compte des risques déjà

identifiés avec la forme sirop, notamment en raison de sa marge de sécurité étroite. Mais des risques supplémentaires, particuliers à la présentation sous forme de gélules, sont apparus. Du fait de sa plus grande maniabilité, la forme gélule de méthadone majore le risque de diffusion via des circuits parallèles, pouvant conduire à son utilisation par des sujets naïfs aux opiacés ou peu dépendants, pour lesquels le risque de décès peut être observé à une dose de l'ordre de 1 mg/kg. La méthadone présente également un risque plus élevé d'utilisation détournée par voie intraveineuse. La nécessité d'apporter un maximum de garanties en terme de maîtrise du risque au moment de la mise sur le marché de la méthadone en gélules a conduit à renforcer la conception du produit lui-même et à retenir un dispositif spécifique de prescription et de suivi.

Concernant la conception, le laboratoire Bouchara-Recordati a proposé un blister sécurisé dit « childproof », de nature à minimiser le risque d'ingestion accidentelle par un enfant. De plus, à la demande de l'Afssaps, l'AP-HP a développé une formule galénique qui assure une gélification rapide du contenu de la gélule au contact de l'eau afin de limiter le risque d'injection intraveineuse du contenu de la gélule. La gélule de méthadone mise au point contient alors un agent de viscosité, la carboxyméthylcellulose, qui, au contact de l'eau, prend en masse, ce qui rend l'injection quasi-impossible.

Concernant la prescription, conformément aux avis concordant de la commission d'AMM et de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, il a été décidé de limiter l'indication de la méthadone en gélules au « traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, en relais de la forme sirop chez les patients traités avec la forme sirop depuis au moins un an, et stabilisés notamment sur le plan médical et des conduites addictives ». De plus, il est prévu que la prescription initiale de la forme gélule, en relais de la forme sirop, et son renouvellement tous les six mois nécessiteront l'intervention de médecins exerçant dans des Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes (CSST) ou de médecins exerçant dans des centres hospitaliers spécialisés. Dans l'intervalle, le médecin traitant effectuant le suivi régulier du patient pourra renouveler la prescription tous les 14 jours.

Ce dispositif particulier a été conçu pour assurer, au moins dans une première phase de mise à disposition de la forme gélule de méthadone, une prescription aussi maîtrisée que possible et favoriser un dialogue entre médecins de structures spécialisées et médecins traitants.

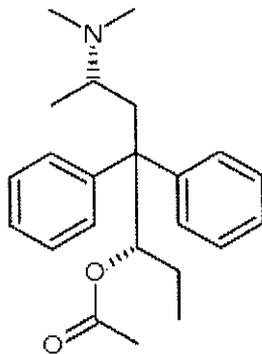
En troisième lieu, concernant le suivi, le laboratoire Bouchara-Recordati a élaboré à la demande de l'Afssaps un plan de gestion des risques comportant deux volets. Ce plan comprend des mesures de « minimisation des risques », validées par l'Afssaps, avec à la fois les éléments relatifs à la conception du produit (blister sécurisé, agent gélifiant, limitation du dosage maximum à 40 mg) et un plan de communication à destination des professionnels de santé et des patients concernés. Il comporte également un « plan de surveillance ». Le laboratoire Bouchara-Recordati s'est engagé à mettre en place un dispositif renforcé de pharmacovigilance. Cela débouchera sur la production de bilans mensuels, quantitatifs et qualitatifs sur la diffusion et l'utilisation de la méthadone en gélules. De son côté, l'Afssaps exercera une surveillance intensive et tout particulièrement dans la première année de commercialisation en s'appuyant sur les centres de pharmacovigilance, de pharmacodépendance et de toxicodépendance. Une enquête nationale officielle de pharmacovigilance et de pharmacodépendance sera réalisée par les centres de Marseille.

Actuellement, la forme gélule de la méthadone n'est disponible qu'en Belgique, uniquement par le biais de préparations magistrales.

3. Le LAAM : lévo-alpha-acétylméthadol

Au début des années 2000, un autre médicament, le LAAM, était à l'étude en France, pour le traitement substitutif des dépendances aux opiacés.

Le LAAM obtient alors une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).



Structure chimique du lévo-alpha-acétylméthadol

Le LAAM est un agoniste morphinique de synthèse, agoniste des récepteurs opioïdes mu. Comme tous les agonistes des opiacés, il présente des effets analgésiques et sédatifs. Ses propriétés sont analogues à celles de la morphine. Son avantage majeur est sa longue demi-vie, de plus de 48 heures, ce qui permet des intervalles plus longs entre les prises. Ainsi ses effets se manifestent lentement, durent trois fois plus longtemps que ceux de la méthadone (72 heures pour le LAAM contre 24 heures pour la méthadone) et présentent un profil pharmacodynamique plus constant (JONES et al., 1998).

Néanmoins, le processus de mise sur le marché en France fut interrompu par le constat d'un effet indésirable majeur grave : le LAAM est en effet pourvoyeur de torsades de pointes. En 2001, l'agence européenne du médicament (EMEA) a également recommandé à tous les pays européens d'arrêter la commercialisation de ce produit en raison de la survenue de troubles du rythme cardiaque.

Le LAAM a été autorisé par la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis en 1993 pour des traitements de maintenance de longue durée. Il était commercialisé sous le nom de spécialité Orlaam®.

Comme nous l'avons vu précédemment, Orlaam® est un agoniste opiacé synthétique. Chimiquement, c'est le lévo-alpha-6-diméthylamino-4,4-diphényl-3-heptyl acétate hydrochloride. $C_{23}H_{31}NO_2 \cdot HCl$

Orlaam® se présente sous la forme d'une solution aqueuse diluée, pour administration orale. 1 ml d'Orlaam® correspond à 10 mg de LAAM (JONES et al., 1998).

Orlaam® est indiqué dans le traitement de substitution de la dépendance aux opiacés. Il doit être réservé au traitement de patients dépendants aux opiacés en cas d'échec ou d'intolérances aux traitements de première intention (BHD, méthadone).

Orlaam® inhibe l'envie de drogue et bloque les effets euphorisants générés par des doses usuelles d'héroïne.

Du fait de sa longue demi-vie, Orlaam® est administré trois fois par semaine.

La posologie d'Orlaam® est augmentée progressivement par paliers. La dose initiale est de 20 à 40 mg. La posologie est ajustée par paliers de 5 à 10 mg jusqu'à l'obtention du steady-state. La plupart des patients sont stabilisés pour des doses d'Orlaam® de l'ordre de 60 à 90 mg, trois fois par semaine (JONES et al., 1998).

En raison de son potentiel à entraîner des allongements de l'intervalle QT et des arythmies graves, le patient devra subir un électrocardiogramme avant toute administration d'Orlaam®

afin de vérifier qu'il n'existe pas d'accroissement de cet intervalle QT. Si cet intervalle QT est initialement allongé, Orlaam® ne doit pas être administré.

De nombreux tests cliniques et études scientifiques publiés aux Etats-Unis montrent que le LAAM donne des résultats comparables à ceux de la méthadone en ce qui concerne la baisse de la consommation de drogues illicites et le taux de maintien (durée de participation du patient au traitement). Le *New england journal of Medicine* publiait en novembre 2000 une étude comparative sur l'efficacité de la méthadone, de la buprénorphine haut dosage et du LAAM dans le traitement de la dépendance aux opiacés. Cette étude, qui a duré 17 semaines, portait sur 220 patients. Le panel a été divisé en quatre groupes de 55 personnes chacun : un groupe recevant du LAAM, un groupe recevant du Subutex®, un autre de la méthadone à haute dose et enfin un groupe recevant de la méthadone à faible dose (JOHNSON et al., 2000).

Les résultats ont montré :

- d'une part que le taux de maintien (c'est-à-dire le temps durant lequel le patient a pris son traitement) est significativement plus long pour les patients sous LAAM, BHD ou méthadone haute dose, que pour ceux ayant reçu de faibles doses de méthadone ;
- d'autre part que le pourcentage de patients présentant des analyses urinaires négatives pour les opiacés était de 36 % pour le groupe traité par le LAAM, 26 % pour celui traité par BHD et 28 % pour le groupe de patients ayant reçu la méthadone à haute dose.

Ces études ont donc montré l'intérêt que présente le LAAM dans le traitement de substitution des addictions à l'héroïne. Sa longue demi-vie, permettant une administration toutes les 72 heures, en faisait un traitement de substitution innovant et intéressant par rapport aux deux médicaments sur le marché. Néanmoins, le risque d'arythmies graves engendrées par Orlaam® ont conduit à son retrait du marché français, européen, puis américain en 2003 .

4. Les médicaments utilisés comme traitement de substitution des dépendances aux opiacés, mais ne possédant pas l'AMM pour cette indication

a. Les sulfates de morphine

Les sulfates de morphine sont des analgésiques opioïdes, principalement administrés dans le traitement de la douleur intense et/ou rebelle, notamment les algies néoplasiques.

Le Moscontin® (comprimés enrobés à libération prolongée dosés à 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg et 200 mg) et le Skénan® (gélules à libération prolongée dosées à 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg et 200 mg) sont également prescrits, depuis la fin des années 1980, comme traitement de substitution, bien qu'ils n'aient jamais obtenu l'AMM pour cette indication (WEBER, 2002).

Ils présentent l'intérêt d'avoir des effets à libération prolongée, ce qui permet une prise toutes les douze heures et le maintien d'un effet constant. Néanmoins, le risque d'overdose mortelle par mésusage de ces produits est très élevé. C'est pourquoi leur prescription à des fins de substitution est interdite en France depuis juin 1996, sauf à titre exceptionnel.

Lors de l'interdiction, les réactions des milieux médicaux engagés dans la substitution, qui constatent des bénéfices cliniques à ces médicaments, finissent par aboutir à la possibilité de dérogation à l'interdiction d'usage des sulfates de morphine en substitution à l'héroïne, à condition d'en faire la demande au médecin conseil de la sécurité sociale.

Ils sont donc autorisés, en concertation avec le médecin conseil de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie, en cas d'échec des deux autres traitements utilisés en première intention (méthadone et buprénorphine haut dosage) ou pour certaines grossesses (WEBER, 2002).

Ce sont des stupéfiants qui peuvent être prescrits par tout médecin, sur une ordonnance sécurisée non renouvelable, pour 7, 14 ou 28 jours, avec la mention « en concertation avec le médecin conseil ».

La synthèse des connaissances scientifiques réalisée par le groupe de travail présidé par le Professeur J-L Montastruc conclut en 2001 que les sulfates de morphine ne répondent

pas aux critères modernes d'un médicament de substitution et qu'il n'existe pas d'arguments valables pour élaborer un dossier d'AMM acceptable et recevable par l'Afssaps.

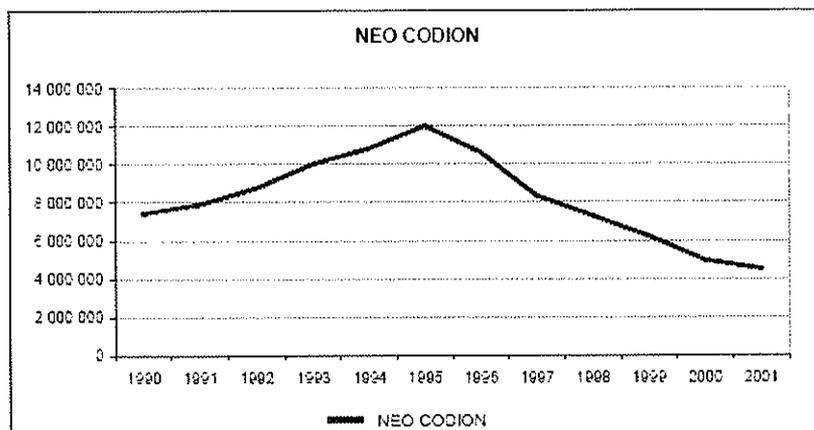
b. Les dérivés codéinés

Le Néocodion®, le Dicodin® et les autres codéinés comprennent dans leur composition un alcaloïde de l'opium, la codéine. Ils se présentent sous forme de comprimés, de gouttes et de sirop antitussifs. Longtemps utilisés pour réduire l'effet de manque, ces médicaments, sous ces formes et en autosubstitution sauvage, ne remplissaient pas les caractéristiques de sécurité et de biodisponibilité des molécules de substitution actuelles (BROERS, 2006).

Le Néocodion® est le produit codéiné le plus connu et le plus utilisé. Indiqué officiellement pour le traitement de la toux, il constitue depuis longtemps, du fait de son accessibilité sans ordonnance en pharmacie, un dépannage d'urgence pour les usagers d'héroïne. Son faible dosage et sa courte durée d'action imposent d'en absorber des quantités importantes pour atténuer les effets de manque.

Les ventes de Néocodion® ont diminué depuis la mise sur le marché de la buprénorphine haut dosage et de la méthadone (WEBER, 2002).

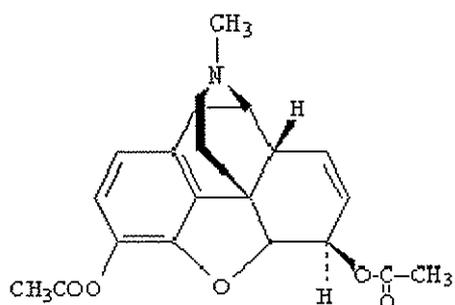
Le graphe ci-dessous présente le nombre de ventes annuelles de Néocodion® depuis le début des années 1990. A partir de 1996, date de la mise sur le marché de la Méthadone® puis du Subutex®, on observe une baisse significative des ventes de Néocodion®.



Source : LOWENSTEIN et SANCHEZ, 2003

5. La diacétylmorphine

La diacétylmorphine ou héroïne est un opiacé de synthèse, agoniste des récepteurs mu et kappa.



structure chimique de la diacétylmorphine

La diacétylmorphine fait partie de la pharmacopée anglaise depuis longtemps pour l'indication « antalgie et dépendance aux opiacés », mais a été peu utilisée et encore moins évaluée pour cette dernière indication.

En 1898, un chimiste allemand, Heinrich Dreser, préconise d'employer l'héroïne synthétisée pour soigner la toux et les douleurs des personnes atteintes de tuberculose. L'héroïne est alors considérée comme susceptible de se substituer à la morphine. Rapidement une utilisation abusive se généralise. Aux Etats-Unis, on estimait à près de 500 000 le nombre de personnes dépendantes à l'héroïne à la veille de la première guerre mondiale. En 1923, l'utilisation non médicale de l'héroïne est prohibée aux Etats-Unis ; elle y sera totalement interdite en 1956 et en 1963 en France. Certains pays continuent à l'utiliser dans la pratique médicale. Sa prescription est prohibée en France.

Les médicaments de substitution disponibles ne permettent pas toujours d'attirer ou de retenir en traitement toutes les personnes qui en auraient besoin. Par ailleurs certaines personnes sont retenues en traitement mais ne parviennent pas à cesser leur consommation d'opioïdes de rue, et ce malgré des dosages adaptés. Ces personnes s'exposent donc à de nombreux risques, notamment ceux liés aux pratiques d'injection. Il est donc nécessaire de leur offrir une option thérapeutique adaptée à leur situation (WEBER, 2002).

Des traitements de substitution à base d'héroïne sont expérimentés dans certains pays, notamment en Suisse, aux Pays-Bas et en Espagne auprès des héroïnomanes en échec avec toutes les thérapeutiques disponibles. L'héroïne est alors prise en injection ou fumée, sous supervision directe dans des centres spécialisés (BROERS, 2006).

Depuis plus de dix ans, la Suisse a expérimenté, évalué et intégré cette option thérapeutique à l'offre de service faite aux personnes dépendantes aux opiacés, et plus de 1000 personnes bénéficient actuellement d'un traitement avec héroïne injectable, prescrite sous contrôle médical. Depuis d'autres pays ont expérimenté et évalué ce type de traitement, à savoir les Pays-Bas, l'Allemagne, l'Espagne et le Canada. Les résultats mettent en évidence le fait que les patients non retenus par les traitements de substitution classiques sont mieux retenus en traitement dans le cadre d'un traitement avec héroïne. Par ailleurs, en terme d'efficacité, ces programmes offrent généralement des résultats relativement comparables à ceux obtenus avec la méthadone (BROERS, 2006).

En Suisse, l'héroïne se présente sous la forme de flacons à 10 grammes de Diacétylmorphine Hydrochlorique Monohydratée (DAM) injectable par voie intraveineuse, sous le nom de spécialité Diaphin®. Contrairement à ses métabolites actifs, 6-ortho-monoacétylmorphine (6-MAM) et morphine, la DAM ne se fixe guère aux récepteurs localisés dans le système nerveux central. Elle peut donc être qualifiée de prodrogue. Les effets au niveau du système nerveux central sont principalement dus à la liaison aux récepteurs opiacés mu.

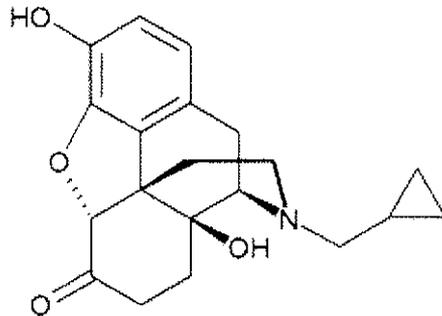
Pour participer au traitement de substitution à l'héroïne, le ou la patient(e) doit répondre aux critères suivants : âge minimal de 18 ans, gravement dépendant de l'héroïne depuis au moins deux ans, au moins deux tentatives de traitement par une autre méthode reconnue en ambulatoire ou stationnaire qui se sont soldées par une interruption ou un échec, dommages de santé et/ou sur le plan psychosocial, signature d'un accord thérapeutique. Diaphin® n'est distribué que dans des centres spécialisés et sous surveillance.

Les résultats cliniques et socio-économiques obtenus avec l'héroïne sont les suivants :

- une amélioration et une stabilisation de la santé physique ;
- une diminution des états dépressifs et des angoisses ;
- une réduction de la consommation illicite d'opiacés ;
- une amélioration de la situation sociale et professionnelle ;
- une réduction des contacts avec le milieu illégal de la drogue ;
- une baisse des condamnations.

6. Un traitement de soutien

Après la cure de sevrage, le chlorhydrate de naltrexone peut être utilisé afin d'éviter les rechutes.



Structure chimique de la naltrexone

Le chlorhydrate de naltrexone, commercialisé en France sous le nom de spécialité Nalorex®, est un antagoniste pur non spécifique des récepteurs opioïdes centraux.

Les antagonistes purs aux opiacés sont des substances qui, administrées isolément, sont dépourvues de tout effet agoniste, leur activité intrinsèque est nulle. Ils exercent à l'égard des agonistes purs un effet antagoniste compétitif (RIFF, 1997).

En effet, leur administration prévient ou abolit toutes les actions des agonistes : analgésie, euphorie, dépression respiratoire, prurit, constipation, myosis...

Nalorex® présente une longue durée d'action. Un comprimé à 50 mg suffit pour bloquer pendant 24 heures les effets d'une injection de 25 mg d'héroïne (GUIRIMAND, 1997).

Nalorex® est indiqué comme traitement de soutien dans le cadre de la toxicomanie aux opiacés, après la cure de sevrage comme traitement de consolidation ou dans la prévention tertiaire afin d'éviter les rechutes.

Chez le patient sevré, l'administration débutera sept jours après l'arrêt de l'héroïne ou de la morphine ou dix jours après l'arrêt du traitement de substitution.

On administre 25 mg de Nalorex® (un demi comprimé). Au bout d'une heure, si le patient ne présente aucun signe clinique, on administre les 25 mg restant ; le traitement d'accompagnement peut alors débuter.

Si au bout d'une heure le patient présente un syndrome de manque, cela signifie qu'il a récemment consommé un opiacé. Il faut alors attendre le sevrage complet avant de débiter ce traitement de soutien.

La dose d'entretien de naltrexone est de 50 mg par jour (un comprimé). Il est également possible d'espacer les prises tous les deux jours : 100 mg un jour sur deux. L'administration trihebdomadaire peut être envisagée, soit par exemple 100 mg le lundi, 100 mg le mercredi et 150 mg le vendredi.

Nalorex® est donc un renforcement pour les patients qui retournent sur leur lieu de vie, leur quartier, leur environnement lié à la drogue. C'est une aide pharmacologique efficace pour résister aux tentations de consommer à nouveau de la drogue.

B. Prescription de la méthadone et de la buprénorphine haut dosage en France

Comme nous l'avons vu précédemment, la méthadone et la buprénorphine sont les deux principaux médicaments utilisés en France dans le traitement de la dépendance à l'héroïne.

Ces deux médicaments présentent des conditions particulières de prescription.

La Méthadone® (stupéfiant) et le Subutex® (liste I) doivent être prescrits sur une ordonnance dite « sécurisée », nominative.

L'utilisation d'ordonnances sécurisées ou protégées permet de limiter les falsifications et les contrefaçons.

Les caractéristiques des ordonnances sécurisées sont fondées sur des référentiels techniques et organisationnels élaborés par l'Agence Française de Normalisation (AFNOR).

Elles sont réalisées sur du papier filigrané blanc naturel (sans azurant optique). Elles comportent plusieurs éléments de protection : une identification du prescripteur pré imprimée en bleu, d'une teinte et d'une intensité donnée, une numérotation permettant l'identification du lot d'ordonnances, un carré pré imprimé en micro-lettres dans lequel le prescripteur indique le nombre de spécialités prescrites.

Cette ordonnance sécurisée doit comporter certaines informations obligatoires : le nom, la qualité, l'adresse, le numéro ADELI et le numéro de téléphone du prescripteur.

Dans les 72 heures suivant la prescription, le patient se présente au pharmacien muni de l'ordonnance sécurisée nominative sur laquelle doit figurer :

- le nom, le prénom, l'âge et le sexe du patient ;
- le nom de la ou les spécialité(s), son dosage et la posologie, inscrits en toutes lettres ;
- le nom et l'adresse du pharmacien délivrant.

Le prescripteur doit apposer sa signature immédiatement sous la dernière ligne de la prescription ou rendre inutilisable l'espace laissé libre entre cette dernière ligne et sa signature.

Le pharmacien doit rendre l'original de l'ordonnance sécurisée au patient et garder une copie pendant trois ans.

En ce qui concerne la Méthadone® : la durée maximale de prescription est limitée à 14 jours, non renouvelable. La délivrance est fractionnée par période de 7 jours, sauf si la mention « délivrance en une seule fois » est apposée par le prescripteur.

Pour le Subutex®, la prescription est limitée à 28 jours, non renouvelable. La délivrance est fractionnée par période de 7 jours, sauf si le médecin stipule par écrit une délivrance de 28 jours possible.

VIII. Les résultats obtenus avec les traitements de substitution aux opiacés

La politique de réduction des risques en toxicomanie est une politique de santé publique dont l'objectif est de réduire les dommages sanitaires et sociaux associés à la consommation problématique de drogues. Elle recouvre les programmes de ventes libres de kits d'injection et les traitements de substitution.

En France, la politique de réduction des risques a constitué une réponse à l'urgence sanitaire que représentait l'épidémie de sida chez les usagers de drogues par voie intraveineuse.

Quelques années après les débuts de cette politique globale de réduction des risques et d'une phase d'ouverture sans précédent à la substitution, le paysage de la toxicomanie en France a profondément changé.

Des résultats très importants sont à porter à l'actif de cette première étape : forte baisse du nombre des overdoses mortelles, accès aux soins d'un grand nombre de personnes, diminution de l'autosubstitution, baisse de la consommation d'héroïne. En tout état de cause, l'impact des mesures de réduction des risques semble être très positif.

Néanmoins, des éléments moins positifs accompagnent ces bons résultats : un nombre préoccupant de mésusages de la buprénorphine haut dosage entraînant des accidents et des complications, un déséquilibre dommageable des conditions d'accès et de suivi entre la buprénorphine haut dosage et la méthadone, des disparités régionales, des usages problématiques plus fréquents de substances non opiacées (cocaïne entre autres) et d'association avec l'alcool.

A. Un impact clairement positif

Les bilans réalisés démontrent l'impact positif des traitements de substitution sur la santé et sur l'intégration sociale des consommateurs d'opiacés à travers une série d'observations (OFDT, 2003). De fait, il a pu être constaté chez les patients recevant un traitement de substitution dans le cadre d'un protocole :

1. Une rétention en traitement

Le taux de rétention en traitement correspond à la proportion de patients toujours en traitement à un moment donné.

Comme les bénéfices escomptés sont fonction du maintien des patients en traitement, il est considéré comme un indicateur indirect d'efficacité.

Le pourcentage de personnes encore traitées après un an varie ainsi de 25 à 80 % selon les programmes de traitement. Les différentes études *versus* placebo montrent qu'avec ces traitements le temps de rétention en traitement est considérablement augmenté.

2. Une baisse de la consommation d'héroïne

C'est souvent le résultat le plus significatif. Pour certains, cela signe que le but du traitement est atteint. Pour d'autres, c'est le témoin d'une étape décisive, l'arrêt de la toxicomanie et de son retentissement physique, psychologique et social, la première marche vers l'abstinence.

Une baisse de la consommation d'héroïne est observée dans toutes les études.

Si la baisse de la consommation d'héroïne est sensible dès l'instauration du traitement, l'abstinence complète n'est pratiquement jamais obtenue dans les premiers mois du traitement. Au fil du temps, l'usage d'héroïne tend à devenir occasionnel et contrôlé.

Une enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) est réalisée une fois par an, elle concerne les sujets fréquentant les centres spécialisés. Son objectif principal est de surveiller l'évolution de la consommation des substances psychoactives des sujets présentant une pharmacodépendance, et d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des médicaments. Elle permet d'évaluer les consommations des patients bénéficiant d'un traitement de substitution dans le cadre d'un protocole thérapeutique, mais aussi celles des sujets qui en consomment hors d'un protocole.

D'après cette enquête OPPIDUM, concernant les substances illicites, on note pour environ 10% des sujets une persistance de consommation d'héroïne malgré les traitements. Ce phénomène s'observe de manière similaire pour les groupes recevant de la méthadone ou de la BHD, respectivement 9 % et 10 % en consomment. Ces consommations se modulent cependant en fonction de la fréquence des prises. Ainsi, on remarque, chez les sujets recevant de la BHD, qu'un tiers de ceux qui consomment de l'héroïne le fait de manière quotidienne,

alors qu'ils ne sont qu'un sur cinq parmi ceux qui en consomment tout en recevant de la méthadone (RAMIREZ-JONVILLE, 2006).

3. Une baisse de la pratique d'injection

Un autre effet attendu des traitements de substitution était l'arrêt de la pratique d'injection.

Corrélativement à la baisse de la consommation d'héroïne, la pratique de l'injection diminue. La fréquence de la pratique récente de l'injection (dans le mois qui s'est écoulé) est passée de 60,3 % en 1993 à 11,3 % en 2002 (RAMIREZ-JONVILLE, 2006).

Sur ce point, l'enquête OPPIDUM réalisée en 1998 montre une persistance de cette pratique chez des sujets bénéficiant d'un traitement de substitution dans le cadre d'un protocole. Cette pratique est cependant relativement moins répandue au regard des 40 % des patients qui sont usagers de BHD hors protocole. En 2001, on observe une tendance à la baisse de la pratique d'injection, y compris chez les sujets qui consomment la BHD hors d'un protocole thérapeutique. La pratique de l'injection chez les patients bénéficiant d'un traitement par buprénorphine dans le cadre d'un protocole thérapeutique est 2,12 fois moindre que chez les sujets consommant ce médicament hors d'un protocole. Il n'en reste pas moins qu'ils sont 2,23 fois plus nombreux à poursuivre une pratique d'injection que ceux qui reçoivent de la méthadone dans le cadre d'un protocole. (*voir le tableau ci-dessous*)

<i>Mode de consommation</i>	<i>Patients sous protocole méthadone</i>	<i>Patients sous protocole BHD</i>	<i>Patients « BHD hors protocole »</i>
<i>Usage de drogues par voie IV (1998)</i>	15 %	21 %	40 %
<i>Usage de drogues par voie IV (2001)</i>	7 %	15 %	27 %

Source : OPPIDUM enquêtes 1998 et 2001

4. Des effets sur la morbidité associée

a. Amélioration de l'état de santé physique

Les traitements de substitution impliquent habituellement un accès aux soins et un suivi médical régulier susceptible d'améliorer l'état de santé des patients traités.

La morbidité physique de la toxicomanie est liée aux complications infectieuses locales et générales des injections, à la malnutrition, à la négligence de l'état de santé.

La moyenne des consultations a augmenté. On constate aussi une réduction des hospitalisations, avec une diminution des victimes d'abcès ou de surdoses et une baisse du nombre de tentatives de suicide (WEBER, 2002).

b. Accès aux traitements antirétroviraux

Différentes études montrent que l'accès aux traitements antirétroviraux et notamment aux trithérapies est facilité par les traitements de substitution, y compris parmi ceux ayant déjà recours au système de soins. Ainsi, parmi les usagers de drogues suivis pour une infection à VIH et à situations comparables, ceux qui reçoivent un traitement de substitution sont plus nombreux à bénéficier des traitements anti-VIH que ceux qui n'en reçoivent pas. Une des explications de cet impact des traitements de substitution sur l'accès aux traitements anti-VIH relève de l'amélioration des comportements de soins des patients substitués. Les médecins jugent en effet que les patients substitués sont plus observants au suivi médical et aux traitements que ceux qui continuent l'usage de drogues et qui ne sont pas substitués (WEBER, 2002).

5. Prévalence des maladies infectieuses

Sur le plan sanitaire, il reste difficile d'apprécier l'effet propre de la diffusion des traitements de substitution sur la dynamique épidémiologique des infections virales. D'une part depuis la fin des années 1980 la politique de réduction des risques a promu un ensemble de mesures dans ce sens, en améliorant l'accès aux seringues, en développant les campagnes d'information et en soutenant les actions de prévention. D'autre part, comme le confirme l'enquête OPPIDUM, on observe des changements dans les modes de consommation de l'héroïne, la voie intraveineuse cédant le pas à une consommation par voie nasale.

a. Impact sur l'infection par le VIH

L'épidémie VIH a été à l'origine d'un regain d'intérêt pour les traitements de substitution partout dans le monde.

La baisse des injections d'héroïne est susceptible de diminuer le risque de transmission du virus du sida. Ce bénéfice est néanmoins indissociable des autres mesures de réduction des risques.

Pour l'Institut de Veille Sanitaire, « devant la convergence des données et des informations dont on dispose concernant la modification des comportements à risques des usagers dans le sens d'une moindre exposition au VIH, on peut raisonnablement avancer que le nombre des nouvelles contaminations a diminué chez les usagers de drogues en France entre 1988 et 1998 ». Bien qu'il soit difficile d'expliquer à quoi tient cette diminution, la prévention des risques infectieux liés à l'usage de drogues en général et l'accès élargi au matériel d'injection stérile en particulier, semblent jouer un rôle dans la réduction de contamination par le VIH chez les usagers de drogues par voie intraveineuse.

b. Impact sur l'infection par le virus de l'hépatite C

Le VHC n'a fait l'objet d'un recueil national systématique chez les usagers de drogues qu'au milieu des années 1990. Sur une base déclarative, la prévalence du VHC semble avoir légèrement augmenté depuis 1994 pour se stabiliser aux alentours de 60 % à partir de 1996, traduisant sans doute plus une amélioration de la connaissance du statut sérologique qu'une véritable augmentation. Dans une étude menée à Toulouse, P.-Y. Bello montre que la prévalence déclarée du VHC sous-estime la réalité biologique de l'infection (1/3 des personnes se déclarant séronégatives au VHC se sont révélées positives au test salivaire).

Tous les travaux épidémiologiques montrent la relation entre la probabilité d'être infecté par le VHC et la durée de la toxicomanie, la pratique de l'injection, la fréquence des injections, le partage de matériel souillé, la consommation de cocaïne, l'infection par les virus du sida ou de l'hépatite B.

L'incidence a diminué avec les mesures de réduction des risques mais la séroprévalence est telle que seule une prévention primaire vis-à-vis de la pratique de l'injection semble pouvoir

être efficace. En effet, le VHC est souvent le premier virus contracté par les nouveaux toxicomanes.

6. Décès par overdose

En contenant les problèmes du manque, l'accès aux traitements de substitution s'est accompagné d'une baisse du nombre de décès par surdoses.

Le nombre de décès par surdoses constatés par les services de police et attribués à l'héroïne a chuté de 84 % entre 1995 et 2001. Cela explique l'essentiel de la baisse générale observée pour ce type de décès : moins 77 % de surdoses tous produits confondus. Les décès liés aux médicaments ont été divisés par près de deux sur la même période. Si l'héroïne est le produit le plus fréquemment en cause, sa part diminue pour s'établir à 58 % en 2001 alors qu'elle était de 83,4 % en 1995. Sur les 107 décès par surdoses constatés par les services de police en 2001, 62 sont attribués à l'héroïne. (voir le tableau ci-dessous)

Évolution des décès par surdoses liées à l'héroïne de 1995 à 2001

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Evolution 1995- 2001
Surdoses	N	N	N	N	N	N	N	%
(1) liées à l'héroïne	388	336	164	92	69	71	62	- 84 %
(2) tous produits confondus	465	393	228	143	118	119	107	- 77 %
Part de (1) dans (2)	83,4 %	85,5 %	71,9 %	64,3 %	58,5 %	58,8 %	58 %	- 25 %

Source : FNAILS, OCRTIS

7. L'amélioration du pronostic des grossesses chez les femmes toxicomanes

Les grossesses des femmes héroïnomanes sont à risque élevé de complications materno-fœtales. Les traitements de substitution aux opiacés permettent de meilleurs soins prénataux, une diminution de la prématurité et des complications obstétricales, un poids de naissance supérieur (WEBER, 2002).

8. L'amélioration des conditions sociales

Un des objectifs fixés aux traitements de substitution était de contribuer à l'insertion sociale des usagers dépendants.

Ces traitements offrent la possibilité d'une certaine stabilité, en évitant la succession des phases d'intoxication et de manque, génératrices de troubles du comportement entraînant des difficultés professionnelles et personnelles.

Ils permettent d'élaborer des projets à plus long terme et de renouer des relations sociales normales, notamment avec la famille.

La première étude publiée en France a été réalisée avant l'AMM de la BHD. Les patients étaient traités par Moscontin®, Temgésic® ou Skénan®. Elle montrait qu'après six mois de traitement on observait une amélioration des conditions de logement devenues moins instables, une augmentation de l'affiliation à la Sécurité sociale et de l'accès aux allocations sociales. Concernant leurs relations sociales, 60 % des sujets considéraient avoir de meilleures relations avec leur entourage proche (famille et amis) depuis l'instauration du traitement (RAMIREZ-JONVILLE, 2006).

Deux indicateurs sont habituellement retenus pour mesurer les effets sociaux : l'emploi et la criminalité liée à la toxicomanie.

En ce qui concerne la situation professionnelle, l'effet des traitements de substitution est assez modeste. On note néanmoins une faible augmentation des patients anciens héroïnomanes ayant retrouvé une activité professionnelle.

9. Evaluation des infractions à la législation des stupéfiants

Les patients traités commettent moins de délits et sont moins souvent incarcérés qu'avant le début du traitement, ou que les patients non traités.

Alors que l'ensemble des interpellations pour usage ou usage-revente de stupéfiants ont progressé de plus de 50 % entre 1995 et 2000, que celles concernant la cocaïne et le crack ont plus que doublé, les interpellations liées à l'héroïne ont, en revanche, été divisées par trois sur cette période et occupent une part de moins en moins importante dans l'ensemble des interpellations d'usagers ou d'usagers-revendeurs de stupéfiants. L'héroïne était incriminée dans près d'une interpellation sur trois jusqu'en 1995, elles en représentent moins d'une sur dix à partir de 1998 (RAMIREZ-JONVILLE, 2006).

Comme on a pu le voir, les bénéfices des traitements de substitution sont observables au niveau individuel, et diverses études les mettent en évidence.

Certains constats, bien que positifs, peuvent poser questions. Chez les patients traités par buprénorphine, la poursuite de la pratique d'injection est deux fois plus élevée que chez ceux qui reçoivent de la méthadone. De plus, l'arrêt de la consommation de substances psychoactives illicites et l'arrêt de la pratique d'injection se confirment et s'amplifient avec la durée du traitement, mais on observe alors de nouveaux profils de consommation avec notamment un recours de plus en plus fréquent à l'alcool, aux benzodiazépines et au cannabis.

B. Un système qui présente néanmoins des limites

Des aspects négatifs sont apparus, concernant particulièrement la buprénorphine, tels que :

- la consommation de la BHD hors protocole thérapeutique, facilitée par sa grande accessibilité au marché noir (circuit parallèle du médicament et trafic de rue) ;
- le développement de la pratique d'injection de ce même produit, source de thromboses veineuses, abcès, phlegmons, nécroses de la peau, oedèmes des mains et des avant-bras. L'injection, premier mode de consommation hors protocole thérapeutique, s'observe également chez les patients le recevant dans le cadre d'un protocole ;

- l'apparition d'un usage non substitutif du produit, la BHD constituant pour certains usagers, le premier contact avec les opiacés.

1. Mésusages des traitements de substitution

Si l'injection de la méthadone est une pratique très rare, celle de la buprénorphine est, quant à elle, très développée.

Les données de l'enquête OPPIDUM montrent une persistance des pratiques d'injection de la BHD, puisque en 1998 15 % des patients inclus dans un protocole thérapeutique admettaient s'injecter les comprimés de Subutex®, alors qu'ils étaient 14 % en 2000 (OFDT, 2003).

Les patients broient et dissolvent les comprimés de Subutex® afin de pouvoir les injecter par voie intraveineuse. Le but est d'obtenir un effet stimulant « speed » comparable à celui que procure la cocaïne. Ce mode d'administration accentue les effets « mini-flash » ou les accélère. Il semble que l'injection de buprénorphine haut dosage soit plus fréquente chez les usagers les plus âgés, injecteurs ou anciens injecteurs d'héroïne. Outre le risque de contamination virale, l'injection des comprimés de Subutex® amplifie le risque de dépression respiratoire et d'overdose, notamment quand elle est associée à la consommation de benzodiazépines ou d'alcool. Ces injections sont à l'origine de thromboses veineuses, d'abcès, de phlegmons, de nécroses de la peau et de candidoses systémiques. De plus, il est rapporté des cas de gonflement des mains et des avant-bras, nommé « gant de boxe » ou « syndrome de Popeye ». Suite à des injections répétées de BHD, on observe en effet un gonflement des deux cotés des deux avant-bras. Une des explications de ces manifestations est que l'amidon de maïs présent dans les comprimés de Subutex® entraîne un blocage des petits réseaux veineux à l'origine d'une inflammation chronique des tissus et du réseau lymphatique. Ces manifestations sont généralement bilatérales puisque les usagers s'injectent la buprénorphine dans les deux bras. Ces oedèmes sont extrêmement longs à se résorber (ANAES, 2004).

Chez les plus jeunes, la buprénorphine serait plus sniffée. La voie nasale est utilisée à peu près pour les mêmes motifs que l'injection, à savoir accentuer et/ou accélérer les effets de la BHD. Lors de la prise nasale, les effets ressentis sont une montée de chaleur et une assurance de soi. Cette modalité d'usage est moins risquée que la voie injectable. Des cas

d'utilisation par voie pulmonaire à chaud (mélangé à du tabac ou dans un « bang ») sont rapportés, mais ils semblent rares, tout comme les cas d'inhalation de la BHD mélangée à l'alcool dans des sprays (ANAES, 2004).

Le mésusage (injection intraveineuse, doses suprathérapeutiques) de la buprénorphine est également responsable d'atteintes hépatiques graves (hépatites fulminantes pouvant entraîner le décès) dues à la toxicité mitochondriale de la buprénorphine utilisée à de fortes doses ou en intraveineux.

2. Consommation d'autres drogues non opiacées

La polytoxicomanie est un phénomène d'importance croissante.

En effet, on observe chez les patients sous traitement de substitution un recours plus fréquent aux produits psychotropes licites tels que l'alcool et les benzodiazépines, source de risques nouveaux. La prise de benzodiazépines ou d'alcool associée aux traitements de substitution est responsable de la survenue de dépression respiratoire, d'apnées du sommeil, et d'overdoses.

D'après l'enquête OPPIDUM, chez les sujets recevant un traitement de substitution dans le cadre d'un protocole thérapeutique, on met en évidence une consommation de substances psychoactives en parallèle du traitement. En moyenne, près de deux produits psychotropes sont ainsi consommés en sus des traitements (OFDT, 2003).

Cette enquête montre également une consommation de cocaïne associée. Cette prise de cocaïne est plus fréquente chez les patients sous méthadone, elle concerne 16 % d'entre eux alors qu'ils ne sont que 7 % chez ceux recevant de la BHD (OFDT, 2003).

En dehors des substances illicites, les benzodiazépines viennent au premier rang des substances psychoactives consommées par les sujets sous traitement de substitution, qu'ils soient sous méthadone ou sous BHD, près d'un sujet sur quatre en consomme.

Un autre phénomène important chez ces patients est la prévalence de la dépendance alcoolique dans ces deux populations. Hormis la cocaïne pour le groupe sous méthadone, l'alcool est la deuxième substance associée aux traitements de substitution.

3. Le déséquilibre buprénorphine haut dosage-méthadone, et les problèmes d'accès à la méthadone

En France, on estime entre 150 000 et 180 000 le nombre de personnes ayant une consommation problématique d'opiacés. Près de la moitié aurait bénéficié en 2000 d'un traitement de substitution. Pour près de 10 000 patients, il s'agirait de méthadone, et pour 74 000 de buprénorphine. Le nombre de traitements par Subutex® représenterait ainsi à lui seul 88 % des traitements de substitution ayant une AMM dans cette indication (AUGÉ-CAUMON, 2002).

En effet, malgré des indications identiques, les différences de cadre réglementaire de prescription et de mise à disposition de ces deux traitements ont entraîné des pratiques de prescription distinctes sur le terrain. L'offre de méthadone étant largement déterminée par le nombre, l'activité et les stratégies sanitaires des CSST, alors que celle de la buprénorphine haut dosage dépend essentiellement de l'implication des médecins libéraux.

On observe ainsi en France :

- la buprénorphine haut dosage est prescrite en première intention en ville, pour tous les patients, quel que soit leur degré de pharmacodépendance, leur modalité d'usage de l'héroïne, leur environnement et les pathologies physiques et psychiques associées. Elle est également prescrite à des patients en grande précarité ou qui refusent un cadre institutionnel ;
- la méthadone est le plus souvent prescrite en seconde intention, après une période de réponse insatisfaisante au traitement par buprénorphine haut dosage.

Quelles sont les raisons de ce déséquilibre ?

Au milieu des années 1990, les médicaments de substitution se développent en France. D'abord, prudemment, la méthadone, à dose filée, réservée, contrôlée, prescrite uniquement en centres spécialisés (CSST) à quelques patients qui « vraiment » le nécessitaient. Puis la

BHD, sans risque théorique d'overdose, donc prescriptible par tous les médecins, à tous les patients qui le demandaient.

Avec la méthadone, la crainte de surdoses est responsable de la lourdeur de la prescription et de la délivrance qui sont instaurées. Cette crainte, assortie à la législation particulièrement lourde des stupéfiants en France, l'a cantonné au moins dans un premier temps dans les CSST, limitant ainsi son accessibilité et le nombre de ses prescriptions.

Au contraire, la buprénorphine haut dosage rassure par son « effet plafond » d'agoniste partiel, son statut d'agoniste-antagoniste interdisant l'emploi simultané d'autres dérivés opioïdes. Elle est considérée comme sans risque d'overdose mortelle. Elle est ainsi immédiatement prescriptible en dehors des centres spécialisés, par le médecins de ville, et délivrable dans toutes les officines (AUGE-CAUMON, 2002).

Le nombre de CSST prescripteurs de méthadone apparaît faible (143 en 2001) en comparaison des milliers de généralistes prescripteurs potentiels de BHD et des milliers d'officines pouvant la délivrer (AUGE-CAUMON, 2002).

A cette raison initiale et principale s'ajoutent de nombreuses caractéristiques qui ont rendues la méthadone moins populaire que le Subutex® :

- la présentation et le poids des deux médicaments : la méthadone se présente sous la forme d'un sirop dans de petits flacons en verre, ce qui la rend peu maniable. De plus, cela représente un encombrement maximum tant pour les pharmacies, que pour les centres ou les patients. Pour le patient, la méthadone manque de discrétion, et il est difficile de tenir secret son traitement auprès de la famille, au travail ou en voyage ;
- le goût amer de la méthadone entraîne parfois des réflexes nauséux ou vomitifs ;
- une écologie et une disponibilité bien différente : jusqu'au 30 janvier 2002, la méthadone n'a pu être primoprescrite qu'en CSST. Cette possibilité de primoprescription en CSST a été très disparate sur le territoire français et corrélée à l'engagement des acteurs locaux et à leur implication dans les stratégies de réduction des risques ;
- une symbolique bien différente : pour les patients comme pour un certain nombre de professionnels de santé, la méthadone est associée à une symbolique de gravité : « la méthadone c'est pour les cas lourds ».

PARTIE III

GROS PLAN SUR LES DEUX TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION EN FRANCE : LA METHADONE® ET LE SUBUTEX®

Après avoir vu de façon générale l'intérêt et les principes des traitements de substitution aux opiacés, nous nous intéresseront plus particulièrement dans cette partie aux deux seuls médicaments utilisés en France comme substitutifs dans les pharmacodépendances aux opiacés : la méthadone® puis le Subutex®.

I. Le chlorhydrate de méthadone

La méthadone est une molécule de synthèse appartenant à la famille des opiacés dont elle possède les propriétés essentielles. Elle s'en distingue cependant par une caractéristique dans laquelle réside tout son intérêt thérapeutique : une durée d'action particulièrement longue, de l'ordre de 24 heures.

A. Historique

La méthadone a été synthétisée en Allemagne pendant la Seconde Guerre mondiale par le pharmacologue Schauman. Les allemands ont été obligés de fabriquer des analgésiques à base de méthadone pour palier la pénurie de morphine, principalement utilisée pour calmer les douleurs des blessés. Certains l'avaient surnommée « Adolphina », en référence à Adolf Hitler.

En France, elle fut désignée sous le nom de Dolophine. En sa qualité de puissant analgésique, elle remplaçait opportunément la morphine, dont l'approvisionnement posait problème (HUGUENIN et al., 1996).

Durant les vingt années suivantes, elle est utilisée parmi d'autres techniques d'administration d'opiacés à doses dégressives comme moyen de sevrage des toxicomanes. Le potentiel de la méthadone comme traitement de substitution pour les toxicomanes a été découvert à l'Université Rockefeller de New York, au début des années 1960, par le Docteur Marie Nyswander (Psychiatre – Psychanalyste) et le Professeur Vincent P. Dole (Spécialiste

des maladies métaboliques), qui étudiaient deux criminels toxicomanes. Les chercheurs voulaient prouver qu'à partir du moment où leurs patients recevaient assez de drogue pour satisfaire leurs besoins compulsifs et ne plus ressentir les effets du sevrage, ils ne commettraient plus de crimes et s'intéresseraient à autre chose. Les médecins ont donc donné des doses fréquentes de morphine aux deux patients. Résultat : ils ont effectivement perdu tout intérêt pour les activités criminelles ou pour les autres drogues. Toutefois, à part la télévision, ils ne s'intéressaient plus à rien d'autre et passaient leur journée allongés sur le divan, à dormir ou à demander leur prochaine injection. Nyswander et Dole pensaient avoir échoué. Ils ont utilisé la méthadone afin de diminuer progressivement les doses de morphine et sevrer leurs patients. Et là, surprise ! Les patients, tout à coup éveillés, ont perdu leur intérêt pour la drogue et ont commencé à parler d'autre chose : l'un a demandé de la peinture pour se remettre à son hobby, l'art ; l'autre a voulu reprendre ses études. C'était exactement le résultat souhaité par les deux médecins. Un bon dosage de méthadone rendait leurs patients équilibrés, lucides et prêts à mener une vie normale. Quand un toxicomane n'a plus l'obsession de se trouver de la drogue, il peut penser à autre chose (MAYNES et al., 2001).

Par la suite aux Etats-Unis, la méthadone est utilisée de plus en plus couramment dans les traitements de long cours (trois à cinq ans), ce que l'on désigne sous le nom de « programme ». La méthadone est même autorisée en vente libre en pharmacie, ce qui suscite l'apparition d'un marché clandestin, des accidents de surdosage, donc des effets opposés à celui recherché. Ces inconvénients ont incité les autorités d'une part à préciser les protocoles et à renforcer les contrôles s'appliquant aux programmes méthadone, d'autre part à affiner les modalités d'évaluation (HUGUENIN et al, 1996).

En 1963, c'est un chercheur canadien, le docteur Robert Halliday, qui fut le premier à mettre en place un programme de traitement par la Méthadone en Colombie britannique. Ce traitement s'est révélé très efficace et a connu un développement dans de nombreux pays. La France est l'un des pays de l'Union Européenne qui a introduit le plus tardivement ce traitement.

Les premières manifestations d'intérêt pour la méthadone en France datent du début des années 1970. Devant les résultats apparemment positifs des essais développés depuis quelques années aux Etats-Unis et dans certains pays européens, en 1973 un cadre expérimental d'utilisation de la méthadone fut conçu et proposé par l'INSERM à la demande des pouvoirs publics. Mais cette ouverture restera très limitée. Initialement quatre centres sont agréés à titre

expérimental : à Paris, l'hôpital Sainte-Anne et l'hôpital Fernand Widal, à Marseille, le Centre Marmottan et l'hôpital Edouard-Toulouse. Sur les quatre structures agréées pour mener cette expérimentation sur le territoire national, seuls deux centres parisiens le mirent effectivement en oeuvre : l'hôpital Fernand Widal et l'hôpital Sainte Anne, pour 20 places chacun.

La Méthadone n'est sortie de son statut strictement expérimental qu'au milieu des années 1990. Le consensus contre l'utilisation des traitements de substitution qui avait prévalu jusque-là s'est rompu sous l'effet de l'épidémie de SIDA : devant l'enjeu de santé publique, il n'était plus possible de refuser un tel outil d'accès au soins et la priorité a été axée sur la réduction des risque de contamination VIH chez les toxicomanes par voie intraveineuse (HUGUENIN et al., 1996).

La Pharmacie centrale des hôpitaux de Paris (PCH) a mis au point en 1973 des monodoses de sirop de chlorhydrate de méthadone à 20 mg, puis en 1993 et 1994 des dosages supplémentaires à 5 mg, 10 mg, 40 mg et 60 mg. Si la méthadone est disponible en France depuis 1973, elle est longtemps restée réservée à quelques centres spécialisés ayant bénéficié d'une autorisation ministérielle. La méthadone bénéficie d'une AMM de l'Afssaps pour les dosages 5 mg, 10 mg et 20 mg depuis mars 1995, et depuis décembre 1995 pour les dosages 40 mg et 60 mg. Cette AMM a été accordée à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris qui en a confié l'exploitation au laboratoire Bouchara – Recordati. L'arrêté du 28 Mars 1995 a inscrit le « chlorhydrate de Méthadone Assistance Publique – Hôpitaux de Paris » sous cinq dosages sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux, fixant le taux de remboursement à 65%.

B. Présentation

Le chlorhydrate de méthadone se présente sous forme de sirop en récipient unidose, aux dosages suivants :

- 5 mg/3,75 ml ;
- 10 mg/7,50 ml ;
- 20 mg/15 ml ;
- 40 mg/15 ml ;
- 60 mg/15 ml.

Il est composé de :

- chlorhydrate de méthadone ;
- D-Xylose ;
- glycérine ;
- extrait pour sirop d'écorce d'orange amère ;
- acide ascorbique ;
- eau purifiée ;
- sirop simple.

La très grande amertume du chlorhydrate est masquée par une formule aromatisée à l'orange.

Le D-Xylose est un pentose non métabolisé par l'organisme et excrété régulièrement par le rein. Il est donc utilisé comme traceur lors d'analyses d'urines visant à s'assurer de la prise du médicament.

Sa teneur en sucre rend impossible une distillation en vue d'utilisation illicite par voie intraveineuse, mais limite également sa prescription aux patients diabétiques.

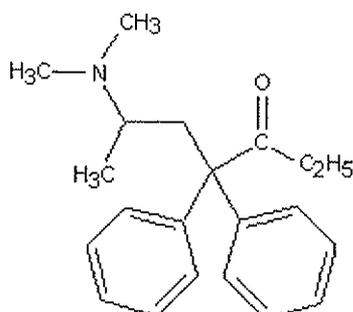
Le sirop se conserve pendant 18 mois, à l'abri de la lumière, dans des flacons de verre brun hermétiques.

L'intérêt de la forme liquide prête à l'emploi est de permettre une prise rapide vérifiable aisément, puisque l'on boit directement, devant le médecin ou l'infirmière, le contenu de la dose.

Le flacon monodose bénéficie d'une capsule inviolable et son étiquetage est réalisé par gravure sur le verre du récipient.

C. Structure chimique

La méthadone, ou 6-diméthylamino-4,4-diphénylheptane-3-one, est un opioïde de synthèse.



Structure chimique de la méthadone

Sur le plan moléculaire, la méthadone s'inscrit bien dans la filiation morphinique puisqu'elle possède une structure de base organisée autour d'un atome de carbone quaternaire, lié à un cycle benzénique et relié à une amine tertiaire par l'intermédiaire d'une chaîne à trois carbones.

La présence d'un carbone asymétrique dans sa structure chimique explique l'existence de deux énantiomères, d-methadone et l-methadone. Les préparations de méthadone sont généralement des mélanges racémiques de ses deux isomères (VINET, 2006). In vitro, le composé lévogyre déplace 50 % de naloxone radiomarquée pour une concentration dix fois moins importante que le composé dextrogyre. Le pouvoir analgésique du composé lévogyre chez l'homme semble être cinquante fois plus puissant que celui du composé dextrogyre. Des doses 50 fois moindres de l'isomère lévogyre sont requises pour produire le même effet que le mélange racémique et il est admis que cet isomère est le composé actif, alors que la d-methadone est seulement un faible agoniste opioïde (HORNG et al., 1976).

Afin d'analyser la concentration plasmatique de ces deux formes séparément, une méthode chromatographique par séparation chirale en phase avec détection dans l'ultraviolet a été mise au point. Elle permet un dosage sélectif de chaque énantiomère. Cette méthode, malgré l'interférence avec le d-propoxyphène, est sensible, reproductible, spécifique et offre une résolution satisfaisante pour l'analyse de chacune des formes du mélange racémique. Il est

donc possible de l'utiliser pour l'étude de la pharmacocinétique de médicaments chez les patients bénéficiant d'un traitement par la méthadone (BATISTA et al., 2004).

D. Mécanisme d'action et pharmacologie

La méthadone est un agoniste puissant des récepteurs mu du système nerveux central, avec une action similaire aux opioïdes endogènes comme les enképhalines. Elle possède donc des propriétés analogues à celles de la morphine : action analgésique (effets antinociceptifs), dépression respiratoire, myosis et bradycardie. Toutefois, son affinité pour les récepteurs mu ($K_i = 3,5$ nM) est inférieure à celle de la morphine ($K_i = 1,41$ nM) (INTURRISI, 2005). L'occupation des récepteurs morphiniques fait en sorte que l'effet de l'héroïne sera diminué ou annulé si le patient en consomme. Il s'agit d'un phénomène de tolérance croisée aux autres opiacés (VAZQUEZ et al., 2006).

L'action de la méthadone diffère de celle de la morphine en présentant un effet supplémentaire via les récepteurs NMDA, et en ce sens, présente une similitude d'action avec le dextrométorphan, un antagoniste reconnu des récepteurs NMDA. Ces antagonistes atténuent et renversent la dépendance à la morphine, sans diminuer son effet analgésique (Collège des médecins du Québec, 1999). En effet, l'activation de ces récepteurs NMDA peut engendrer une baisse du seuil de la douleur au niveau du système nerveux central, donc le blocage de ces récepteurs semblerait prévenir du développement de la tolérance (VINET, 2006). Les deux isomères se fixent de façon non compétitive aux récepteurs NMDA [$K_i = 3,4$ μ M pour le composé lévogyre et $K_i = 7,4$ μ M pour le composé dextrogyre], il en résulte donc un effet antinociceptif. Cet effet n'est pas affecté par l'administration d'un antagoniste opioïde (tel que la naloxone) (INTURRISI, 2005).

La méthadone inhiberait aussi la recapture de la sérotonine [$K_i = 0,014$ μ M pour le composé lévogyre, et $K_i = 0,992$ μ M pour le composé dextrogyre] et de la noradrénaline [$K_i = 0,702$ μ M pour la l-methadone et $K_i = 12,7$ μ M pour la d-methadone]. En raison de cette affinité moléculaire, des études chez le rat ont été menées afin d'explorer un potentiel effet antidépresseur. Les auteurs retrouvent un effet antidépresseur pour la méthadone dans des tests comportementaux (TOOMBS et al., 2005).

La méthadone produit un effet inhibiteur sur les fonctions du système nerveux central, par hyperpolarisation de la membrane des cellules nerveuses, ce qui entraîne le blocage de l'information circulant dans certains circuits neuronaux (HUGUENIN et al., 1996).

Elle entraînerait également, de manière indirecte, une normalisation du système immunitaire, système traditionnellement déprimé chez les toxicomanes, fréquemment victimes de surinfections et soumis à un stress provoqué par le mode de vie intense qui est le leur (HUGUENIN et al., 1996).

E. Pharmacocinétique

La méthadone est une molécule liposoluble basique avec un pKa de 9,2.

1. Résorption

En cas d'injection intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, la totalité du produit sera résorbée et utilisée par l'organisme.

La méthadone per os est absorbée presque totalement au niveau du système gastro-intestinal et a une biodisponibilité d'environ 90 à 100%, contrairement à la morphine per os qui a une biodisponibilité faible de l'ordre de 20 à 40%.

Après l'absorption gastrique, la molécule fait un premier passage hépatique avant d'aboutir dans la circulation sanguine systémique et d'être acheminée vers les sites actifs. Lors de ce premier passage hépatique, une partie des molécules est éliminée par voie biliaire (SEIDENBERG et HONEGGER, 2001).

2. Distribution

Après le premier passage hépatique, 85% du produit absorbé est retenu dans le foie. Celui-ci jouerait le rôle de réservoir principal, d'où seraient déversées régulièrement de petites quantités de principe actif (AP-HP, 1995).

Dans le sang, la méthadone se lie aux protéines plasmatiques : albumine, lipoprotéines et alpha 1-glycoprotéine acide. Seule une faible quantité reste sous forme libre (non liée) dans le sang. Comme seule la forme libre est absorbée au niveau du système nerveux central, la

méthadone ne sera absorbée que lentement et progressivement (SEIDENBERG et HONEGGER, 2001).

La méthadone se lie également fortement aux protéines tissulaires, en particulier dans le tube digestif, le rein, le foie, le muscle et le poumon. Ils constituent alors les principaux organes de stockage. Cette liaison tissulaire prédominerait celle aux protéines sériques (VINET, 2006).

Seule la fraction libre (non liée) dans le sang est capable de passer la barrière hémato-encéphalique, afin d'atteindre les récepteurs sensibles aux opiacés. Lorsque cette fraction active du produit est dégradée et excrétée, la partie liée se dissocie alors du réservoir que constituent les tissus, gagne la circulation sanguine, ce qui assure ainsi le maintien d'un taux constant (INTURRISI, 1987).

La propriété de la méthadone de pouvoir se fixer dans les tissus et d'être progressivement libérée, assure un taux sanguin stable pendant près de 24 à 36 heures, avec un pic plasmatique initial de faible amplitude 2 à 6 heures après la prise orale (VINET, 2006).

Par voie orale, la demi-vie de la méthadone après administration unique est de 6 à 8 heures et elle varie de 15 à 55 heures après administration répétée. Par voie parentérale, cette demi-vie est de 9 à 97 heures.

Au cours de la grossesse, la méthadone est éliminée plus rapidement et traverse le placenta. L'enfant est donc exposé *in utero* et peut présenter des symptômes de sevrage à la naissance. Par contre, la méthadone ne passe pas dans le lait maternel.

3. Métabolisme

Le métabolisme de la méthadone est principalement hépatique, mais aussi intestinal.

La méthadone est hydroxylée au niveau du foie par le cytochrome P450 CYP 3A4, CYP 2D6 et CYP 1A2. Son métabolite principal est le 2-éthyl-diène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EDDP), métabolite inactif qui résulte d'une N-déméthylation suivie d'une cyclisation (VINET, 2006).

Comme le cytochrome P450 CYP 3A4 est impliqué dans le métabolisme de la méthadone, les inhibiteurs habituels du CYP 3A4, tels que l'amiodarone, le diltiazem, le verapamil, les imidazolés, certains macrolides (érythromycine, clarithromycine, josamycine), le kétoconazole, l'itraconazole, le miconazole, le fluconazole et le jus de pamplemousse, peuvent inhiber jusqu'à 80% de la formation du EDDP ; il convient donc, en cas d'association de la méthadone à ces médicaments, de diminuer la posologie de la méthadone (VINET, 2006).

En effet, l'inhibition du cytochrome P450 va se traduire par une diminution du métabolisme de la méthadone et donc par une augmentation de son effet et de sa toxicité.

A l'inverse, les inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 CYP 3A4 tels que le phénobarbital, la phénitoïne, la rifampicine, la rifabutine, l'efavirenz, la nevirapine ou la griséofulvine, entraînent une accélération du métabolisme de la méthadone et donc une dégradation plus importante. Ceci va se traduire par une diminution de l'effet puisque le métabolite EDDP est inactif. Il faut donc ajuster la posologie de la méthadone à la hausse pour obtenir le même effet pharmacologique (FERRARI et al., 2004).

4. Élimination

La voie urinaire constitue la voie principale d'élimination. La méthadone est également éliminée par voie fécale, mais à un degré moindre. Il est donc recommandé de diminuer la dose de méthadone s'il existe une importante insuffisance rénale ou hépatique.

En fonction du pH urinaire, l'élimination par voie rénale va varier. Une acidification urinaire augmente la clairance rénale tandis que l'alcalinisation la ralentit. Pour un pH urinaire supérieur à 7,8, il y a peu d'élimination rénale, tandis que pour un pH urinaire inférieur à 6,0 la clairance rénale est importante (VINET, 2006).

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques de la méthadone sont résumées dans le tableau suivant :

Méthadone	Valeur moyenne	Intervalle moyen	Remarques
Biodisponibilité (F)	75 %	36-100	Extraction intestinale 20 % (CYP 3A4, glycoprotéine P)
Métabolisme	Hépatique	/	Majeur : CYP 3A4, CYP 2D6 Secondaire : CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2
Pics plasmatiques (Tmax)	Primaire 2,5 h Secondaire 4 h	2,5-4h	/ Cycle entérohépatique
Fixation protéique	60-90 %	/	à 1-glycoprotéine albumine
Volume de distribution (Vd)	4 l/kg	2-5 l/kg	Diffusion tissulaire importante
Demi-vie d'élimination (T _{1/2})	22 h	15-60 h	Différente si dose unique ou répétée
Élimination	Fèces (70 %) Urines (30 %)	/	Compensation possible d'une voie déficiente par l'autre

Caractéristiques pharmacocinétiques de la méthadone

F. Effets indésirables

Les effets secondaires de la méthadone sont nombreux. Ils sont de type opiacés et sont donc peu spécifiques du produit en lui-même.

Ils associent : sédation, nausées, vomissements, constipation tenace, sueurs profuses, vertiges, baisse de la vigilance, myosis, baisse de la libido et impuissance, sécheresse buccale et complications dentaires, insomnie, agitation, euphorie, dysurie voire rétention urinaire, spasmes des voies biliaires, oedèmes, hypotension, bradycardie, dépression respiratoire (VINET, 2006).

La toxicité cardiaque peut se manifester par une arythmie ventriculaire, des torsades de pointe, pouvant aller jusqu'à l'état de choc, l'arrêt cardio-respiratoire et la mort subite. Il est admis que des doses inférieures à 100 mg/jour ne présentent pas de risque cardiaque (LAFARGUE, 2001).

En début de traitement d'un sujet pharmacodépendant aux opiacés (les six premiers mois), les premiers effets indésirables observés sont : somnolence ou insomnie avec agitation, fatigue, douleurs abdominales, dysurie, vertiges, hypersudation, céphalées, euphorie, nausées, vomissements, constipation, oedèmes des membres inférieurs, arthralgie, bradycardie, hypotension (DOROSZ, 2005).

A la phase d'entretien, les effets secondaires sont de type : troubles du sommeil, fatigue, sueurs, douleurs, états anxio-dépressifs, nausées, constipation, anorexie, troubles de la libido, dysménorrhée, prise de poids (DOROSZ, 2005).

La méthadone, comme tous les opioïdes, est responsable d'une diminution de mobilité de la musculature lisse intestinale. Il en résulte une constipation pouvant aller jusqu'à la subocclusion ou à l'iléus paralytique. La vidange gastrique et le péristaltisme intestinal sont ralentis. Par ailleurs, on observe une augmentation du tonus des sphincters du tube digestif. Ceci augmente la résorption des électrolytes et de l'eau du bol fécal, ce qui diminue le volume des selles, ainsi que leur fréquence d'émission et augmente les ballonnements. Les laxatifs stimulants et osmotiques sont théoriquement contre-indiqués dans les traitements de substitution aux opiacés. Dans certaines circonstances, les laxatifs osmotiques peuvent entraîner des complications graves, comme un iléus. Les diarrhées occasionnées par les laxatifs stimulants peuvent entraîner des hypokaliémies. Il est donc préférable d'associer la méthadone à un laxatif léger comme le lactitol (Importal®) (SEIDENBERG et HONEGGER, 2001).

La méthadone modifie le rythme nyctéméral. Cette modification s'observe surtout au stade de « steady state ». Les troubles du sommeil peuvent disparaître avec la modification du dosage de méthadone. La prescription de benzodiazépines comme hypnotique est délicate à cause du risque de dépendance et de mauvaise utilisation. Il vaut mieux privilégier la prescription d'antihistaminiques sédatifs (la diphenhydramine par exemple). Les neuroleptiques présentent également un certain nombre d'avantages (SEIDENBERG et HONEGGER, 2001).

Les patients bénéficiant d'un traitement par méthadone se plaignent souvent de sudations profuses. S'il ne présente pas de pathologie cardiaque, on peut prescrire des vasodilatateurs de la famille des inhibiteurs calciques (nifédipine, maximum trois fois 20 mg par jour) (SEIDENBERG et HONEGGER, 2001).

Une certaine tolérance aux effets analgésiques, sédatifs et euphoriques se développe avec le traitement à long terme.

En cas de sous dosage, on observe une irritabilité accompagnée de dépression, insomnie, mydriase, rhinorrhée, frissons et larmoiement. Le patient présente une forte envie de consommer des opiacés : c'est le syndrome de sevrage (DOROSZ, 2005). Les surdosages entraînent dans les 3 ou 4 heures suivant la prise, euphorie modérée, désinhibition, sensation de bien-être, somnolence, myosis, rhabdomyolyse, bradypnée,

dépression respiratoire, œdème pulmonaire, bradycardie, apnée, coma avec hypotension (DOROSZ, 2005). Dans les cas graves, avec coma, l'hospitalisation en service de réanimation est nécessaire. Le traitement d'urgence est l'administration d'un antagoniste pur, spécifique et compétitif des opiacés : la naloxone (Narcan®). Elle antagonise les effets déresseurs des opiacés notamment le myosis, la dépression respiratoire et l'état comateux (VINET, 2006). En pratique, on injecte 0,4 mg de naloxone par voie intraveineuse, puis 0,1 mg toutes les minutes jusqu'à l'obtention d'une ventilation efficace, en pratiquant des réinjections ou, mieux, une perfusion continue à la dose de 6 µg/kg/heure si besoin.

G. Contre-indications à l'utilisation de la méthadone

La méthadone est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 15 ans. Elle est également contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue à la méthadone.

De plus, en raison de son effet déresseur respiratoire, il est contre-indiqué de façon absolue de prescrire de la méthadone à un patient souffrant d'insuffisance respiratoire grave.

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

H. Précautions d'emploi lors de la prescription de méthadone

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe ont été rapportés au cours de traitements par la méthadone, principalement pour des posologies élevées (supérieures à 120 mg/j).

La torsade de pointe est un trouble du rythme grave, pouvant être provoqué par un certain nombre de médicaments antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie ou un allongement préexistant de l'intervalle QT congénital ou acquis.

La méthadone doit donc être administrée avec prudence, sous surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique, aux patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT, c'est-à-dire en cas :

- d'antécédents connus d'allongement du QT (congénital ou acquis) ;
- d'antécédents familiaux de mort subite ;
- de posologie élevée, supérieure à 120 mg/j ;
- de pathologie cardiaque évoluée ;
- de traitements médicamenteux concomitants avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques, bupropion, cisapride, érythromycine IV, spiramycine IV...), avec les médicaments connus pour provoquer une hypokaliémie, ou pour entraîner une bradycardie, ou pour inhiber significativement le métabolisme de la méthadone.

La méthadone est également à utiliser avec précaution chez les patients âgés, les femmes enceintes ou les malades présentant une pathologie telle que l'asthme, l'insuffisance respiratoire, rénale ou hépatique grave, l'insuffisance surrénalienne, l'hypothyroïdie, l'hypertrophie prostatique, l'épilepsie, le diabète.

I. Intéactions médicamenteuses

(Cf tableau suivant)

Associations contre-indiquées

+ **Agonistes-antagonistes morphiniques**
(*buprénorphine, nalbuphine, pentazocine*)
→ diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs,
Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage

+ **Sultopride**
→ risque majoré de troubles du rythme ventriculaire,
Torsades de pointe

Associations déconseillées

+ **Antiarythmiques de la classe Ia**(*quinidine, hydroquinidine, disopyramide*), **Antiarythmiques de classe III** (*amiodarone*), **Certains neuroleptiques** (*amisulpride, chlorpromazine, halopéridol, sulpiride, tiapride,...*), **certains antiparasitaires** (*pentamidine*), **bepridil, cisapride, erythromycine IV, moxifloxacine, spiramycine IV**
→ risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et troubles du rythme ventriculaire,
Torsades de pointe

+ **Alcool**
→ **majoration de l'effet sédatif avec altération de la vigilance** pouvant rendre dangereuse la conduite des véhicules et l'utilisation des machines
NB : La consommation d'alcool est particulièrement problématique puisque ce produit a également des propriétés d'induction enzymatique et diminuerait l'effet de pic de la méthadone. De ce fait, l'alcool diminue les qualités opiacées de substitution de la méthadone

+ **Naltrexone**
→ risque d'apparition d'un **syndrome de sevrage**

Associations à prendre en compte

+ **Bêta-bloquants** dans l'insuffisance cardiaque (*bisoprolol, métoprolol, nébivolol*), **médicaments bradycardisants** (*antiarythmiques de classe Ia et III, diltiazem, verapamil, digitaliques, antihypertenseurs centraux, anticholinestérasiques*), **médicaments hypokaliémiants** (*amphotéricine B IV, glucocorticoïdes, diurétiques hypokaliémants, laxatifs stimulants, tétracoside*)
→ risques majorés de troubles du rythme ventriculaire,
Torsades de pointe

+ **Médicaments modifiants le PH gastrique** (*oméprazole*)
→ **augmentation significative des concentrations plasmatiques**
NB : Expérience observée chez le rat, aucune conséquence n'a été rapportée chez l'homme

■ Autres associations à prendre en compte :

– avec les inducteurs métaboliques du CYP 3A4 : ils induisent le métabolisme enzymatique hépatique et entraînent donc une diminution de la concentration plasmatique de méthadone, environ une semaine après leur coprescription, associée à une baisse de la demi-vie.

Inducteurs enzymatiques	Cytochromes impliqués	Conséquences sur la pharmacocinétique de la méthadone	Conséquences cliniques rapportées
Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne	CYP 3A4	↓ concentrations plasmatiques	Syndrome de sevrage
Rifampicine	CYP 3A4	↓ concentrations plasmatiques	Syndrome de sevrage
Efavirenz Nevirapine Amprenavir Lopinavir Nelfinavir Ritonavir	CYP 3A4	↓ concentrations plasmatiques	Syndrome de sevrage Baisse des effets opioïdériques
Spironolactone	CYP 3A4	↑ clairance de la méthadone	aucune
Acide fusidique	CYP 3A4 et CYP 2D6	↓ effets opiacés	Syndrome de sevrage

- à l'inverse, la coprescription d'un inhibiteur enzymatique du CYP 3A4 diminue l'élimination de la méthadone et entraîne un surdosage. A l'arrêt de la prescription du médicament inhibiteur, le retour au métabolisme basal peut engendrer un syndrome de sevrage.
- avec les inhibiteurs du CYP 2D6 : la classe des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine est largement impliquée dans des interactions avec la méthadone. La fluoxétine est un inhibiteur du CYP 2D6, la coprescription entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de méthadone d'environ 32 %. La paroxétine augmente les taux de méthadone® stéréosélectivement mais uniquement chez les métaboliseurs rapides (augmentation de 26% en moyenne)

Inhibiteurs enzymatiques	Cytochromes impliqués	Conséquences sur la pharmacocinétique de la méthadone	Conséquences cliniques rapportées
Fluvoxamine	CYP 3A4	↑ concentrations plasmatiques	Syndrome de sevrage à l'arrêt
Fluoxétine Paroxétine	CYP 2D6	↑ concentrations plasmatiques	Aucune
Sertraline	CYP 2D6, CYP 3A4, CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19	↑ transitoire des concentrations plasmatiques	Aucune
Moclobemide	CYP 2D6, CYP 1A2	↑ concentrations plasmatiques	Syndrome de sevrage à l'arrêt
Amitriptyline	CYP 1A2, CYP 2C9 et CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4	↑ concentrations plasmatiques (in vitro)	A explorer
Fluconazole	CYP 3A4	↑ concentrations plasmatiques	Aucune
Ciprofloxacine	CYP 3A4 et/ou CYP 1A2	↑ concentrations plasmatiques	Dépression respiratoire

- avec les médicaments psychotropes (notamment les benzodiazépines, les carbamates et les antihistaminiques H₁) et tous les déprimeurs du système nerveux central : la coprescription doit être accompagnée d'une surveillance clinique. L'association de ces médicaments, et particulièrement pour les benzodiazépines, peut entraîner de fortes sédations, une altération de la vigilance et un risque de dépression respiratoire. De plus leur pouvoir toxicomanogène est problématique.

J. Méthadone et grossesse

Les estimations sur le nombre de toxicomanes en France varient entre 150 000 et 300 000 personnes, dont 25 à 30 % sont des femmes, avec une large majorité en âge de procréer (HENRION, 1996).

Les femmes enceintes abusant de substances psychoactives sont essentiellement des polyconsommatrices, surtout dépendantes des opiacés : héroïne et/ou méthadone ou buprénorphine haut dosage (Subutex®), dans le cadre d'un traitement de substitution ou issues d'un trafic illicite. A cette consommation d'opiacés s'associent presque toujours un tabagisme et souvent des consommations plus ou moins importantes d'alcool et/ou de cannabis et/ou de cocaïne ou de crack et/ou de médicaments détournés, benzodiazépines surtout (LEJEUNE, 2007).

La grossesse chez la femme toxicomane demeure une grossesse à très haut risque médical et social, pour la mère, pour le fœtus, pour l'enfant futur et également pour le lien mère-enfant. Pourtant, cette grossesse est peut-être pour ces femmes une chance à saisir afin de sortir de l'exclusion et de la marginalité, pour peu qu'elles puissent bénéficier d'une prise en charge adaptée. Celle-ci ne peut se concevoir qu'au sein d'équipes multidisciplinaires, aux compétences spécifiques (obstétricale, néonatale, pédiatrique, toxicologique, psychologique), largement ouverte vers le travail en réseau. La prise en charge précoce améliore les paramètres obstétricaux et néonataux de manière incontestable (BENOS, 1999).

1. Conséquences périnatales de la toxicomanie aux opiacés en l'absence de prise en charge adaptée

a. Effets des opiacés sur le cycle menstruel et sur la grossesse

Les patientes héroïnomanes présentent de fréquents troubles du cycle à type d'aménorrhée ou oligoménorrhée, ceux-ci étant liés à un effet antigonadotrope et hyperprolactinémiant des opiacés.

En effet, les opiacés dépriment la pulsativité de l'hormone hypothalamique Gn-RH (gonadotropin-releasing hormone ou gonadoliberine), hormone qui stimule la libération des gonadotrophines : FSH (follicle-stimulating hormone ou hormone folliculostimulante) et LH (luteinizing hormone ou hormone lutéinisante). L'hyposécrétion de ces deux hormones hypophysaires est à l'origine d'une baisse de la maturation sexuelle. De plus, les opiacés stimulent la libération de PRF (prolactin-releasing factor) au niveau de l'hypothalamus, ce qui a pour conséquence l'hypersécrétion hypophysaire de prolactine, et donc une galactorrhée et une aménorrhée (MARIEB, 1999).

Si l'on ajoute à cela une fréquence accrue des maladies sexuellement transmissibles, avec leur retentissement possible sur la fertilité, et une diminution de la libido sous opiacés, on imagine aisément l'absence chez ces patientes d'observance en matière de contraception. La grande majorité des grossesses survient ainsi de manière inopinée, au terme d'aménorrhées prolongées, aboutissant le plus souvent à une découverte tardive de la grossesse, rendant l'IVG (interruption volontaire de grossesse) difficile ou impossible lorsqu'elle est souhaitée, et retardant le suivi obstétrical (BENOS, 1999).

Ces grossesses sont classiquement peu suivies, et il est bien souvent difficile, dans les complications observées, de faire la part du rôle du toxique et du rôle du mode de vie lié à sa consommation (vagabondage, paupérisation, prostitution parfois).

La consommation d'héroïne au cours de la grossesse serait à l'origine d'avortements spontanés. Leur fréquence relative (entre 15 et 30 %) est en fait difficile à apprécier. Compte tenu du diagnostic tardif de la grossesse, de nombreuses fausses couches se déroulent sans intervention médicale. Cependant il semble que l'héroïne entraîne une augmentation des pertes de grossesse par rapport à la population générale.

La toxicomanie aux opiacés serait également responsable d'accouchements prématurés. Leur fréquence est estimée entre 20 et 56 %, ce qui est considérable. L'influence du toxique, par une irritabilité utérine due aux épisodes de sevrage *a minima*, est probable, mais un rôle majeur est attribué aux facteurs d'environnement et au mode de vie de ces mères.

L'héroïnomanie n'est responsable que de peu de problèmes d'accouchement : on note une fréquence plus élevée de présentation du siège (liée à la prématurité), un liquide amniotique plus fréquemment teinté (caractéristique d'une souffrance fœtale par alternance overdose-manque), un raccourcissement de la durée du travail. En revanche, les complications du *post-partum* ne sont pas plus élevées chez les héroïnomanes (LEJEUNE, 2007).

Le vécu de la grossesse est difficile et pose de gros problèmes d'identification symbolique.

Les pratiques d'injection, l'exclusion sociale, la prostitution, sont autant de sources de risques associés, en particulier infectieux, qui ne sont pas spécifiques à la grossesse, et que nous n'aborderons pas (HENRION et al., 1996).

b. Effets des opiacés sur le fœtus

Tous les opioïdes traversent le placenta. Après une prise d'opiacés par la mère, les taux sanguins s'élèvent très rapidement chez le fœtus, ils décroissent beaucoup moins vite chez le fœtus que chez la mère.

Le principal risque de l'exposition *in utero* aux opiacés est la survenue d'une souffrance fœtale anoxique, voire d'une mort *in utero*. Des épisodes de stress, imposés au fœtus par des prises irrégulières d'héroïne, entraînent un syndrome de sevrage intra utérin. Celui-ci s'accompagne d'émission méconiale, d'agitation fœtale, d'une augmentation des catécholamines dans le liquide amniotique ou encore d'épisodes de tachycardie fœtale.

Le retard de croissance intra utérin (lié autant à la malnutrition, au mode de vie, au tabagisme, qu'à l'héroïne) touche 30 % des nouveaux-nés environ (HENRION, 1996).

L'héroïne, à l'inverse d'autres substances, n'est pas tératogène. Les publications faisant état d'une augmentation des malformations sont en fait le témoin d'intoxications associées, et en particulier de l'intoxication à l'alcool, puissant tératogène (BENOS, 1999).

Un sevrage brutal au premier trimestre accroît le risque de fausse couche spontanée. Cette situation, compte tenu de la découverte tardive de la grossesse, échappe souvent au contrôle médical.

Au troisième trimestre, des prises irrégulières d'héroïne, liées aux aléas du « deal », ou à des essais de sevrage autogérés par la patiente, exposent à des souffrances fœtales aiguës pouvant aboutir à la mort fœtale *in utero*. De fait, en dehors d'un strict contrôle médical, le sevrage de l'héroïnomanie est fortement déconseillé au troisième trimestre de grossesse (LEJEUNE, 2007).

c. Effets des opiacés sur le nouveau-né

Les nouveaux-nés de mères héroïnomanes naissent souvent prématurément et présentent un poids de naissance faible (entre 2300 et 2600 grammes en moyenne).

La mortalité périnatale est élevée (risque multiplié par deux ou trois par rapport à un groupe témoin), les troubles respiratoires, et notamment l'inhalation méconiale, constituent la première cause de mortalité du nouveau-né.

Le syndrome de sevrage du nouveau-né est souvent imprévisible, plus ou moins tardif, parfois inexistant. Il apparaît après un intervalle libre variant de quelques heures à dix jours (retardé en particulier en cas de polytoxicomanie impliquant des barbituriques). Il faut donc être très vigilant devant l'apparition de symptômes d'alerte car ce syndrome peut être gravissime voire mortel.

Il se caractérise par des signes neurologiques (de type agitation, hyperexcitabilité, cris aigus, troubles du sommeil, trémulation, hypertonie, voire convulsions) associés à des signes digestifs (mauvaise succion, régurgitations, vomissements, diarrhée avec déshydratation). On observe également une tachypnée avec parfois alcalose, apnée, hoquet, accès de sueurs profuses, accès de rougeur cutanée (HENRION, 1996).

Cette séméiologie, systématiquement recherchée à la naissance, peut être codifiée par le score de Finnegan. Les premiers jours, et jusqu'à l'expression du syndrome de sevrage, le score est établi toutes les quatre heures. En fonction du résultat, il est possible d'adapter le traitement chez les nouveaux-nés (BENOS, 1999). Divers traitements sont utilisés :

- l'Elixir parégorique : il s'agit d'une solution de morphine, dosée à 0,05 %, administrée sur la base de 3 à 4 gouttes par kilo toutes les quatre heures, sans dépasser 12 gouttes par prise. Sa teneur en alcool peut être responsable, en utilisation prolongée, de troubles gastriques et d'oesophagite ;
- le chlorhydrate de morphine en sirop à 0,01 % (soit 1 mg pour 10 ml). Selon le poids de l'enfant et le score de Finnegan, la posologie varie de 1,1 mg à 5,5 mg six fois par jours ;
- la chlorpromazine (Largactil®) : 1 à 2 mg/kg/jour en trois prises, avec une posologie maximale de 5 mg/kg/jour ;
- le diazépam (Valium®) à la dose de 0,5 à 2 mg trois fois par jour ;
- le phénobarbital à la dose de 5 à 8 mg/kg/jour en trois prises (il contrôle bien l'irritabilité et l'insomnie) (HENRION, 1996).

Lorsque la symptomatologie est bien contrôlée par le traitement, le score de Finnegan est établi toutes les huit heures. Après quelques jours de stabilité clinique, la diminution progressive du traitement peut se faire, le contrôle devant être maintenu 48 heures après l'arrêt du traitement (BENOS, 1999). Cette prise en charge du syndrome de sevrage, accompagnée de mesures de nursing appropriées (fractionnement des repas, laits épaissis anti-régurgitations), peut se prolonger plusieurs jours, ce qui nécessite souvent des mesures d'hospitalisation et de surveillance adaptées.

d. Effets des opiacés sur le lien mère-enfant

Des interactions négatives entre une mère perturbée et un nouveau-né en souffrance sont à l'origine de troubles de l'attachement mère-enfant, avec risque de séparation ou de maltraitance (ROPERT et al., 1997).

Une enquête rétrospective menée de 1988 à 1993 dans le Nord des Hauts-de-Seine avait montré, en l'absence d'une prise en charge structurée, des résultats catastrophiques, avec seulement un tiers des enfants élevés par leur mère. L'analyse de cette série et de la littérature

montre que le devenir de ces enfants dépend essentiellement de la qualité de leur environnement et de pathologies indirectement liées à la toxicomanie (prématurité, infection par le virus du SIDA, conséquences de la consommation par la mère d'alcool) (ROBINS et al., 1993).

2. La substitution par la méthadone chez la femme enceinte

Il a été établi précédemment que la grossesse d'une femme toxicomane à l'héroïne est une grossesse de très haut risque médico-social. Il a donc fallu trouver de nouvelles modalités de prise en charge, globale et multidisciplinaire, n'ayant comme objectif que le bien-être de la mère, le bien-être de l'enfant et les liens mère-enfant. Les traitements de substitution ont été, depuis les années 1990, une opportunité pour cette prise en charge.

Toutes les études montrent qu'une prise en charge précoce, par une équipe obstétricale et pédiatrique ayant l'expérience du suivi de ces patientes, réduit considérablement toutes les morbidités associées. Cette équipe doit agir en collaboration avec un médecin généraliste expérimenté et avec un centre de soins pour toxicomanes.

Cette prise en charge doit avoir l'ambition de se fixer les objectifs suivants :

- la naissance d'un enfant à terme et en bonne santé,
 - la prise en charge adaptée du nouveau-né sans séparation mère-enfant,
 - l'établissement du lien mère-enfant,
 - le retour à domicile de l'enfant avec sa mère
- (JANSSON, 2005).

La grossesse chez la femme héroïnomanie est une indication à la substitution par la méthadone. Les modalités de traitement sont identiques à celles d'une femme non enceinte. La buprénorphine est probablement dénuée de risque tératogène. La méthadone lui est préférée pendant la grossesse, en raison de l'expérience clinique acquise avec la méthadone, et du fait que l'action agoniste-antagoniste de la buprénorphine est source d'accidents peu prévisibles en cas d'anesthésie (césarienne).

« La meilleure façon d'aider l'enfant de mère toxicomane, c'est d'abord d'aider la mère »
Kandall, 1993.

En effet, la prescription d'un traitement de substitution et le soutien médicopsychosocial qui doit l'accompagner sont des outils qui se sont avérés très efficaces en cas de dépendance de la mère aux opiacés. Un sevrage de l'héroïne ne devra être discuté au cours de la grossesse, que s'il correspond à un souhait explicite de la patiente. Il peut être responsable d'avortements s'il est trop précoce (premier trimestre). Il ne doit pas être entrepris au troisième trimestre, en raison du risque d'accouchement prématuré. Il peut se discuter au deuxième trimestre, uniquement dans le cadre d'une hospitalisation complète ou de jour.

Un éditorial de J. Ward a repris les effets bénéfiques d'un traitement de substitution par la méthadone pendant la grossesse : protection du fœtus contre les effets délétères des épisodes successifs de pic et surtout de nadir des taux d'opiacés, prévention des risques de transmissions virales, amélioration du suivi médical de la grossesse, prévention de la prématurité, du retard de croissance intra-utérin et des autres complications périnatales, prévention des rechutes de consommation d'héroïne et d'autres substances psychoactives si la posologie de méthadone est suffisante (WARD et al., 1999).

En revanche le syndrome de sevrage néonatal après méthadone est un peu plus sévère et prolongé qu'avec l'héroïne. La diminution des doses de méthadone en fin de grossesse, souvent réclamée par les femmes pour minimiser ce syndrome de sevrage du nouveau-né, est plus dangereux qu'utile. En effet, une femme mal équilibrée risque d'augmenter sa consommation d'autres substances psychoactives, ce qui peut aggraver le syndrome de sevrage néonatal, en particulier en cas de mésusage de benzodiazépines. Plusieurs auteurs insistent d'ailleurs sur la nécessité de maintenir des posologies élevées en cours de grossesse, voire d'augmenter la posologie au troisième trimestre (JANSSON et al., 2005).

Après l'accouchement, la prise en charge se fait en unité mère-enfant. L'objectif principal est de favoriser activement l'établissement d'un lien mère-enfant harmonieux. Le traitement du syndrome de sevrage néonatal repose essentiellement sur des mesures de nursing, avec idéalement la mère comme acteur principal. En cas de syndrome de sevrage sévère (score de Finnegan > 8), le traitement généralement prôné est un soluté de morphine. L'allaitement maternel doit être favorisé au maximum. De nombreux travaux montrent un passage faible de la méthadone dans le lait maternel.

a. Est-ce que la grossesse modifie les résultats d'un traitement par méthadone ?

Une étude a été menée dans un hôpital de Minneapolis entre 1994 et 2003. Elle avait pour objectif de comparer les résultats du traitement par méthadone chez des femmes enceintes et chez des femmes non-enceintes, toutes participantes à un programme de sevrage par méthadone (CRANDALL et al., 2004).

Pour chaque cas, la période d'étude était de neuf mois.

Deux groupes de 51 femmes chacun ont été formés. Le groupe 1 comprenait 51 femmes enceintes sous méthadone, et le groupe 2, 51 femmes également sous méthadone, non-enceintes au début de l'étude et qui ne sont pas tombées enceintes durant les neuf mois qui suivaient.

Les comparaisons ont porté sur :

- des caractéristiques démographiques (moyenne d'âge, statut social, origine ethnique) ;
- le score ASI (Addiction Severity Index);
- le score DIRS (Drug Impairment Rating Scale);
- les comorbidités psychiatriques;
- la fréquence de consommation d'opioïdes, de cocaïne et de méthadone dans les trente derniers jours ;
- les dosages urinaires de substances illicites (effectués une fois par semaine).

En ce qui concerne les données démographiques, les résultats ont montré que les femmes enceintes étaient plus jeunes, qu'elles avaient tendance à être d'origine noire-américaine et célibataires.

La comparaison des scores ASI et DIRS chez les femmes enceintes et non-enceintes a montré que les deux groupes étaient comparables en ce qui concerne la sévérité de l'addiction. Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne les dosages urinaires et la prise d'autres substances psychoactives.

Globalement, les résultats de cette étude indiquent que pour ces femmes, le fait d'être enceinte ne modifie en rien leur tendance à consommer des produits illicites et des substances psychoactives.

La grossesse a souvent été considérée comme un facteur de motivation pour l'abstinence. Même si la grossesse motive certaines femmes pour rentrer dans un programme de sevrage, le stress d'être bientôt mère est tel qu'il négative tout l'effet positif de cette motivation, si bien que la femme continue de consommer des opiacés ou d'autres substances psychoactives dans le but de gérer ce stress (KISSIN et al., 2001). Ceci nous amène à conclure que le traitement de substitution par la méthadone chez la femme enceinte doit systématiquement être accompagné d'un soutien psychologique (SLOAN, 1998).

b. Faut-il modifier la posologie de la méthadone au cours de la grossesse ?

La grossesse entraîne des modifications physiologiques et métaboliques induisant une baisse du taux sanguin de méthadone et une augmentation de la demi-vie d'élimination. Il est donc parfois nécessaire d'adapter la posologie. La mesure de la méthadonémie peut accompagner un suivi clinique plus intense. On peut conseiller dès le premier trimestre de fractionner la dose quotidienne en deux prises, ainsi les taux sanguins de méthadone subiront le moins possible de variations, ce qui diminue l'activité foetale (JUBINEAU, 2003).

c. La méthadone est-elle tératogène ?

Les effets tératogènes des opiacés et de la méthadone sont mal connus. Doberczak et al. ont rapporté que l'usage de la méthadone pendant la grossesse était associé à un poids de naissance plus élevé et à un périmètre céphalique plus important. Pour Kandall et al., les enfants dont la mère prend de la méthadone ont un poids de naissance (2961 grammes) inférieur à celui des enfants dont la mère ne prend rien (3176 grammes), mais supérieur à celui des enfants dont la mère prend de l'héroïne (2615 grammes). Il semble donc que l'usage de méthadone pendant la grossesse n'entraîne pas de diminution majeure du poids de naissance (HEARD, 1996).

La publication d'un cas de malformation fœtale chez un enfant dont la mère a pris de la méthadone pendant sa grossesse soulève le problème du risque foeto-natal lié à la méthadone. En effet, une équipe médicale anglaise a rapporté en 1996 un cas de bride amniotique avec constriction du poignet et malformation de la main chez un enfant né d'une mère prenant de la méthadone à la posologie de 130 milligrammes par jour. Le diagnostic a été posé lors de l'échographie systématique faite à vingt semaines d'aménorrhée pour bilan de la morphologie fœtale. La bride amniotique est une pathologie bien connue dont la pathogénie est mal renseignée. L'amnios est la plus interne des deux membranes ovulaires. Des brides peuvent se produire allant d'un point à un autre de l'amnios ou d'un point de l'amnios à l'embryon. Elles peuvent produire sur l'embryon des sillons des membres, responsables de troubles trophiques de la partie distale, ou des strictions pouvant entraîner jusqu'à l'amputation. Le degré des malformations dépend de la sévérité des brides et de l'âge gestationnel auquel elles apparaissent. Dans cette observation, aucune corrélation n'a été établie entre le fait de prendre de la méthadone et l'existence de cette bride (DALY et al., 1996).

d. Y-a-t-il une corrélation entre l'administration de fortes doses de méthadone au cours de la grossesse et la survenue du syndrome de sevrage néonatal ?

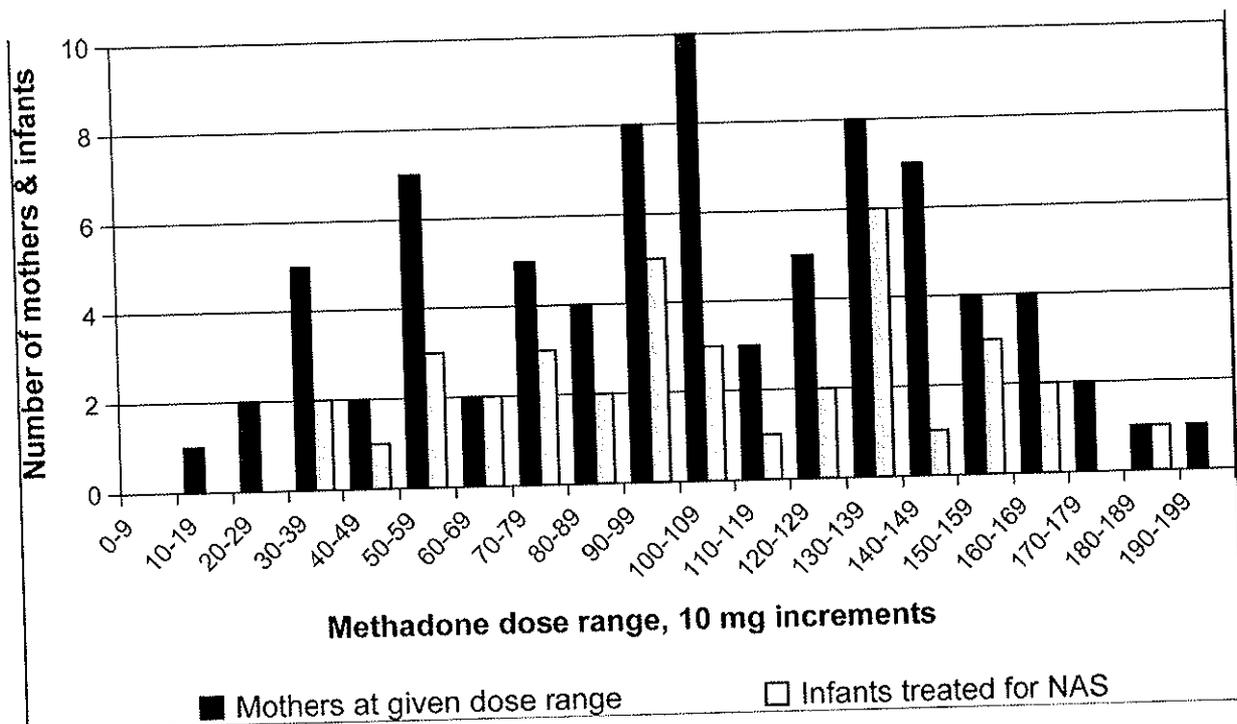
La réponse thérapeutique à la méthadone est fonction de la dose. De fortes doses sont associées à de meilleurs résultats chez les patientes non-enceintes, et les directives nationales recommandent d'augmenter la dose de méthadone chez les femmes enceintes présentant un syndrome de sevrage.

En effet, l'administration de méthadone chez la femme enceinte dépendante aux opioïdes réduit les taux de morbidité et de mortalité maternels et favorise la naissance d'enfants à terme, en comparaison avec les mères qui prennent de l'héroïne. La méthadone est également associée à un meilleur suivi obstétrical et une meilleure préparation aux futures fonctions de parent.

Chez l'enfant, le principal risque est la survenue du syndrome de sevrage néonatal. Celui-ci est dû à l'arrêt brutal de méthadone à la naissance. Quand les symptômes sont faibles, ce syndrome ne nécessite aucun traitement et disparaît progressivement. Dans certains cas, les symptômes sont plus sévères, ceux-ci requièrent l'établissement d'un traitement par soluté de morphine et l'hospitalisation.

Nous avons donc voulu savoir si la survenue d'un syndrome de sevrage néonatal sévère était liée à la prise de fortes doses de méthadone par la mère au cours de sa grossesse. Une étude a été menée en Californie entre février 1999 et mai 2003, sur 81 femmes enceintes sous méthadone et leurs 81 progénitures.

Le graphe suivant présente le nombre de nouveaux-nés traités pour un syndrome de sevrage néonatal, en fonction de la dose de méthadone administrée à la mère au cours de sa grossesse :



(Source : Mc CARTHY et al., 2005)

Pour déterminer si des doses élevées de méthadone étaient responsables d'une augmentation du risque de survenue d'un syndrome de sevrage néonatal, la cohorte a été divisée en deux groupes approximativement égaux, en fonction de la dose de méthadone administrée : d'une part les mères qui ont été traitées par une dose inférieure à 100 mg de méthadone par jour, d'autre part celles qui ont pris une dose supérieure ou égale à 100 mg par jour.

Le tableau suivant montre les conséquences chez les nouveaux-nés en fonction de la dose administrée à la mère (supérieure ou inférieure à 100 mg par jour) :

	Maternal methadone dose group			P value
	All (n = 81)	≥100 mg/d (n = 45)	<100 mg/d (n = 36)	
Maternal dose (mg/d) [*]	101 ± 42.4	132 ± 24.1	62 ± 24.3	.08 [†]
Gestational age (wk) [*]	37.3 ± 3.1	37.1 ± 2.9	37.2 ± 3.3	.47 [‡]
Birth weight (g) [*]	2792 ± 694.6	2795 ± 693	2787 ± 687	.74 [‡]
Infants treated for NAS (n)	37 (46%)	19 (51%)	18 (49%)	.32 [§]
Positive infant toxicologic result (n)	15 (18%)	5 (11%)	10 (27%)	.05 [§]

* Data are given as mean ± SD.

† Independent samples *t*-test.

‡ Mann-Whitney test.

§ Chi-squared test.

Infant outcomes by maternal methadone dose group

(Source : Mc CARTHY et al., 2005)

Les résultats du tableau nous révèlent que :

- le groupe des « fortes » doses ont pris moins de drogue au cours de la grossesse. En effet, 11% des enfants de mère ayant reçu de fortes doses de méthadone au cours de la grossesse étaient positifs aux drogues illicites contre 27% parmi le groupe des « faibles » doses ;
- il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne le nombre d'enfants traités pour un syndrome de sevrage néonatal (51% des enfants de mères sous fortes doses, contre 49% des enfants de mères sous faibles doses) ;
- il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne le nombre de semaine de gestation, et le poids moyen à la naissance.

Cette expérience permet donc de conclure qu'il n'y a aucun lien évident entre l'augmentation du risque de survenue d'effets indésirables chez les bébés et le fait qu'ils aient été exposés à de fortes doses de méthadone. En effet, le taux de traitement pour cause de syndrome de sevrage néonatal et la durée d'hospitalisation des nouveaux-nés étaient semblables pour les deux groupes (fortes et faibles doses de méthadone).

De plus, dans cette étude nous avons remarqué que, chez les femmes traitées par de fortes doses de méthadone, la consommation d'autres drogues au cours de la grossesse était diminuée. Nous pouvons donc conclure que des fortes doses de méthadone conduisent à une baisse de la consommation d'héroïne ou d'autres substances psychoactives (McCARTHY et al., 2005).

e. Initiation et stabilisation d'un traitement de substitution chez la femme enceinte héroïnomanne

Pour les patientes dépendantes aux opioïdes entrant dans un programme de substitution dès le début de la grossesse, le traitement de choix est la méthadone.

En ce qui concerne les patientes stabilisées par la méthadone avant même la grossesse, elles doivent rester sous ce traitement.

Les femmes traitées par la buprénorphine devront être placées sous méthadone. D'après des études cliniques, l'approche suivante est suggérée :

- les patientes prenant 2 à 4 mg de buprénorphine par jour sont basculées à 20 mg de méthadone par jour ;
- celles prenant 6 à 8 mg de buprénorphine sont passées à 30 mg de méthadone ;
- et enfin, les patientes qui prennent plus de 8 mg de buprénorphine par jour, prendront une dose initiale de 40 mg de méthadone.

De plus fortes doses initiales de méthadone ne sont pas recommandées dans les premiers jours à cause du risque de sédation excessive.

Quand le traitement par méthadone est mis en place, il est important de revoir avec la patiente la nécessité d'éviter l'utilisation d'autres drogues, licites ou illicites, pour sa santé mais aussi pour la réussite du traitement. Il faut également la prévenir des éventuelles interactions existantes entre la méthadone et ces substances psychoactives.

La dose initiale journalière de méthadone est comprise entre 10 et 30 mg. Pour les femmes dépendantes aux opioïdes oraux d'action rapide comme la codéine, l'hydrocodone ou l'oxycodone, des doses plus faibles peuvent être utilisées. Si la patiente présente un syndrome de sevrage au bout de quelques heures, il est possible d'ajouter des doses de 5 à 10 mg de méthadone toutes les 4 à 6 heures. Cela prend quatre à cinq jours pour atteindre le « steady state » avec la méthadone. La posologie est ensuite augmentée très progressivement, par paliers, tous les 3 à 5 jours.

Etant donné sa longue demi-vie, la méthadone est généralement administrée une seule fois par jour. Cependant, les patientes se plaignent fréquemment d'une augmentation des symptômes de sevrage au fur et à mesure que la grossesse progresse. Ceci nécessite alors une augmentation de la dose afin de maintenir le taux plasmatique de méthadone dans la zone thérapeutique, de prévenir la rechute et de réduire les symptômes dus au manque. De plus, au cours du troisième trimestre de la grossesse, les taux plasmatiques de méthadone diminuent, les symptômes de sevrage augmentent. Ceci est lié à une augmentation du métabolisme de la méthadone et une accélération de son élimination au cours du troisième trimestre. Un taux plasmatique de 0,24 mg/L semble être adéquate pour prévenir ces symptômes de sevrage au cours de la grossesse. En fonction des taux plasmatiques et des signes cliniques, la posologie de méthadone sera adaptée.

Si une dose unique journalière ne suffit pas à pallier au syndrome de manque, il est possible de fractionner les doses. La dose journalière totale sera alors divisée en deux prises séparées d'au moins 8 heures. Les doses fractionnées semblent être avantageuses au troisième trimestre de grossesse, notamment quand le métabolisme et la clairance de la méthadone augmentent. Ce fractionnement a des effets bénéfiques sur l'agitation et la respiration fœtale

Après l'accouchement, il est recommandé de maintenir les patientes sous des doses de méthadone similaires à celles reçues avant la grossesse (JONES et al., 2008).

f. Méthadone et allaitement maternel

Le lait maternel est la forme de nutrition la plus complète pour un nouveau-né, apportant de nombreux bénéfices pour sa santé, sa croissance, son système immunitaire... La quantité globale de méthadone retrouvée dans le lait maternel semble être faible (entre 21 et 314 ng/ml), et ne semble pas être liée à la dose maternelle de méthadone. Il a été démontré que l'ingestion de ce lait était associée à un syndrome de sevrage néonatal moins sévère. Par conséquent, l'allaitement maternel est compatible avec la prise de méthadone et doit être encouragé.

Certaines situations contre-indiquent cet allaitement maternel, comme une infection par le virus HIV, ou encore la prise de drogues illicites ou d'alcool.

g. Conclusion sur l'usage de la méthadone au cours de la grossesse

Ces études qui s'étalent sur une période de plus de vingt ans ont montré que la méthadone n'est pas responsable de malformations, de mort ou d'hypotrophie fœtale. Le syndrome de sevrage des enfants dont la mère a pris de la méthadone à une dose modérée est moins sévère et moins fréquent. Le devenir à long terme des enfants est semblable à celui d'enfants dont la mère n'a pas pris de toxiques et appartenant au même milieu socio-économique. La prescription de méthadone au cours de la grossesse, sous contrôle médical et obstétrical régulier, semble donc compatible avec une grossesse et un accouchement sans problèmes.

K. Conditions de prescription et de dispensation

Le cadre d'utilisation de la méthadone dans la prise en charge des toxicomanes a été défini une première fois dans la circulaire DGS n°14 du 7 mars 1994. La prescription et la délivrance de méthadone étaient alors réservées à des centres autorisés par le ministère chargé de la Santé après avis d'une commission consultative des traitements de substitution, les CSST (Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes).

Ces centres présentent les caractéristiques suivantes :

- la prescription de méthadone doit s'accompagner d'un suivi sur le plan médical, social et psychologique que l'équipe pluridisciplinaire du centre doit être en mesure de proposer à ce public ;
- tous les toxicomanes s'adressant au centre ne relèvent pas d'une indication de prescription de méthadone. L'équipe du centre doit donc être en mesure de proposer d'autres modalités de prise en charge en dehors de cette possibilité de prescription ;
- chaque centre ne pourra prescrire de la méthadone, dans un même temps, à plus de cinquante personnes dépendantes aux opiacés.

La circulaire DGS/DHOS n°2002/57 du 30 janvier 2002 étend la primo-prescription de méthadone aux médecins exerçant en établissement de santé.

Cette évolution a pour principal objectif de créer des conditions permettant de rendre la méthadone plus accessible, de toucher des personnes qui ne fréquentent pas les centres spécialisés de soins et, ainsi, de répondre aux besoins d'un plus grand nombre de patients usagers de drogues. Il s'agit de diversifier les lieux et les situations dans lesquels un traitement de substitution peut être entrepris, dans le cadre d'un suivi médico-psycho-social adapté.

Les situations permettant d'envisager la primo-prescription d'un traitement à base de méthadone en établissement de santé sont les suivantes :

- un séjour en établissement de santé peut, dans certains cas, constituer une opportunité pour commencer un traitement de substitution, en particulier s'agissant d'hospitalisation pour suivi obstétrical, soins psychiatriques, pathologies somatiques graves de type infectieux, traumatologie et soins de suite ;
- la primo-prescription d'un traitement de substitution par des médecins exerçant en établissement de santé doit également permettre de résoudre certaines difficultés spécifiques qui se posent en milieu pénitentiaire dans l'accès aux traitements de substitution ;
- une consultation à l'établissement de santé en ambulatoire.

La méthadone est un outil à utiliser dans la prise en charge de certains toxicomanes. Les objectifs de cette utilisation sont de favoriser, d'une part une stabilisation de la consommation de drogues issues du marché illicite (notamment l'héroïne) et de générer ainsi

un moindre recours à la voie injectable, source de transmission du virus HIV, d'autre part une insertion dans le système sanitaire pour une prise en charge de la dépendance mais aussi pour faciliter le suivi médical d'éventuelles pathologies associées, psychiatriques et/ou somatiques. Enfin l'objectif ultime est une insertion sociale, dans une vie sans dépendance à un quelconque produit, y compris à la méthadone. Ce cadre exclut donc la possibilité d'utiliser la méthadone comme produit de maintenance. Il s'agit donc d'un traitement de substitution.

1. Les modalités de prescription

La méthadone est un médicament soumis à une prescription initiale réservée aux médecins exerçant en Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes (CSST) ou aux médecins exerçant dans un établissement de santé dans les cas prévus par la circulaire DGS/DHOS n°2002/57 du 30 janvier 2002. Son renouvellement peut être effectué par un médecin exerçant en CSST ou en établissement de santé, ou par un médecin de ville, uniquement selon les modalités de relais prévues par la circulaire précitée.

Elle nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

S'agissant d'un stupéfiant, la prescription doit être faite sur une ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999 (ordonnance sécurisée). La durée maximale de prescription est limitée à 14 jours. La délivrance est fractionnée par période de 7 jours.

Les toxicomanes pouvant bénéficier d'une prescription de méthadone doivent :

- être âgés de plus de quinze ans ;
- être volontaires et accepter les contraintes de cette prise en charge : venue quotidienne au centre, analyses d'urines et suivi régulier ;
- être dépendants majeurs et avérés à un produit opiacé depuis au moins cinq ans (héroïne, codéine...). L'intoxication actuelle est attestée par une analyse d'urine, comprenant notamment une vérification de l'absence de méthadone ;
- avoir entrepris sans succès durable plusieurs cures de sevrage.

L'indication officielle est la suivante : traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

La méthadone est remboursée à 65 % par la sécurité sociale.

2. La mise en place du traitement par méthadone

Il devra être proposé une prise en charge adaptée et diversifiée, avec, en fonction des besoins de la personne, un suivi sur le plan médical, social et psychologique, ainsi qu'un accompagnement éducatif. La prise en charge du patient doit être globale et coordonnée.

La prescription de la méthadone relève de la décision du seul médecin. Toutefois, cette prescription engage également l'ensemble de l'équipe qui réalise conjointement la prise en charge médico-psychologique et socio-éducative des patients ; il convient donc que celle-ci soit non seulement informée mais aussi consultée.

En préalable à toute prescription, un bilan social, clinique et psychiatrique sera établi. Une analyse urinaire est également requise, elle permet de vérifier la réalité d'une consommation récente d'opiacés et l'absence de prise de méthadone (qui comporte un traceur spécifique). Un soin particulier doit être porté à cette première analyse puisqu'elle constitue le seul moyen pour vérifier qu'un même patient ne bénéficie pas de deux suivis avec prescription de méthadone.

Les modalités du relais vers un médecin de ville doivent être envisagées dès le début du traitement. Le relais doit s'opérer dès que le traitement est stabilisé (information AP-HP, 1995).

a. La prescription par un médecin de ville

Le médecin exerçant en CSST ou en établissement de santé, en collaboration avec l'équipe, sera seul à déterminer l'opportunité d'une orientation vers la médecine de ville. D'une manière générale, cette orientation sera jugée opportune quand l'équipe estimera que le patient a la capacité de gérer de manière autonome son traitement et qu'un suivi institutionnel n'est plus indispensable (dosages urinaires négatifs aux opiacés, acquisition d'un minimum de stabilité sociale, amélioration de l'équilibre personnel).

Le médecin du centre devra négocier, avec le patient, le médecin généraliste en qui il place sa confiance. Celui-ci doit être contacté par le médecin du centre. Après son accord, le médecin du centre établit, sur une ordonnance sécurisée, la prescription initiale pour une durée ne pouvant excéder sept jours. Il note sur cette ordonnance le nom du médecin vers qui il oriente le patient.

La prescription par le médecin de ville ne pourra se faire que si celui-ci a été contacté préalablement par le médecin du centre et si son nom figure effectivement sur l'ordonnance initiale. Ce fonctionnement permet d'éviter le renouvellement par plusieurs médecins de ville d'une même prescription initiale. (DGS/DHOS, 2002).

b. Le suivi du traitement

Il est généralement admis qu'il faut suivre le traitement à la méthadone des toxicomanes par le dépistage urinaire du médicament, afin de s'assurer de l'observance du traitement. Des tests EMIT existent à cet effet avec des seuils de détection de 300 ng/ml. Une méthode CEDIA existe pour la détection du métabolite EDDP dans les urines avec un seuil de détection de 100 ng/ml. Des méthodes HPLC et FPIA peuvent aussi être utilisées. Il convient néanmoins de préciser que le propoxyphène possède une structure chimique très voisine de celle de la méthadone et peut, par conséquent, interférer lors du dosage par méthode HPLC. Pendant les trois premiers mois de prescription, les analyses urinaires de contrôle sont pratiquées une à deux fois par semaine. Ensuite, elles sont pratiquées deux fois par mois (VINET, 2006).

Les contrôles urinaires peuvent également porter sur les opiacés naturels et/ou de synthèse, l'alcool, la cocaïne, les amphétamines, le cannabis, le LSD. La recherche et le dosage de l'ensemble des produits listés ne sont pas systématiques. Le choix des substances toxicomanogènes à doser doit s'appuyer sur des notions cliniques, thérapeutiques et pharmacologiques. La détermination de la fréquence de prescription des analyses urinaires est sous la responsabilité du médecin prescripteur (VINET, 2006).

Des dosages sanguins pourraient être pertinents dans le cas de défaut de réponse, pour s'assurer de l'observance du traitement et de l'atteinte d'un seuil plasmatique de 400 ng/ml, avant d'envisager l'abandon du traitement (VINET, 2006).

Alors que le dépistage urinaire permet de déceler une consommation datant d'au plus 1 à 3 jours, le dépistage dans les cheveux peut permettre de retracer des consommations de 3 mois. Le dépistage dans la salive a aussi été proposé avec souvent des concentrations supérieures aux concentrations plasmatiques. Cependant ce dépistage fait face à des

problèmes techniques et à une possibilité de contamination par d'autres drogues prises per os, notamment le cannabis (Réseau santé ADDICTION SUD, 2007).

■ Les posologies

La dose initiale de méthadone est établie en fonction de l'évaluation quantitative de la consommation d'opiacés, de la fréquence et du mode d'administration de l'héroïne, de la prescription concomitante éventuelle de psychotropes et du bilan des fonctions hépatorénales.

La première dose quotidienne est habituellement de 20 à 30 mg selon le niveau de dépendance physique.

Parmi les conseils de bonnes pratiques, on retient la nécessité de respecter un délai d'environ 24 heures après la dernière prise d'opiacés (10 heures d'après l'AMM).

La posologie est ensuite adaptée progressivement, sous surveillance médicale, en fonction des besoins de chaque patient. La posologie sera augmentée par paliers de 10 mg. Ces paliers doivent durer quatre à dix jours (nécessaires pour atteindre le « steady-state »), pour éviter le risque d'accumulation de la méthadone.

En cas de prises connues ou suspectées de benzodiazépines et/ou d'alcool, une surveillance renforcée des effets de la prise de méthadone doit être envisagée dans les heures qui suivent (3 à 8 heures).

Les patients pour lesquels on connaît un haut niveau de dépendance et de tolérance doivent bénéficier d'une posologie à l'induction de 25 à 40 mg/jour et d'une adaptation de posologie par paliers de 10 mg.

A l'inverse, chez ceux pour qui le niveau de dépendance et de tolérance est présumé faible ou difficile à apprécier, la posologie à l'induction ne doit pas dépasser 10 à 20 mg/jour, et les augmentations de posologie se faire par paliers de 5 mg.

La posologie d'entretien se situe entre 60 et 100 mg/jour, mais des posologies supérieures peuvent s'avérer nécessaires.

Certains facteurs influencent la posologie de la méthadone, ce qui doit conduire à une adaptation de la posologie. Ces facteurs influents sont :

- les comorbidités psychiatriques : la posologie moyenne chez ces sujets est plus élevée (de l'ordre de 150 mg/jour) ;
- le poids des patients : les patients dont l'indice de masse corporelle (IMC) est élevé vont nécessiter une posologie plus importante, pour avoir des taux sanguins comparables à ceux des patients dont l'IMC est normal ;
- les facteurs génétiques : la méthadone subit d'importantes variations interindividuelles dans son métabolisme, variations déterminées par l'environnement et par des facteurs génétiques propres à chacun. Une partie des patients peut nécessiter une posologie supérieure à 100 mg, liée à une élimination hépatique élevée ;
- la consommation d'alcool : elle a pour conséquence une augmentation du pic plasmatique et une accélération de la pente d'élimination ;
- l'hépatite C : elle semble associée à la nécessité d'augmenter les posologies de méthadone. Okruhlica et Klempova apportent la confirmation que dans un programme sans dose limite de méthadone, les patients VHC positifs ont en moyenne une posologie de 30 mg supérieure aux patients VHC négatifs. Cela suggère que l'hépatite C est associée à des modifications métaboliques qui conduisent à augmenter la posologie de méthadone ;
- la grossesse et les modifications physiologiques qu'elle entraîne ;
- la co-prescription de médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques.

L'état clinique du patient est prépondérant dans l'adaptation de la posologie. Toutefois, la méthadonémie, en soutien à la clinique, peut permettre de s'extraire de situations cliniques incohérentes : persistance de la consommation d'opiacés illicites, absence de stabilisation clinique malgré l'augmentation de la posologie, demande inconsidérée du patient à augmenter la posologie. A partir de 120 mg/jour, il est justifié de faire une méthadonémie, pour éviter tout risque d'overdose. Celle-ci doit se situer entre 400 et 500 ng/ml pour la plupart des patients.

Méthadonémie	Signes cliniques
Inf. à 200 ng/ml	Signes de manque probables, inefficacité thérapeutique
200 à 400 ng/ml	Peu ou disparition des signes de manque, blocage des récepteurs opiacés incomplet
400 à 500 ng/ml	Optimal : habituellement plus de signe de manque, blocage des récepteurs opiacés effectif
500 à 700 ng/ml	Signes de manque improbables, monitoring clinique (risque d'overdose)
Sup. à 700 ng/ml	Signes de manque improbables, rechercher les raisons d'une posologie/méthadonémie élevée, monitoring clinique (risque d'overdose)

En raison des risques de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointe), il est recommandé de ne pas prescrire un dosage entraînant une méthadonémie à 24 heures supérieure à 1000 ng/ml (Réseau santé ADDICTION SUD, 2007).

■ L'arrêt de la prescription

L'arrêt de la prescription est de la responsabilité du médecin, aux vues de l'évolution de l'état clinique, des consommations et de la situation personnelle et sociale du patient. Il peut être notamment motivé par un constat d'inefficacité de cette modalité de prise en charge se manifestant, par exemple, par des prises régulières d'autres stupéfiants, mais également par des actes de violence au sein du CSST ou de l'établissement hospitalier.

L'arrêt brutal du traitement entraîne l'apparition d'un syndrome de sevrage et une diminution de la tolérance acquise. L'arrêt du traitement doit donc se faire par diminution progressive de la posologie, par paliers, au moins hebdomadaires, de 5 à 10 mg. Pendant cette période de diminution progressive des doses, il est nécessaire d'être vigilant à toute reprise de l'intoxication qui nécessiterait un retour à la posologie antérieure (DGS/DHOS, 2002).

■ La délivrance de la méthadone

En CSST, le traitement est délivré quotidiennement au centre sous contrôle médical ou infirmier. Le médecin pourra, en fonction de la situation et notamment au regard de la stabilisation du patient, lui confier jusqu'à sept jours de traitement.

En établissement de santé, lorsque le patient est hospitalisé, le traitement est délivré quotidiennement en présence d'un infirmier. La méthadone est fournie par la pharmacie à usage intérieur de l'établissement (informations AP-HP, 1995).

Pour ce qui concerne la consultation externe, le médecin devra déterminer, en accord avec le patient, le pharmacien qui réalisera la dispensation du traitement. Le pharmacien doit être contacté par le médecin de ville. Le nom du pharmacien qui assurera la dispensation sera inscrit sur l'ordonnance sécurisée. Le médecin précisera également sur cette ordonnance s'il souhaite une délivrance fractionnée et dans ce cas, selon quel rythme.

Il est recommandé en début de traitement de ville une dispensation quotidienne réalisée par le pharmacien d'officine (DGS/DHOS, 2002).

La méthadone est un stupéfiant dont la durée maximale de prescription est limitée à 14 jours (selon un premier arrêté du 8 février 2000), et dont la délivrance doit être fractionnée (les fractions doivent correspondre à des durées de traitement de 7 jours), sauf mention contraire du prescripteur demandant une « délivrance en une fois » (selon un deuxième arrêté du 8 février 2000).

La prescription pourra, en cas de nécessité, prévoir que la dispensation par le pharmacien d'officine doit se faire quotidiennement.

La dispensation ne peut se faire qu'au vu :

- soit de la prescription initiale sur une ordonnance sécurisée du médecin du Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes ou exerçant en établissement de santé ;
- soit de la prescription initiale du médecin du CSST ou exerçant en établissement de santé **et** de la prescription du médecin traitant, également sur ordonnance sécurisée.

Le pharmacien doit inscrire sur l'ordonnancier, outre le nom du prescripteur de ville, le nom du prescripteur initial et le nom du CSST ou de l'établissement de santé dans lequel il exerce.

L. Les résultats obtenus avec la méthadone

Le nombre autorisé de places pour la substitution par méthadone dans les différents CSST est fixé par le ministère de la Santé : 5000 places en 1997 dont 3000 en CSST et 2000 en ambulatoire. Près de 6500 patients seraient actuellement suivis dans ce cadre.

Il semble que le nombre d'indications soit largement supérieur d'où l'existence de listes d'attente dans les CSST, même si ces prises en charge s'adressent le plus souvent à des héroïnomanes anciens (supérieur à cinq ans) ayant des problèmes médicaux, sociaux et souvent judiciaires.

La durée moyenne de suivi n'a pas encore été évaluée exactement mais apparaît très prolongée.

Dans l'ensemble, les tests et les recherches réalisés sur ces programmes font état de résultats intéressants. Les recherches tendent à montrer que les patients insérés dans les programmes consomment moins d'héroïne. Ceux-ci risquent moins de connaître l'incarcération que les toxicomanes hors traitement. La durée du traitement et la qualité de l'accompagnement semblent contribuer à la réduction de la délinquance et à la réduction de l'usage d'opiacés illicites. La délinquance ne disparaît pas pour autant mais connaît une nette régression.

De plus, les études montrent qu'approximativement un quart des patients intégrés dans les programmes méthadone persistent dans la pratique de l'injection intraveineuse. En revanche le partage des seringues est moins fréquent. Ceci concourt donc à une réduction des risques liés au virus du SIDA.

En ce qui concerne la socialisation, les résultats des programmes sont moins positifs pour les sujets ayant un long parcours dans la toxicomanie et surtout chez les personnes qui ont débuté précocement leur consommation. Parmi les patients réinsérés, on trouve en

majorité des personnes ayant quitté les protocoles avec l'avis favorable des soignants. En revanche, ceux qui ont abandonné le protocole sans cet accord rechuteraient dans 70% des cas environ.

L'intérêt des programmes de traitement par la méthadone a été reconnu en termes économiques : il est démontré qu'ils sont moins onéreux que les dommages occasionnés par les toxicomanes actifs et par les prises en charge pénitentiaires. En tout état de cause, la prescription de méthadone n'éradique pas la consommation de drogues ni les comportements à risque (GRUNWALD, 1998).

II. La buprénorphine haut dosage

Le risque de surdose, les difficultés de sevrage, la disponibilité géographiquement limitée, les échecs observés avec la méthadone, le problème nouveau de la consommation de cocaïne (avec ses conséquences potentielles sur la transmission virale, les comportements toxicomaniaques, la délinquance), ont été à l'origine de l'intérêt porté à des molécules alternatives telles que la buprénorphine, testée aux Etats-Unis depuis 1978.

Ainsi, depuis février 1996, le système sanitaire français a mis à disposition un médicament de substitution des opiacés à base de Buprénorphine Haut Dosage (BHD), le Subutex®.

Le Subutex® présente des conditions de prescription et de délivrance peu contraignantes en comparaison avec l'autre médicament de substitution ayant la même indication, la Méthadone®, qui est réservée principalement à une prise en charge en milieu spécialisé.

Cette situation qui fait de la BHD un médicament largement accessible et considérablement plus utilisé que la méthadone constitue une première mondiale et une expérience totalement originale.

Malgré ce caractère innovant et bien qu'elle représente l'un des faits les plus marquants de l'évolution des pratiques de soins en France, cette expérience n'a pas été accompagnée de systèmes d'observation et d'évaluation à la mesure de sa particularité ni des enjeux qu'elle

soulève. Il n'existe donc aucune étude approfondie, rigoureuse et exhaustive sur ces traitements ni sur leurs résultats tant en termes cliniques que de santé publique.

A. Historique

Découverte dans le début des années 1970, la buprénorphine est une molécule de synthèse dérivée de la thébaïne, un des alcaloïdes de l'opium.

A la fin des années 1970, à un moment où, outre-atlantique, on commençait à s'interroger sur les risques et les limites d'une prescription massive de méthadone, la buprénorphine, du fait de ses propriétés d'agoniste partiel-antagoniste, est apparue comme une alternative possible à quelques chercheurs qui ont initié des essais cliniques. Le Docteur Jasinski a été le tout premier à faire part d'un essai montrant que la buprénorphine possédait un potentiel thérapeutique réel pour les héroïnomanes, alors que son potentiel d'abus semblait réduit par rapport aux agonistes comme la méthadone (JASINSKI et al., 1978).

En 1980, la revue *Science* publiait un article de l'équipe du département de psychiatrie de Harvard, conduite par Nancy K. Mello et J.H. Mendelson : "la buprénorphine supprime l'usage d'héroïne chez les héroïnodépendants" (MELLO et al., 1980). Cette étude clinique portait sur une cohorte de dix sujets héroïnodépendants. Elle a établi que les propriétés agonistes de 8 mg de buprénorphine sont équivalentes à celles de 40 à 60 mg de méthadone. De plus, les chercheurs ont admis que la buprénorphine était plus sûre que la méthadone sur deux points : elle n'induit pas de dépendance physique significative et le risque d'overdose est écarté du fait de ses propriétés antagonistes des opiacés. Ils en ont conclu que la buprénorphine était un instrument pharmacothérapeutique sûr et de grande efficacité.

Deux ans plus tard, la même équipe d'Harvard publiait un nouvel article qui donnait des conclusions comparables à partir des résultats d'une autre étude portant elle aussi sur dix sujets mais selon une méthodologie originale (MELLO et al., 1982). Le groupe était constitué d'héroïnomanes emprisonnés mais volontaires, auxquels on administra, en double aveugle, soit de la buprénorphine soit un placebo. On leur demanda ensuite, en rétribution de certaines épreuves d'attention renouvelées plusieurs fois par jour, de choisir entre gagner 1,50 dollars

ou avoir une injection d'héroïne. Les sujets sous 8 mg de buprénorphine n'ont consommé que 2 à 31% de l'héroïne disponible, ceux sous 4 mg en ont consommé 55% alors que ceux sous placebo en ont pris 93 à 100%.

Pour autant, les auteurs ne faisaient pas de la buprénorphine une "panacée chimique". En effet, la dépendance à l'héroïne est un trouble du comportement complexe ayant de multiples déterminants. Ainsi, même si les traitements de substitution atténuent l'abus d'héroïne, il n'est pas sûr qu'ils puissent complètement le supprimer.

Faute d'approbation de la buprénorphine par la Food and Drug Administration (FDA) dans une indication de substitution, les premières prescriptions "sur le terrain" ne vont pas se faire en Amérique du Nord mais en Australie et surtout en Europe où le premier article relatant ce type d'expérience sera publié par un psychiatre belge, Marc Reisinger (1985).

A l'origine, elle a été prescrite comme analgésique puissant réservé aux douleurs intenses, notamment post-opératoires ou néoplasiques, sous le nom de Temgésic®. Dans des présentations faiblement dosées et en administration sublinguale (0,2 mg) ou injectable (0,3 mg/ml), le Temgésic® est mis sur le marché dans diverses parties du monde.

En France, à la fin des années 1980, quelques médecins se lancèrent eux aussi dans la prescription de buprénorphine comme traitement substitutif. Il s'agissait alors de prescriptions dites "sauvages" : le Temgésic® alors sur le marché étant uniquement indiqué dans le traitement de la douleur.

De même, en Aquitaine, une équipe plus structurée a mis en place un protocole de substitution à petite échelle dans lequel figurait l'utilisation de la buprénorphine.

Au début des années 1990, alors que la communauté médicale internationale est hésitante pour pousser au développement de la prescription de buprénorphine dans une visée substitutive des opiacés, en France la décision est prise de lancer une présentation à haut dosage de buprénorphine commercialisée sous le nom de spécialité Subutex®, utilisable facilement en médecine de ville pour cette indication.

Ce choix est la résultante de deux facteurs. D'une part la mise en cause des pouvoirs publics dans la politique menée contre le Sida : les responsables administratifs et politiques, qui n'en finissent pas de subir les effets rebonds de "l'affaire du sang contaminé", développent une

politique de réduction des risques sanitaires (distribution de médicaments de substitution, de seringues stériles, accès aux soins généraux pour les usagers de drogues les plus désocialisés). D'autre part, la réticence générale des spécialistes en toxicomanie envers la méthadone, seul traitement de substitution à l'époque, qui se traduit, en 1992, par l'existence de seulement trois centres délivrant de la méthadone à une cinquantaine de patients en tout et pour tout. Ces deux raisons ont poussé les pouvoirs publics à privilégier le recours à la buprénorphine en médecine de ville.

C'est ainsi qu'en février 1996, le Subutex® est mis sur le marché français, avec pour indication le traitement de la pharmacodépendance majeure aux opiacés, dans le cadre d'une stratégie thérapeutique globale de longue durée.

Jusqu'en 1990 la buprénorphine ne sera accessible que sous forme injectable, puis sous une forme sublinguale hydrosoluble peu dosée (0,2 mg) et facilement injectable, aussi nombre de cliniciens constatent à cette époque l'accroissement des cas de détournements et de toxicomanies graves par injection de ce produit. De ce fait, les comités d'experts de l'OMS ont suggéré de classer cette molécule parmi les stupéfiants, et plusieurs pays ont suivi cette recommandation. En revanche, en France, un cadre réglementaire pour le moins ambiguë est instauré : la buprénorphine restera sur la liste 1, elle ne sera donc pas classée au tableau des stupéfiants, mais sa prescription devra tout de même se faire sur ordonnance sécurisée, particularité propre à tous les stupéfiants (MOREL, 2008).

B. Présentation et composition

La buprénorphine haut dosage, indiquée dans le traitement substitutif de la dépendance aux opiacés, est commercialisée en France sous le nom de spécialité Subutex®.

Subutex® se présente sous la forme de comprimés sublinguaux, contenant :

- comme principe actif : le chlorhydrate de buprénorphine dosé à 0,4 mg, 2 mg ou 8 mg ;
- et comme excipients : lactose, mannitol, amidon de maïs, povidone K30, acide citrique, citrate de sodium, stéarate de magnésium.

Les comprimés sont blanc-crème, ovales, plats, aux bords biseautés, avec un logo en forme d'épée sur une face et la gravure « B 0,4 », « B2 » ou « B8 » (en fonction du dosage) sur l'autre face (informations SCHERING-PLOUGH, 2006).

Ils sont administrés par voie sublinguale, en raison de la faible biodisponibilité orale du produit qui est inactivé par l'acidité gastrique, et en raison d'un important métabolisme de premier passage hépatique. Ils sont à laisser fondre sous la langue pendant 5 à 10 minutes, jusqu'à dissolution complète (FORD et al., 2003).

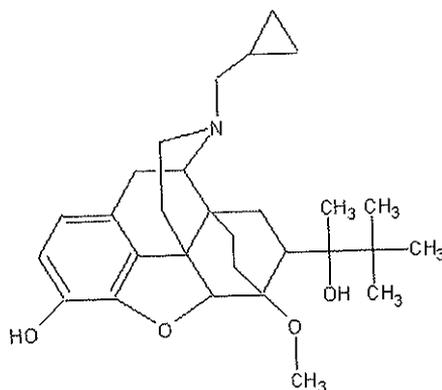
Chaque boîte contient sept comprimés.

C. Indication thérapeutique

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

D. Structure chimique

Le chlorhydrate de buprénorphine ou chlorhydrate de (6R,7R,14S)-17-cyclopropylméthyl-7,8-dihydro-7-[(1S)-1-hydroxy-1,2,2-triméthylpropyl]-6-O-méthyl-6,14-éthano-17-normorphine est un opioïde semi-synthétique, dérivé d'un alcaloïde extrait du pavot : la thébaïne.



E. Mécanisme d'action et pharmacologie

La buprénorphine est une substance aux effets morphiniques qui réduit la dépendance aux opiacés et réalise la meilleure alternative à la méthadone, bien que son action soit moins prononcée, plus lente et moins durable.

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste mixte, dont l'action primaire est celle d'un agoniste partiel des opiacés.

Chez le sujet dépendant, la buprénorphine supprime de manière prolongée le syndrome de manque et la compulsion à consommer de l'héroïne, tout en produisant un effet de bien-être. Cet effet subjectif semble moins prononcé que pour la méthadone.

En tant qu'agoniste partiel des récepteurs mu et kappa, elle produit des effets subjectifs morphinomimétiques (en particulier antalgiques) et une tolérance croisée avec les autres opiacés, mais ses propriétés complexes en font une molécule originale. En effet, la buprénorphine a une activité agoniste intrinsèque, n'activant que partiellement les récepteurs opiacés mu. Elle présente un "effet plafond" : l'augmentation des posologies s'accompagne d'une accentuation des effets jusqu'à l'obtention d'un effet maximal, suivi d'une diminution des effets si la posologie continue à être augmentée. Par conséquent, les doses élevées de buprénorphine ont un effet moins intense, moins euphorisant et moins sédatif que les doses élevées d'autres opiacés tels que l'héroïne, la méthadone ou la morphine. Elle a cependant des effets opiacés suffisants pour prévenir ou soulager les symptômes de manque, en particulier l'appétence (MOREL, 2008).

De plus, du caractère agoniste partiel résulte une sécurité par rapport aux effets de sédation et de dépression respiratoire, dans le cadre d'une utilisation aux doses habituelles, ce qui permet une prescription ambulatoire, plus souple que pour la méthadone. L'intérêt de la buprénorphine est de permettre plus facilement des traitements en-dehors de centres spécialisés (WEBER, 2002).

Elle présente une haute affinité pour les récepteurs mu et s'y lie plus étroitement que l'héroïne, la méthadone ou la morphine. Ainsi, elle réduit les conséquences de l'utilisation d'un opiacé supplémentaire (en cas de prescription à des doses supérieures à 8 mg) en

prévenant l'occupation des récepteurs par ces opiacés. Aussi, ceux-ci ne peuvent-ils agir et exercer tous leurs effets qu'après l'arrêt de la buprénorphine (FORD et al., 2003).

L'administration de buprénorphine chez un sujet déjà sous opiacé agoniste peut entraîner un syndrome de manque dont l'apparition, l'intensité et la durée sont variables selon les doses et les voies d'administration de chaque produit. Ainsi, l'administration intraveineuse de buprénorphine chez un sujet toxicomane sous forte dose de méthadone induit un syndrome de manque associé à une forte anxiété de courte durée, alors que cet effet ne semble pas apparaître à faible dose de méthadone.

On appelle dose de blocage la dose à laquelle les effets des opiacés supplémentaires sont nettement réduits. Elle est maximale au-dessus de 12 à 16 mg par jour.

Elle se lie fortement aux récepteurs kappa sur lesquels elle agit comme un antagoniste opioïde. Ceci participe à son activité analgésique spinale.

La buprénorphine entraîne donc des réponses opiacées tout en réduisant aussi l'effet de l'adjonction d'héroïne, de méthadone ou de morphine.

Au niveau pharmacologique, avec la buprénorphine on observe :

- une analgésie centrale et spinale ;
- une inhibition du réflexe de la toux (qui trouve son origine au niveau du bulbe rachidien). Cette inhibition peut être à l'origine d'encombrement bronchique et de surinfections ;
- des perturbations neuro-endocriniennes. Chez l'homme, l'administration chronique induit des troubles sexuels, disparaissant progressivement après stabilisation des posologies. Chez la femme, il y a perturbation du cycle menstruel ;
- une interaction avec le système immunitaire : la buprénorphine présente des propriétés immunosuppressives ;
- un myosis ;
- une dépression respiratoire, liée à la diminution de la sensibilité des centres respiratoires à l'augmentation de la pCO₂. Elle survient essentiellement lors de l'utilisation par voie intraveineuse ;
- des nausées et des vomissements, qui sont en relation avec la stimulation directe de la *chemoreceptor trigger zone*, mais l'appareil vestibulaire est également impliqué. Ils s'atténuent nettement voire disparaissent au bout de quelques jours de traitement ;
- un prurit ;

- une tolérance et une dépendance. Le début des symptômes de manque apparaît en règle générale plus de 24 heures après la dernière prise et l'intensité est considérée comme moindre par rapport à la méthadone ;
- des effets neurovégétatifs centraux (diminution du péristaltisme intestinal notamment) et périphériques (vasodilatation périphérique, troubles génito-urinaires avec rétention urinaire par augmentation du tonus du sphincter vésical) ;
- un effet abortif... (BEAUVÉRIE et al., 1995).

F. Pharmacocinétique

La buprénorphine est une molécule lipophile, c'est une base faible de pKa de 8,2.

1. Résorption

Compte tenu de son métabolisme intestinal et hépatique, la buprénorphine a une faible biodisponibilité par voie orale.

La biodisponibilité est meilleure par voie sublinguale, de l'ordre de 35 à 55 %.

2. Distribution

Après absorption, la buprénorphine s'accumule rapidement dans différents organes tels que le foie, les reins, le tissu musculaire et enfin le tissu adipeux. Elle est relarguée de ces organes lorsque les taux plasmatiques diminuent et devient ainsi disponible pour les récepteurs opioïdes.

Sa longue durée d'action s'explique par une cinétique de dissociation des récepteurs opioïdes très lente. Cette longue durée d'action permet une administration quotidienne, voire même plus espacée (DAVIDS et GASTPAR, 2004).

Après administration sublinguale, un pic plasmatique de concentration est obtenu au bout de 90 à 150 minutes, et les premiers effets cliniques apparaissent en 1 à 4 heures.

La durée d'action est fonction de la dose. Pour les faibles doses de l'ordre de 2 à 4 mg, les effets cliniques persistent pendant 12 heures. Pour les fortes doses, supérieures à 16 mg, la buprénorphine exerce ses effets pendant 48 à 72 heures.

Des taux plasmatiques de l'ordre de 0,7 ng/ml suffisent pour prévenir l'apparition d'un syndrome de sevrage.

Pour des doses comprises entre 2 et 32 mg, on obtient des taux plasmatiques de l'ordre de 3 à 12 ng/ml (FORD et al., 2003)

3. Métabolisme

Le métabolisme de la buprénorphine est principalement hépatique.

Au niveau du foie, la buprénorphine est biotransformée : elle subit une N-désalkylation et une glucuroconjugaison par le cytochrome P450 CYP 3A4. La norbuprénorphine, métabolite principal de la buprénorphine, est un agoniste mu de faible activité intrinsèque (BEAUVÉRIE et al., 1995).

Ce métabolisme de la buprénorphine par le cytochrome P450 3A4 explique les nombreuses interactions médicamenteuses entre la buprénorphine et les inducteurs ou inhibiteurs de ce cytochrome.

Ainsi, en cas d'association de la buprénorphine avec certains antifongiques (kétoconazole, itraconazole) ou avec certains antirétroviraux (ritonavir, nelfinavir), le métabolisme de la buprénorphine va être diminué et les concentrations de buprénorphine augmentent. Il convient alors de diminuer la posologie de buprénorphine.

A l'inverse, si elle est associée à un inducteur enzymatique tel que le phénobarbital par exemple, le métabolisme de la buprénorphine va être accéléré et le traitement risque d'être inactif. Il est donc conseillé d'augmenter les doses de buprénorphine (FORD et al., 2003).

4. Élimination

L'excrétion est bi- ou tri-exponentielle, et peut se résumer à une phase de distribution rapide, avec une demi-vie de 2 à 5 heures, et une phase d'élimination terminale moyenne de 20 à 25 heures (BEAUVÉRIE et al., 1995).

L'excrétion est principalement fécale (80%) et urinaire (20%). La demi-vie d'élimination se situe entre 20 et 37 heures. Cette élimination lente est due d'une part au phénomène de réabsorption de la buprénorphine après hydrolyse du dérivé conjugué dans l'estomac, et d'autre part du caractère lipophile de cette molécule qui est donc redistribuée vers les tissus (FORD et al., 2003).

Du fait de cette élimination fécale et urinaire, il est recommandé une surveillance particulière en cas d'administration de la buprénorphine chez un sujet insuffisant rénal ou hépatique sévère. Une diminution de la posologie sera alors nécessaire.

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques de la buprénorphine sont résumées dans le tableau suivant :

Caractéristiques pharmacocinétiques de la buprénorphine

Buprénorphine	Valeur moyenne	Intervalle moyen	Remarques
Biodisponibilité (F)	45 % (voie sublinguale)	35-55 %	Quasi nulle per os
Métabolisme	Hépatique +++ Intestinal +/-	/	Majeur : CYP 3A4
Pics plasmatiques (Tmax)	90 min	90-150 min	Cycle entérohépatique
Demi-vie plasmatique	/	2-5 h	
Volume de distribution (Vd)	2,5 l/kg	/	Forte fixation tissulaire
Demi-vie d'élimination (T _{1/2})	24 h	20-25h	Lente car très lipophile. Donc possibilité d'administration tous les 2 jours
Élimination	Fécès (80 %) Urines (20 %)	/	/

G. Effets indésirables

La buprénorphine, au cours des premiers essais cliniques, a acquis la réputation d'être de "haute sécurité" et bien tolérée, ne provoquant que peu d'effets secondaires et pas ou peu de dépendance physique. Cette réputation, basée sur des études cliniques de petites cohortes de volontaires souvent rétribués et traités quelques semaines, doit être quelque peu tempérée au regard du recul que donne l'expérience française, tant en termes de quantité de personnes traitées que de durée de ces traitements et en tenant compte des informations fournies par les dispositifs de pharmacovigilance (MOREL, 2008).

1. Les effets secondaires

Les effets secondaires les plus souvent retrouvés sont ceux liés à l'action morphinomimétique de la molécule : constipation, céphalées, insomnie, asthénie, sudations, nausées, vertiges, baisse de la libido. Leur fréquence est plutôt faible. Ils sont habituellement plus importants au cours des premiers jours de traitement (FORD et al., 2003). En outre, de nombreux patients se plaignent d'un goût amer.

Mais si des "intolérances à la buprénorphine" sont rapportées au sein des réseaux de praticiens, il est difficile de les distinguer pour l'instant de manifestations collatérales ayant une tout autre origine. Il existe en effet dans la pratique d'autres problèmes liés aux propriétés antagonistes kappa de la buprénorphine, en particulier le risque de survenue brutale d'un état de manque si la buprénorphine est prise en même temps qu'un opiacé. Ce qui signifie qu'un délai d'au moins quatre heures est nécessaire entre la dernière prise d'un opiacé et le début d'un traitement par buprénorphine. Il est même conseillé de dire au patient d'attendre les premiers signes de manque physique avant de prendre la buprénorphine (MOREL, 2008).

2. La dépendance

Le potentiel d'induction d'une dépendance physique par la buprénorphine a longtemps été sous-estimé : Jasinski (1978) l'avait évoqué dans son premier article mais l'avait minimisé, et Nancy K. Mello écrivait dans un article de 1982 que « la buprénorphine n'induit pas de dépendance physique significative ». Différentes observations à travers le monde ont rapidement démenti cette affirmation. Dès 1983 plusieurs cas d'abus et de dépendance à la buprénorphine ont été rapportés en Nouvelle-Zélande et en Allemagne, puis en Australie, en Irlande et en Ecosse, un peu plus tard en Espagne. Le même phénomène était constaté en France à la fin des années 1980.

En 1992, une étude menée auprès de 85 patients suivis en ambulatoire montrait que la diminution progressive des doses de buprénorphine provoquait un syndrome de sevrage dont le principal symptôme rapporté par les sujets et à l'origine des rechutes était la perte d'énergie (RESNICK et al., 1992). La perte d'énergie est un symptôme qui peut facilement être méconnu et/ou toléré pour des patients résidant en milieu hospitalier ; aussi ses aspects

cliniques ont pu passer inaperçus au cours des précédentes études portant sur des patients hospitalisés. Mais les symptômes d'abstinence ne se limitent pas à la perte d'énergie puisque, toujours dans la même étude, sont retrouvés lors de la diminution des doses, par ordre de fréquence, l'impatience-agitation, l'insomnie, l'anorexie, les douleurs musculaires, la diarrhée, les larmoiements et bâillements.

Ce syndrome de sevrage est de type opiacé, non dose-dépendant et se déroule en plusieurs phases sur une quinzaine de jours : du premier au cinquième jour les signes les plus sévères avec de l'anxiété, un "craving", la "chair de poule", des myalgies, puis la persistance essentiellement de troubles du sommeil du sixième au treizième jour (MOREL, 2008).

3. L'hépatotoxicité

Une quinzaine de cas d'atteintes hépatiques parmi des patients toxicomanes traités par buprénorphine auraient été notifiés en France, ce qui aurait déclenché une enquête officielle. Il s'agirait de cas d'élévation des transaminases, plus de treize fois la limite supérieure de la normale, avec parfois une hépatite aiguë ictérique. La responsabilité de la buprénorphine n'a pas pu être établie en raison de l'atteinte virale hépatique déjà existante (presque tous les patients concernés présentaient une hépatite C) et de la prise d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques.

Une surveillance de l'état hépatique est en tout cas fortement conseillée, ne serait-ce qu'en raison de la fréquence des atteintes virales du foie dans la population des toxicomanes (plus de 50% selon toutes les enquêtes) (TIGNOL et al., 1998).

4. Les risques d'overdose

Les propriétés d'agoniste partiel morphinique de la buprénorphine lui confèrent une marge de sécurité théorique importante. Elle est plus sûre en cas de surdosage que les agonistes complets, tels que la méthadone ou la morphine, en entraînant moins de dépression respiratoire.

Néanmoins, le risque d'overdose est élevé en cas d'administration de la buprénorphine par voie intraveineuse. L'une des complications de ce mésusage est le risque de dépression respiratoire pouvant entraîner la mort (MOREL, 2008).

En cas de surdosage accidentel, l'état cardio-respiratoire du patient doit être étroitement surveillé. Des mesures seront prises, si nécessaire, pour maintenir la fonction respiratoire et lutter contre une dépression cardiaque. Le traitement est symptomatique : la dépression respiratoire est traitée par des mesures de réanimation habituelles. Si le patient est vraiment dans un cas critique, il est possible d'administrer un antagoniste opiacé tel que la naloxone (Nalorex®). Il faut alors tenir compte de la longue durée d'action de la buprénorphine (FORD et al., 2003).

H. Contre-indications à l'utilisation de la buprénorphine

La buprénorphine ne doit pas être utilisée pour les populations suivantes :

- hypersensibilité à la buprénorphine ou à tout autre constituant du produit ;
- sujet âgé de moins de 15 ans ;
- insuffisance respiratoire sévère ou asthmatique (en raison de son effet déprimeur respiratoire) ;
- insuffisance hépatique sévère (le métabolisme hépatique de la buprénorphine peut être modifié dans cette pathologie) ;
- intoxication alcoolique aiguë ou *delirium tremens* ;
- association à la méthadone ou à des analgésiques morphiniques de palier III ;
- allaitement

(FORD et al., 2003)

I. Précautions d'emploi lors de la prescription de la buprénorphine

La prudence est recommandée en cas de prescription de la buprénorphine dans les cas suivants :

- consommation concomitante d'autres substances toxiques ou médicaments d'action sédative. En effet, la buprénorphine peut être associée à une sédation, une dépression respiratoire et un coma en cas d'association avec des déprimeurs du système nerveux central, tels que l'alcool, les benzodiazépines, les barbituriques, les neuroleptiques et les antidépresseurs tricycliques ;
- patients sous méthadone à des doses supérieures à 30 mg. Le risque est un sevrage précipité ;
- pathologies médicales compliquant l'utilisation d'opiacés. La buprénorphine doit être utilisée avec prudence chez les sujets présentant un traumatisme crânien récent, une pathologie abdominale aiguë ou une pathologie respiratoire, hépatique ;
- patients présentant une atteinte rénale plus ou moins sévère (l'élimination rénale de la buprénorphine, qui représente 20% d'une dose administrée peut être prolongée dans ce cas);
- patients souffrant de douleurs chroniques, pour lesquelles une analgésie morphinique supplémentaire est fréquemment nécessaire ;
- sujets atteints de pathologie mentale sévère, avec une capacité limitée à donner leur consentement éclairé.

De plus, comme la buprénorphine est métabolisée par le foie, son activité peut être augmentée ou prolongée chez les sujets à fonction hépatique altérée. En pratique, il est donc recommandé de faire un bilan fonctionnel hépatique avant de débiter le traitement par Subutex®. S'il est normal, la fonction hépatique devra être surveillée périodiquement (tous les six mois) pendant le traitement car la buprénorphine peut entraîner une élévation des transaminases.

Enfin, comme la buprénorphine est facilement soluble, il existe un risque qu'elle soit dissoute et injectée. La consommation du produit doit être contrôlée afin de limiter ce risque. L'injection de comprimés de Subutex® peut être associée à des lésions veineuses, une douleur à l'injection, des infections, un risque d'inoculation de virus à transmission sanguine et d'hépatite toxique (FORD et al., 2003).

J. Intéroractions médicamenteuses avec la buprénorphine

(cf tableau suivant)

Associations contre-indiquées

+ **Analgésiques morphiniques de palier III**
(morphine, hydromorphone, oxycodone,
péthidine, fentanyl)

+ **Méthadone**

→ diminution de l'effet des analgésiques / de la méthadone par blocage compétitif des récepteurs,
Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Associations déconseillées

+ **Alcool**
→ **majoration de l'effet sédatif avec altération de la vigilance** pouvant rendre dangereuse la conduite de véhicule et l'utilisation de machines
(éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool)

+ **Naltrexone**
→ risque d'apparition d'un **syndrome de sevrage**

Associations à prendre en compte

+ **Benzodiazépines**
→ risque de **dépression respiratoire et de décès**
(limiter les doses, éviter cette association)

+ **IMAO**
→ possible **exagération des effets opiacés**

+ autres **Dépresseurs du système nerveux central**
(dérivés morphiniques analgésiques ou antitussifs, antiH1 sédatifs, barbituriques, neuroleptiques, certains antidépresseurs)
→ **majoration de la dépression du SNC et altération de la vigilance** rendant dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines

+ **Inhibiteurs du CYP3A4**
(ritonavir, nelfinavir, kétoconazole, itraconazole...)
→ **augmentation des concentrations de buprénorphine**
(surveillance, diminution éventuelle de la posologie de buprénorphine)

+ **Inducteurs du CYP3A4**
(phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine...)
→ **baisse des concentrations de buprénorphine**
(surveillance, augmentation éventuelle de la posologie de buprénorphine)

K. Le Subutex® et la grossesse

Lors de sa mise sur le marché, le Subutex® était contre-indiqué au cours de la grossesse car il n'existait pas, à l'époque, de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la buprénorphine lorsqu'elle était administrée pendant la grossesse. Si bien que pendant de nombreuses années, seule la Méthadone® possédait une indication pour le traitement de la femme enceinte substituée (SABOUL, 1996).

En 2005, le RCP du Subutex® est modifié : Le Subutex® peut maintenant être utilisé pendant toute la grossesse. Néanmoins, les grossesses sous Subutex® doivent être accompagnées d'une surveillance néo-natale renforcée de la mère et de l'enfant (SCHERING-PLOUGH, 2005).

En effet, en fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. De même, au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de buprénorphine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez l'enfant. En conséquence, l'utilisation de la buprénorphine est déconseillée au cours du 2ème et du 3ème trimestre de la grossesse.

Cependant, si au cours de la grossesse la mère a pris des doses ponctuelles élevées ou un traitement chronique, une surveillance néonatale doit être envisagée, afin de prévenir les risques de dépression respiratoire ou de sevrage chez l'enfant.

Et, en cas d'apparition d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né (avec diarrhée, hyperexcitabilité, troubles du sommeil, perte de poids, etc.), un traitement par l'élixir parégorique doit être administré pendant quelques semaines, jusqu'à ce que l'enfant soit calme, l'éveil normal et la croissance pondérale ascendante (HERVE et QUENUM, 1997).

De plus, la grossesse entraîne des modifications physiologiques chez la femme. Elles peuvent être à l'origine d'une baisse de l'efficacité du traitement. Une adaptation de posologie peut alors être nécessaire afin de maintenir l'efficacité thérapeutique du médicament (SCHERING-PLOUGH, 2005).

Des études plus récentes ont montré que la buprénorphine n'était pas tératogène (BEAUVÉRIE et al., 1995).

Il apparaît également que les effets de la BHD dans la prise en charge de femmes toxicomanes enceintes sont comparables à ceux de la méthadone sur de nombreux points :

- meilleur suivi de la grossesse ;
- stabilité de l'imprégnation fœtale en opiacé ;
- diminution de la mortalité périnatale ;
- amélioration des relations mère-enfant ;
- syndrome de sevrage du nouveau-né.

Le syndrome de sevrage du nouveau-né semble moins sévère qu'avec la méthadone, moins fréquent également mais plus précoce. Il nécessite néanmoins dans certains cas un traitement et toujours une surveillance (LEJEUNE et al., 2003).

Les effets sur le développement de l'enfant ne sont pas encore documentés.

Les données actuelles sont donc rassurantes et n'incitent pas à arrêter un traitement de substitution par Subutex® lorsqu'on découvre une grossesse s'il apporte un bénéfice réel.

Néanmoins, à ce jour, un certain nombre de questions sont toujours sans réponse :

- La BHD modifie-t-elle les conditions d'accouchement ?
- Entraîne-t-elle plus de souffrances fœtales, de mort périnatales, de mort subite du nourrisson que les autres opiacés ?
- Faut-il modifier les posologies du traitement pendant la grossesse comme cela semble se produire pour la méthadone ? (FISCHER et al., 2000).

C'est pourquoi, la Méthadone® est préférée en cas de grossesse.

Cette attitude de prudence s'explique probablement également par la fréquence des mésusages de la buprénorphine. En effet, l'injection du Subutex® paraît très dangereuse en fin de grossesse (risque de mort foetale *in utero* et de troubles métaboliques graves à la naissance). L'association aux benzodiazépines est également très risquée pour la mère et le fœtus (WEBER, 2002).

En raison du passage de la buprénorphine dans le lait maternel et de ses propriétés morphiniques, l'allaitement est contre-indiqué. Toutefois, en cas de syndrome de sevrage

néonatal, le passage dans le lait de la buprénorphine contribue au sevrage progressif chez le nouveau-né (HERVE et QUENUM, 1997).

L. Conditions de prescription et de dispensation

Le traitement est réservé aux adultes et enfants de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de substitution.

1. Les modalités de prescription

Le Subutex® peut être prescrit par tout médecin, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge du patient présentant une dépendance majeure aux opiacés avérée, après un examen médical du patient (MOREL, 2008).

Les modalités de prescription et de délivrance diffèrent beaucoup de celles de la méthadone : tout médecin, sans restriction de cadre d'exercice, est habilité à prescrire de la buprénorphine haut dosage. Il est toutefois recommandé de prendre l'avis de confrères expérimentés et/ou spécialisés, et un travail en réseau avec les centres spécialisés, les pharmaciens et les confrères de ville est vivement conseillé. (BEAUVÉRIE et al., 1995)

Un cadre réglementaire de prescription a été défini par la Direction Générale de la Santé au moment de la mise sur le marché du Subutex®, en 1995.

Bien que figurant sur la liste I des substances vénéneuses, le Subutex® bénéficie d'un régime spécial. En effet, il est soumis à la réglementation des stupéfiants pour ce qui concerne sa prescription et sa dispensation (articles R.5212, R.5213, R.5214 du CSP).

La prescription doit se faire sur carnet à souche pour une durée maximale de 28 jours (cette durée n'étant que de 7 jours pour la méthadone). La posologie recommandée est de 4 à 8 mg par jour. La délivrance doit se faire par un pharmacien de ville de façon possiblement fractionnée.

Au fil des années, quelques modifications minimales vont être apportées à ce cadre initial. Ainsi, du fait des difficultés à mobiliser les médecins généralistes pour la prescription de morphiniques (y compris dans le domaine du traitement de la douleur), les pouvoirs publics décideront en 1999 de supprimer les carnets à souche afin de "banaliser" ces traitements : depuis le 1^{er} octobre 1999 la prescription de Subutex® doit se faire sur une ordonnance sécurisée. Le dosage et la posologie doivent être inscrits en toutes lettres (article R.5212 du CSP).

De plus, devant l'accroissement des cas signalés de mésusage du Subutex® et des accidents qui y sont liés, les mêmes pouvoirs publics décideront au début des années 2000, de rendre la délivrance obligatoirement hebdomadaire (arrêté du 20 septembre 1999). Toutefois, le prescripteur peut, pour des raisons particulières tenant à la situation du patient, exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois » (article R.5213 du CSP).

La durée maximale de prescription reste de 28 jours (article R.5213 du CSP).

Comme pour tout stupéfiant, l'ordonnance doit être présentée dans les 72 heures suivant sa prescription. En cas de non-respect de ce délai, l'ordonnance ne pourra être exécutée que pour la durée de traitement restant à couvrir (article R.5213 du CSP).

Une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie ni exécutée pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance, sauf si le prescripteur porte une mention expresse sur l'ordonnance « en complément de l'ordonnance du... » ou encore « chevauchement avec l'ordonnance du... » (article R.5213 du CSP).

2. La mise en place du traitement par Subutex®

La mise sur le marché du Subutex® a été précédée dans l'année 1995 d'une circulaire de la Direction Générale de la Santé fixant des règles légales d'utilisation et faisant des recommandations aux praticiens pour assurer des "prise en charge globales". Ces règles et conseils ont été précisés et réaffirmés par divers textes du Ministère de la Santé, d'organisations professionnelles (Ordre des Médecins, Ordre des Pharmaciens, Réseaux, etc.), par le Laboratoire Schering-Plough et relayés par la presse médicale.

La mise en place d'un traitement doit s'effectuer après évaluation de l'état et de la situation du patient, donc après son examen médical et en prenant en compte ses éventuels problèmes psychologiques et sociaux ainsi que sa demande (MOREL, 2008).

Le médecin doit informer le patient du danger des injections et de l'association de la BHD avec des benzodiazépines et/ou l'alcool (SCHERING-PLOUGH, 2006).

Il doit veiller à la prise quotidienne unique sublinguale de la BHD.

Contrairement à la méthadone, il n'y a pas la contrainte des analyses urinaires.

Il lui est fortement conseillé de contacter, en accord avec le patient, un pharmacien de référence chargé de la délivrance et d'inscrire le nom de celui-ci sur l'ordonnance (MOREL, 2008).

Il est également demandé au médecin de veiller à la prise en charge globale du patient et à ce qu'il bénéficie autant que de besoin d'un soutien psychologique et d'une aide sociale, voire d'un relais auprès d'une équipe spécialisée si la prise en charge du patient s'avère trop complexe (MOREL, 2008).

3. Le suivi du traitement

Pour le Subutex®, il n'y a aucune obligation de surveillance d'une éventuelle prise d'opiacé pendant le traitement. Il n'est pratiqué aucune analyse d'urine, ni à l'instauration du traitement, ni par la suite. Seul le dialogue entre le médecin et son patient peut révéler une prise concomitante d'autres produits : poursuite des injections d'héroïne, prise de cocaïne, d'alcool, de médicaments tels que benzodiazépines, etc. Il est donc important dans ce cas qu'une relation de confiance s'installe entre le médecin et son patient pour que ce dernier lui révèle ses consommations parallèles au produit de substitution. La poursuite des injections ou la prise concomitante d'autres produits peut en effet révéler un sous-dosage du produit de substitution ou être la conséquence d'un problème dans la vie du toxicomane. Il faut donc envisager dans ces cas une adaptation de la posologie ou avoir recours à un soutien psychologique.

4. Les posologies

En phase d'induction, le traitement débute généralement par une dose faible qui est rapidement augmentée en quelques jours jusqu'à ce qu'une dose stabilisante soit atteinte. L'objectif de l'induction est de traiter le patient sans risque et dès que possible par une dose de buprénorphine qui prévient les symptômes de manque en opiacés, réduit le besoin de consommer d'autres opiacés et maintient les effets secondaires à un niveau minimal. L'induction est possible chez les patients consommant de l'héroïne ou de la méthadone. Pour comprendre l'induction par buprénorphine, il est essentiel de décrire le phénomène de sevrage précipité (FORD et al., 2003).

Cette forme de sevrage peut survenir chez un sujet commençant le traitement par buprénorphine et ayant récemment consommé de l'héroïne (moins de 8 heures auparavant) ou de la méthadone (moins de 24 heures auparavant). Il est dû à la haute affinité de la buprénorphine pour les récepteurs opioïdes, entraînant le déplacement des autres opiacés. Mais la buprénorphine fixée présente une moindre activité opiacée. Cette rapide réduction des effets opiacés peut se traduire par un sevrage précipité, qui survient dans les 1 à 3 heures suivants la première dose de buprénorphine. Il présente un pic de sévérité dans les 3 à 6 premières heures, puis régresse (FORD et al., 2003).

Ainsi, pour une induction sans risque par la buprénorphine il faut :

- commencer l'administration de la première dose de Subutex® dès que le patient présente des signes de sevrage aux opiacés (c'est-à-dire au moins 8 heures après la dernière prise d'héroïne, ou 24 à 48 heures après la dernière prise de méthadone) ;
- commencer par une dose initiale comprise entre 4 et 8 mg ;
- augmenter la dose les jours suivants, selon la réponse clinique ;
- vérifier fréquemment l'état du patient, et surveiller sa consommation d'autres opiacés lorsque cela est possible.

La posologie initiale est de 0,8 mg jusqu'à 4 mg par jour, en une seule prise (SCHERING-PLOUGH, 2006).

La dose est augmentée par paliers de 2 à 8 mg par jour, en quelques jours, jusqu'à disparition des signes de manque et stabilisation du patient, sans dépasser une dose maximale de 32 mg par jour (FORD et al., 2003).

La stabilisation consiste à trouver la dose appropriée qui maintient le patient dans le traitement sans qu'il ait besoin de prendre d'autres produits ou de consommer en plus de l'héroïne. Elle peut prendre plusieurs jours. Il est important d'atteindre la stabilisation aussi rapidement que possible pour prévenir l'abandon du traitement par les patients (FORD et al., 2003).

La majorité des patients sont stabilisées entre 8 et 16 mg par jour (SCHERING-PLOUGH, 2006).

Du fait de sa longue demi-vie, une administration tous les deux jours est possible. Seule l'administration quotidienne est préconisée en France (BEAUVÉRIE et al., 1995).

L'intervalle posologique de la buprénorphine en traitement d'entretien est de 8 à 32 mg par jour.

En raison de son activité agoniste partielle, des doses supérieures de buprénorphine peuvent ne pas entraîner d'augmentation parallèle des effets, mais entraîner une réduction supplémentaire de la consommation illicite de morphiniques en augmentant l'effet de blocage (MATTICK et al., 2004).

5. L'arrêt du traitement

Après une période de stabilisation jugée satisfaisante, le médecin pourra proposer au patient de réduire progressivement sa dose de buprénorphine, jusqu'à un arrêt total du traitement de substitution dans les cas favorables.

La mise à disposition de comprimés dosés à 0,4 mg et 2 mg permet une réduction progressive de la posologie.

Il doit se faire par paliers de quinze jours. Un arrêt trop brutal donne lieu à un syndrome de sevrage au bout de trois jours (FORD et al., 2003).

Durant la période d'arrêt, une attention particulière sera portée aux risques de rechute.

6. La délivrance du Subutex®

Le pharmacien d'officine est un des acteurs principaux de la prise en charge. Partenaire du médecin généraliste, le pharmacien assure le suivi du patient notamment grâce à la délivrance fractionnée. Il peut dépister d'éventuels signes de sous-dosage (GIBIER, 1999). Pendant la phase d'induction du traitement de Subutex®, il est recommandé que la buprénorphine soit délivrée quotidiennement à l'officine. Cette délivrance journalière est préconisée pendant en moyenne trois mois.

Lorsque le patient est suffisamment stabilisé, il est possible de réduire la fréquence de délivrance du produit et de remettre au patient des doses à prendre à domicile (FORD et al., 2003).

Le pharmacien doit conserver pendant trois ans une copie de l'ordonnance qui sera archivée (article R.5214 du CSP). Toutefois, comme tout médicament appartenant à la liste I, le Subutex® ne nécessite pas de stockage sous clé ni d'inscription au registre des stupéfiants.

M. Les résultats obtenus avec la buprénorphine haut dosage

En l'absence de système de suivi et d'évaluation, les seules données quantitatives exhaustives disponibles concernent les ventes en officine. Celles-ci, fournies par le système SIAMOIS (système d'information sur l'accessibilité au matériel officinal d'injection et à la substitution, développé par l'Institut de Veille Sanitaire), permettent de faire quelques estimations sur les consommations moyennes, à savoir que chaque patient sous Subutex® prendrait la dose moyenne journalière de 8 mg.

Quoi qu'il en soit, les ventes de Subutex en pharmacie depuis sa mise sur le marché ont connu " une croissance rapide et soutenue" ainsi que l'indique l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), et les estimations donnaient les chiffres de 33 750 personnes recevant ce traitement un an après le début de sa commercialisation, 49 000 deux ans après et près de 60 000, moins de trois après, en décembre 1998 (OFDT, 1999). Des estimations plus récentes, de Août 2000, portent sur 67 377 consommateurs réguliers de Subutex® pour une posologie à 8mg et 89 836 consommateurs pour une posologie à 6mg.

Une enquête réalisée par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie montre que, en 1999, le Subutex® se situait au 14ème rang des 200 produits les plus prescrits et remboursés en France.

Comparativement à la méthadone, les travaux consacrés aux résultats cliniques de la buprénorphine sont beaucoup moins nombreux, faute d'approbation par la Food and Drug Administration. La durée optimale de traitement et le devenir à long terme des patients ne sont pas connus. On dispose cependant d'études comparatives en double aveugle contre la méthadone (WEBER, 2002).

Globalement, ces travaux parus entre 1992 et 1997 montrent une relation dose-efficacité pour la buprénorphine et des résultats à peu près équivalents à la méthadone, c'est-à-dire :

- bonne rétention dans le traitement ;
- réduction de la consommation d'autres opiacés ;
- amélioration au niveau social (réinsertion) ;
- baisse de la morbidité liée à la toxicomanie.

Aucune des deux molécules n'est vraiment efficace sur la consommation de cocaïne.

Les résultats des diverses études menées sur le Subutex® sont tous convergents sur au moins quatre points positifs auxquels les traitements par la buprénorphine participent indéniablement :

- l'amélioration de la qualité de vie pour une forte majorité des patients mis sous traitement, en diminuant le besoin de recourir à l'héroïne et en permettant une insertion sociale ;
- des effets importants sur les prises en charge comme la facilitation de l'accès aux soins généraux ;
- la BHD, contribuent fortement à des changements dans les comportements de consommation et a également, du fait qu'elle maintient un nombre important de personnes dans le système de soins, un effet sur la réduction des risques. Les diminutions des overdoses et des contaminations par le VIH en sont des indicateurs mais qui ne peuvent être attribués purement et simplement à ce traitement dans la mesure où la diminution s'est amorcée en 1994-1995 soit deux à trois ans avant son développement massif ;

- les effets sur la délinquance sont probables.

Parmi les "revers de la médaille", on trouve des effets pervers comme l'accroissement d'un marché de produits détournés de leur usage médical qui peut aussi poser des problèmes en matière de sécurité publique. Le développement de ce marché a également des conséquences néfastes en matière de santé publique du fait de l'augmentation de certains risques liés aux mésusages (MOREL, 2008).

TABLEAU COMPARATIF METHADONE / BUPRENORPHINE

	Méthadone chlorhydrate	Buprénorphine chlorhydrate
AMM	31 mars 1995	31 juillet 1995
Présentation	<ul style="list-style-type: none"> • Sirop unidose prêt à l'emploi : • 5mg, 10mg, 20mg, 40mg, 60mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimés sublinguaux (boîte de 7) • 0.4mg, 2mg, 8mg
Indication officielle	Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique	
Mécanisme d'action	Agoniste morphinique des récepteurs mu	Agoniste partiel des récepteurs mu et antagonistes des récepteurs kappa
Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> • Voie orale • Forte liaison à albumine • Stockage tissulaire : foie, reins, poumons • Diffusion placentaire ½ vie plasma : 15 à 25 h (100mg) • Excrétion surtout rénale (70%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Voie sublinguale (inaction intestinale et hépatique) • Biodisponibilité 35-55 % • Pic plasmatique 90 minutes • Distribution rapide (2 à 5 h) • Elimination longue (20 à 25 h) : 80% fécès, 20% reins
Effets indésirables	<p><u>Initiaux</u> : hypersudation, somnolence, vomissements, constipation, vertiges, sédation, hypotension, euphorie, dysurie, oedèmes</p> <p><u>Entretien</u> : pharmacodépendance (moindre pour la buprénorphine), hypersudation, nausées, constipation (inconstante)</p>	
Contre-indications absolues	<ul style="list-style-type: none"> • Age < 15 ans • Insuffisance respiratoire sévère 	<ul style="list-style-type: none"> • Age < 15 ans • Insuffisance respiratoire sévère • Insuffisance hépatique sévère • Intoxication alcoolique aiguë et <i>delirium tremens</i> • Allaitement
Intéactions médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none"> • Alcool • IMAO • Psychotropes dépresseurs du SNC • Augmentation taux sériques : cimétidine, alcalinisants, sérotoninergiques • Diminution taux sériques : rifadine, phénytoïne, inducteurs enzymatiques (antirétroviraux ++), acidifiants 	<ul style="list-style-type: none"> • Alcool • Benzodiazépines (décès rapportés) • Psychotropes dépresseurs du SNC
Grossesse	<ul style="list-style-type: none"> • Passage de la barrière placentaire • Prévient les accidents liés à l'alternance des phases d'intoxication opiacée et de sevrage 	<ul style="list-style-type: none"> • Passage de la barrière placentaire • Pas d'études disponibles • Administration déconseillée
Allaitement	<ul style="list-style-type: none"> • Passage dans le lait maternel • Généralement déconseillée 	<ul style="list-style-type: none"> • Passage dans le lait maternel • Réduction de la sécrétion lactée

	Méthadone chlorhydrate	Buprénorphine chlorhydrate
Statut légal	Stupéfiant	Liste I
	Remboursement 65% - Agrément collectivités	
Prescription	<ul style="list-style-type: none"> • Instauration du traitement réservée aux médecins exerçant en centre spécialisé de soins aux toxicomanes • Relais par un médecin généraliste affilié à un réseau • Prescription sur ordonnance sécurisée pour 14 jours maximum, non renouvelable 	<ul style="list-style-type: none"> • Instauration du traitement par tout médecin généraliste • Affiliation à un réseau recommandé • Prescription sur ordonnance sécurisée pour 28 jours maximum, non renouvelable
Posologie		
<i>Initiale</i>	20 à 30mg/jour en une seule prise Au moins 10 h après la dernière prise d'opiacés	0.8 à 4mg/ jour en une prise Au moins 4 h après la dernière prise d'opiacés
<i>Transition</i>	Augmentation de 10mg/semaine	Augmentation progressive des doses
<i>Equilibre</i>	60 à 100mg/jour, parfois plus	8 à 16mg/jour
<i>Sevrage</i>	Progressif ou transition par buprénorphine	Progressive
Délivrance	Sept jours au maximum, sauf mention expresse du prescripteur (souvent quotidienne au début)	<ul style="list-style-type: none"> • Eventuellement quotidienne, notamment en période d'induction du traitement • Par fraction de 7 jours, sauf mention expresse du prescripteur
Prix Remboursement SS : 65%	<ul style="list-style-type: none"> • 1.45 € (5mg) à 1.92 € (60mg) • Coût journalier (60mg) : 1.92 € 	<ul style="list-style-type: none"> • 24.25 € la boîte de 7 cp à 8mg 8.86 € (2mg) 3.81 € (0.4mg) • Coût journalier (8mg) : 3.46 €
Laboratoire	AP-HP (licence) Bouchara (exploitant)	Schering-Plough
Nombre de patients traités	Environ 12000	Environ 80000

CONCLUSION

Dans les années 1990, face à l'épidémie du sida, les pouvoirs publics français ont mis en place une politique de réduction des risques de transmission du virus de l'immunodéficience humaine chez les usagers de drogues par voie intraveineuse. Ces mesures reposent entre autre sur la commercialisation de deux médicaments indiqués dans le traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés : la Méthadone® puis le Subutex®.

Des résultats très positifs sont à porter à l'actif de cette politique : baisse de la consommation d'héroïne et de la pratique d'injection, réduction de la transmission du VIH et du virus de l'hépatite B, amélioration des conditions sociales des héroïnomanes... Cependant, des aspects négatifs sont apparus, en particulier en ce qui concerne la buprénorphine haut dosage. Du fait de sa grande accessibilité, un usage abusif s'est développé, notamment l'administration intraveineuse de comprimés de Subutex®.

Pour éviter le mésusage des traitements de substitution, les laboratoires pharmaceutiques ont recherché de nouvelles formes galéniques et de nouveaux médicaments. L'objectif est de proposer un traitement possédant les caractéristiques d'efficacité et de tolérance des médicaments de substitution, avec un potentiel de mésusage moindre. Ainsi, en 2007, deux nouveaux médicaments ont obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché dans l'indication « traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés » : la Suboxone® et la Méthadone® en gélules.

Il faudra attendre maintenant quelques années avant de pouvoir tirer le bilan de ces deux nouveaux médicaments, et voir si effectivement ils réduisent le risque de mésusage des traitements de substitution.

BIBLIOGRAPHIE

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Autorisation de mise sur le marché de la méthadone en gélules. Les matinées avec la presse. Le rendez-vous presse de l'Afssaps, 2007, 2 p.

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Recommandations pour la pratique clinique. Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés. ANAES, 2004, 18 p.

Anonyme. Dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché de la Buprénorphine Haut Dosage des Laboratoires Schering-Plough, 1995

Anonyme. Orlaam® Drud description. In : The internet Drug Index. Disponible sur : <http://www.rxlist.com> (consulté le 15 Mars 2008)

AUGE-CAUMON M. J., BLOCH-LAINE J. F., LOWENSTEIN W., et al. L'accès à la méthadone en France : bilan et recommandations. Paris : La Documentation Française, 2002, 92 p.

BATISTA R., BADRE-SENTENAC S., BARDIN C., et al. Dosage plasmatique des énantiomères de la méthadone par chromatographie liquide à haute performance. Annales pharmaceutiques françaises, 2004, 62, 3, p. 193-200

BEAUVÉRIE P., BOUCHEZ J., POISSON N., et al. Opiacés dans la prise en charge des toxicomanes. Évaluation thérapeutique, 1995, 16, 4

BENOS P. Grossesse, héroïne et substitution. La lettre du gynécologue, 1999, 241

BENYAMINA A. Le cannabis et les autres drogues. Solar, 2005

BROERS B. Comparaison de différentes molécules utilisées dans le traitement de la dépendance aux opioïdes. Le traitement de la dépendance dans tous ses états. Montréal, 2006, 5 p.

CADET-TAÏROU A., CHOLLEY D. Approche régionale de la substitution aux opiacés (1999-2002) - Pratiques et disparités régionales. Saint-Denis : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies, 2004, 120 p.

COLLE F. X. Familles et addictions à l'héroïne: quelques repères.... In: GUFFENS J. M. Toxicomanie Hépatites SIDA. Les empêcheurs de penser en rond (Eds), Ulysse Diffusion Distique, 1994, p. 205-214

Collège des Médecins du Québec et Ordre des Pharmaciens du Québec. Lignes directrices. Utilisation de la méthadone dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés. 1999, 3 p.

Conférence de consensus (2004 ; Lyon). Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Textes des recommandations. Paris : Fédération Française d'Addictologie, 2004

CRANDALL C., CROSBY D., CARLSON G. A. Does pregnancy affect outcome of methadone maintenance treatment? Journal of Substance Abuse Treatment, 2004, 26, p. 295-303

DALY C., FREEMAN J., WESTON W., et al. Prenatal diagnosis of amniotic band syndrome in a methadone user : review of the literature and a case report. Ultrasound Obstet. Gynecol., 1996, 8, p. 123-125

DAVIDS E., GASTPAR M. Buprenorphine in the treatment of opioid dependence. European Neuropsychopharmacology, 1994, 14, 3, p. 209-216

DI CHIARA G., NORTH R. A. Neurobiology of opiate abuse. TIPS, 1992, 13, p. 93-98

Direction Générale de la Santé (DGS). Circulaire DGS/DHOS n°2002/57 du 30 janvier 2002 relative à la prescription de la méthadone par les médecins exerçant en établissement de santé, dans le cadre de l'initialisation d'un traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants majeurs aux opiacés.

Direction Générale de la Santé (DGS). Circulaire DGS n°14 du 7 mars 1994 relative au cadre d'utilisation de la méthadone dans la prise en charge des toxicomanes.

Direction Générale de la Santé (DGS). Circulaire DGS n°29 du 31 mars 1995 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants aux opiacés.

DOBERCZAK T., THORNTON J. C., et al. Impact of maternal drug dependency on birth weight and head circumference of offspring. *Am. J. Dis. Child*, 1978, 14, p. 1163-1167

DOROSZ. Guide pratique des médicaments, 25e édition. 2005, 1880 p.

European Medicines Agency (EMA). Rapport Européen Public d'Evaluation (EPAR) sur la Suboxone® établi par l'EMA (European Medicines Agency), 2006

FERRARI A., COCCIA C. P. R., BERTOLINI A. et al. Methadone – metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacological Research*, 2004, 50, 6, p. 551-559

FISCHER G. et al. Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprénorphine. *Addiction*, 2000, 95, (2), p. 239-244

FORD C., MORTON S., LINTZERIS N., et al. Guide d'utilisation de la buprénorphine dans le traitement de la dépendance aux opiacés en soins primaires. Royal College of General Practitioners, 2003

FUDALA P. J., et al. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual tablet formulation of buprénorphine and naloxone. *National England Journal of Medicine*, 2003, 349(10), p. 949-958

GORMAN A. L., ELLIOT K. J., INTURRISI C. E. The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neuroscience Letter*, 1997, 223, p. 5-8

GRISEL J. E., WIERLELAK E. P., WATKINS L. R. et al. Route of morphine administration modulates conditioned analgesic tolerance and hyperalgesia. *Pharmacology Biochem. Behav.*, 1994, 49, p. 1029-1035

GRUNWALD D. Prise en charge médicale des toxicomanes : dispositions actuelles-réflexions d'avenir. *Ordre des Médecins (France)*, 1998

GUIRIMAND F. Les antagonistes des récepteurs opioïdes. *Conférences d'actualisation*, 1997, p. 155-165

HARRIS D. S. et al. Buprénorphine and naloxone co-administration in opiate-dependent patients stabilized on sublingual buprénorphine. *Drug Alcohol Depend*, 2000, 61, p. 85-94

HAUTEFEUILLE M., VELEA D. Les drogues de synthèse. *Presses Universitaires de France*, coll. « Que sais-je ? », 2002

HEARD I. Grossesse et methadone : un point sur la littérature. *SWAPS*, 1996, 2

HERVE F., QUENUM S. Buprénorphine (Subutex®) et syndrome de sevrage néonatal. *Arch. Pediatr.*, 1998, 5(2), p. 206-207

HORNG J. S. , SMITS S. E., WONG D. T. The binding of the optical isomers of methadone, alpha-methadol, alpha-acetylmethadol and their N-demethylated derivatives to the opiate receptors of rat brain. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1976, 14, p. 621-629

HUGUENIN J., DOUINEAU G., LEMERCIER M. La méthadone drogue - Mode d'emploi. Une introduction aux thérapeutiques de substitution. *Médecine et société*, 1996, 147 p.

Information Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Résumé des caractéristiques du produit Méthadone®, 1995

Information Schering-Plough. 1996-2006 Subutex® ensemble, continuons à améliorer la prise en charge, 2006

Information Schering-Plough. Hépatite C et toxicomanie, deux priorités de santé publique. UTIP Formation pharmaceutique continue, 2000, 51 p.

Information Schering-Plough. Hépatite C chronique. Viraféron®, Rébétol® : documentation scientifique et informations pratiques. 2000, 95 p.

Information Schering-Plough. Monographie de Suboxone®, 2007

Information Schering-Plough. Résumé des Caractéristiques du Produit Suboxone®, 2007

INTURRISI C. E. Pharmacology of methadone and its isomers. *Minerva anesthesiologica*, 2005, 71, p. 435-437

INTURRISI C. E., COLBRUN W. A., KAIKO R. F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1987, 41, 392 p.

JAFFE J. H. Drug addiction and drug abuse, chapter 22, In: **GILMAN A. G., RALL T. W., NIES A. S., et al.** *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Elmsford, NY, Pergamon Press, 1990, p. 522-573

JANSSON L. M., DI PIETRO J., ELKO A. Fetal response to maternal methadone administration. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2005, 193, p. 611-617

JASINSKI D. R. et al. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprénorphine. *Archives of General Psychiatry*, 1978, 35, p. 501-516

JOHNSON R. E., CHUTUAPE M. A., STRAIN E. C., et al. A comparison of levomethadol acetate, buprenorphine and methadone for opioid dependence. *The new England Journal of Medicine*, 2000, 343, p. 1290-1297

JONES H. E., STRAIN E. C., BIGELOW G. E., et al. Induction with levomethadol acetate : safety and efficacy. Archives of general psychiatry, 1998, 55, 8, p. 729-736

JONES H. E., MARTIN P. R., HEIL S. H., et al. Treatment of opioid-dependent pregnant women : clinical and research issues. Journal of Substance Abuse Treatment, 2008

JUBINEAU C. Grossesse et méthadone : en résumé. Le Flyer, 2003, hors-série n°1

KANDALL S., ALBIN S., et al. Differential effects of maternal heroin and methadone use on birth weight. Pediatrics, 2005, 58, p. 681-685

KISSIN W. B., SVIKIS D. S., MORGAN G. D., et al. Characterizing pregnant drug-dependent women in treatment and their children. Journal of Substance Abuse Treatment, 2001, 21, p. 27-34

KOOB G. F. Neurobiology of addiction. Toward the development of new therapies. Ann. NY Acad. Sci., 2000, 909, p. 170-185

LAFARGUE P. Les effets secondaires des traitements de substitution et des médicaments psychotropes. 2001

LAPEYRE-MESTRE M. La buprénorphine nouvelle est arrivée ! Bulletin d'Information de Pharmacologie, édition spéciale psychiatrie (BIP), 2007, 14, suppl.3, p. 1-3

LE HOUEZEC J. La dépendance aux opiacés. Act. Inn. Med., 1996, 36, 9 p.

LEJEUNE C., ROPERT J. C., MONTAMAT S. Devenir médicosocial de 59 nouveaux-nés de mère toxicomane. Journal of Obstet. Biol. Reprod., 1997, 26, p. 395-404

LEMAIRE V. Les quatre stades de la toxicomanie. Compte rendu de la communication effectuée par Hovnanian L. le 7 juin 1994 à l'Académie de Médecine. Concours Méd. 1994, 116

- LOWENSTEIN W., SANCHEZ M.** Addiction aux opiacés et traitements de substitution. Dialogue Ville-Hôpital. John Libbey Eurotext, Paris, 2003
- MARIEB E. N.** Anatomie et physiologie humaines. 4^{ème} édition. Paris : De Boeck Université, 1999, p. 599-601
- MAYNES M., MARTIN G., JOHNSON A., et al.** Traitement de maintien à la méthadone – Manuel du client. CAMH (Centre for Addiction and Mental Health), 2001, 134 p.
- McCARTHY J. J., LEAMON M. H., PARR M. S., et al.** High-dose methadone maintenance in pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2005, 193, p. 606-610
- MELLO N. K. et al.** Buprenorphine effects on human heroin self-administration : an Operant analysis. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapies, 1982, 233, (1), p. 30-39
- MESSINA-GOURLLOT C.** Autorisation de la mise sur le marché de la méthadone gélule. Bulletin de l'Afssaps, Vigilance n°38, 2007
- MILDT (Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie), CFES (Comité français d'éducation pour la santé).** Drogues : savoir plus, risquer moins. 2000, 146 p.
- MONTASTRUC J. L., ARANAUD P., BARBIER C., et al.** Critères pharmacologiques d'un médicament pour la substitution de la pharmacodépendance aux opiacés. Thérapie 2003, 58, 2, p. 123-125
- MOREL A.** Traitements de substitution à la buprénorphine : l'expérience française. Association Nationale des Intervenants en Toxicologie (ANIT), 2008
- Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT).** Drogues et toxicomanies : indicateurs et tendances. Paris, 1999, 262 p.

Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT). Les traitements de substitution en France : résultats récents 2004. Tendances n°37, 2004

Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT). Substitution aux opiacés en France, synthèse des informations disponibles de 1996 à 2001 en France. Paris, OFDT, 2003, 80 p.

PARQUET P. J. Pour une politique de prévention en matière de comportements de consommation de substances psychoactives. CFES, 1997, p. 31-33

RAMIREZ-JONVILLE A. Toxicomanies : la politique de réduction des risques en France et en Espagne. Presse Médicale, 2006, 35 p. 1151-1161

Réseau santé ADDICTION SUD. Posologie adéquate de méthadone. In : Réseau santé addiction sud, CHU Sainte-Marguerite Marseille, 2007. Disponible sur : <http://www.reseausanteaddictionsud.org>. (Page consultée le 20 janvier 2008)

RESNICK et al. Buprenorphine : an alternative to methadone for heroin dependence treatment. Pharmacology Bulletin , 1992, 28, (1), p. 109-113

Réunion commission de l'Afssaps (421 ; 2007 ; Paris). Evaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour une nouvelle forme pharmaceutique, gélule, de méthadone.

RICHARS D., SENON J. L., VALLEUR M. Dictionnaire des drogues et des dépendances. Larousse, 2004

RIFF B. La naltrexone. Lille, 1997

ROBINS L. M., MILLS J. L. Effect of *in utero* exposure to street drugs. American Journal of Public Health, 1993, 83, p. 1-32

SABOUL R. Produits de substitution de l'héroïne et grossesse. Thèse Doctorat d'Etat de Pharmacie, Univ. Montpellier I, 1996, 121 p.

SCHÜCK S. et al. La pharmacodépendance. Cours de pharmacologie de la Faculté de Médecine de Rennes, 2000. Internet <http://www.med.univ-rennes1.fr>

SEIDENBERG A., HONEGGER U. Méthadone, héroïne, et autres opioïdes. La prescription des opioïdes en milieu ambulatoire. Médecine et Hygiène, 2001, 275 p.

SLOAN D. The treatment of opiate addiction during pregnancy. Irish Medical Journal, 1998, 91, p. 164-166

TIGNOL J. et al. Utilisation de la méthadone et de la buprénorphine pour le traitement des toxicomanes aux opiacés en médecine de ville. *Perspect Psy.*, 1998, 37 (5), p. 370-378

TOOMBS J. D., KRAL L. A. Methadone treatment for pain states. *American Family Physician Journal*, 2005, 71, 7

TOUZEAU D., JACQUOT C. Les traitements de substitution pour les usagers de la drogue. Arnette, Paris, 1997, 329 p.

Toxicomanie et grossesse, 3^{ème} journée parisienne obstétricale (3 ; 1996 ; Paris). Sous la présidence de R. Henrion, organisée par C. Lejeune et J. C. Pons

VAZQUEZ V., GURY C., LAQUEILLE X. Méthadone : de la pharmacocinétique à la pharmacologie clinique. *L'encéphale*, 2006, 32, cahier 1, p. 478-486

VERDOUX H., MURY M., BESANCON G., et al. Comorbidité des conduites toxicomaniaques: troubles thymiques et/ou schizophréniques. Communication Association Française de Psychiatrie Biologique (A.F.P.B.). PARIS, 1995

VINET B. La méthadone : indication clinique, pharmacologie, surdosage et mesure dans les liquides biologiques. *Annales de Biologie Clinique Québec*, 2006, 43, 3, p. 47-50

WARD J., HALL W., MATTICK R. P. Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet*, 1999, 353, p. 221-226

WEBER J. C. Les traitements de substitution dans les addictions aux opiacés. Faculté de médecine de Strasbourg, 2002, 19 p.

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	17
<u>PARTIE I : PHARMACODEPENDANCES MAJEURES AUX OPIACES</u>	19
<u>I. Généralités sur le système opioïde</u>	20
A. <u>Les récepteurs aux opiacés</u>	21
1. Fonctionnement des récepteurs opioïdes	22
2. Les différents types de récepteurs, leur localisation et leurs fonctions	23
a. Les récepteurs mu	23
b. Les récepteurs kappa	23
c. Les récepteurs delta	24
B. <u>Les opioïdes endogènes</u>	24
<u>II. La pharmacodépendance aux opiacés</u>	26
A. <u>La toxicomanie à l'héroïne</u>	26
1. Généralités concernant l'héroïne	26
2. Epidémiologie de la toxicomanie à l'héroïne	27
3. Les étiologies de cette toxicomanie	28
a. Facteurs sociologiques	28
b. Comorbidité	28
c. Facteurs biologiques et génétiques	29
4. Les quatre stades de la toxicomanie	30
B. <u>De l'usage à la dépendance</u>	31
1. Définitions	31
2. Neurobiologie de l'addiction aux opiacés	34
a. Les premières rencontres avec les opiacés	34
b. L'installation de la dépendance	35
c. Le syndrome de sevrage	35
3. Aspects cliniques de la dépendance aux opiacés	36
C. <u>Les enjeux sanitaires actuels</u>	37
1. La dangerosité de l'héroïne	38
a. La dépendance psychique et physique	38
b. La dangerosité sociale	39

c. La toxicité générale	39
2. Les infections virales	40
D. <u>Les éléments clés de la prise en charge de l'héroïnomanie</u>	41
1. La relation thérapeutique	41
2. Le traitement pharmacologique	43
3. La continuité des soins	44
4. L'approche motivationnelle	44

**PARTIE II : GENERALITES CONCERNANT LES TRAITEMENTS
DE SUBSTITUTION AUX OPIACES**

I. <u>Aspect historique et réglementaire de la substitution en France</u>	46
II. <u>Définition d'un traitement de substitution</u>	47
III. <u>Les objectifs d'un traitement de substitution aux opiacés</u>	50
IV. <u>Les résultats attendus</u>	50
V. <u>Quels sont les facteurs de réussite de ces traitements de substitution aux opiacés</u>	52
VI. <u>Définition des caractéristiques pharmacologiques minimales d'un médicament pouvant être prescrit dans le traitement de la pharmacodépendance aux opiacés</u>	53
VII. <u>Les traitements de substitution aux opiacés actuellement disponibles et leurs modalités de prescription et de dispensation</u>	53
A. <u>Les traitements de substitution aux opiacés disponibles en France et dans le monde</u>	55
1. Les médicaments ayant l'AMM pour l'indication « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, psychologique et sociale »	55
a. La méthadone	56
b. La buprénorphine haut dosage	57
2. Les médicaments ayant récemment reçu l'AMM pour l'indication « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, psychologique et sociale »	58
a. La Suboxone®	58

b. La méthadone en gélules	61
3. Le LAAM : lévo-alpha-acétylméthadol	64
4. Les médicaments utilisés comme traitement de substitution des dépendances aux opiacés, mais ne possédant pas l'AMM pour cette indication	67
a. Les sulfates de morphine	67
b. Les dérivés codéinés	68
5. La diacétylmorphine	69
6. Un traitement de soutien	71
B. <u>Prescription de la méthadone et de la buprénorphine haut dosage en France</u>	72
VIII. <u>Les résultats obtenus avec les traitements de substitution aux opiacés</u>	74
A. <u>Un impact clairement positif</u>	74
1. Une rétention en traitement	75
2. Une baisse de la consommation d'héroïne	75
3. Une baisse de la pratique d'injection	76
4. Des effets sur la morbidité associée	77
a. Amélioration de l'état de santé physique	77
b. Accès aux traitements antirétroviraux	77
5. Prévalence des maladies infectieuses	77
c. Impact sur l'infection par le VIH	78
d. Impact sur l'infection par le virus de l'hépatite C	78
6. Décès par overdose	79
7. L'amélioration du pronostic des grossesses chez les femmes toxicomanes	80
8. L'amélioration des conditions sociales	80
9. Evaluation des infractions à la législation des stupéfiants	81
B. <u>Un système qui présente néanmoins des limites</u>	81
1. Mésusages des traitements de substitution	82
2. Consommation d'autres drogues non opiacés	83
3. Le déséquilibre buprénorphine haut dosage-méthadone et les problèmes d'accès à la méthadone	84

**PARTIE III : GROS PLAN SUR LES DEUX TRAITEMENTS DE
SUBSTITUTION EN FRANCE : LA METHADONE® ET LE
SUBUTEX®**

	86
I. <u>Le chlorhydrate de méthadone</u>	87
A. <u>Historique</u>	87
B. <u>Présentation</u>	89
C. <u>Structure chimique</u>	91
D. <u>Mécanisme d'action et pharmacologie</u>	92
E. <u>Pharmacocinétique</u>	93
1. Résorption	93
2. Distribution	93
3. Métabolisme	94
4. Elimination	95
F. <u>Effets indésirables</u>	96
G. <u>Contre-indications à l'utilisation de la méthadone</u>	98
H. <u>Précautions d'emploi lors de la prescription de méthadone</u>	98
I. <u>Intéactions médicamenteuses</u>	99
J. <u>Méthadone et grossesse</u>	103
1. Conséquences périnatales de la toxicomanie aux opiacés en l'absence de prise en charge adaptée	104
a. Effets des opiacés sur le cycle menstruel et sur la grossesse	104
b. Effets des opiacés sur le fœtus	105
c. Effets des opiacés sur le nouveau-né	106
d. Effets des opiacés sur le lien mère-enfant	107
2. La substitution par la méthadone chez la femme enceinte	108
a. Est-ce que la grossesse modifie les résultats d'un traitement par méthadone ?	110
b. Faut-il modifier la posologie de la méthadone au cours de la grossesse ?	111
c. La méthadone est-elle tératogène ?	111
d. Y a-t-il une corrélation entre l'administration de fortes doses de méthadone au cours de la grossesse et la survenue du syndrome de sevrage néonatal ?	112

e. Initiation et stabilisation d'un traitement de substitution chez la femme enceinte héroïnomane	115
f. Méthadone et allaitement maternel	117
g. Conclusion sur l'usage de la méthadone au cours de la grossesse	117
K. <u>Conditions de prescription et de dispensation</u>	117
1. Les modalités de prescription	119
2. La mise en place du traitement par méthadone	120
a. La prescription par un médecin de ville	120
b. Le suivi du traitement	121
L. <u>Les résultats obtenus avec la méthadone</u>	126
II. <u>La buprénorphine haut dosage</u>	127
A. <u>Historique</u>	128
B. <u>Présentation et composition</u>	130
C. <u>Indication thérapeutique</u>	131
D. <u>Structure chimique</u>	131
E. <u>Mécanisme d'action et pharmacologie</u>	132
F. <u>Pharmacocinétique</u>	134
1. Résorption	134
2. Distribution	134
3. Métabolisme	135
4. Elimination	135
G. <u>Effets indésirables</u>	136
1. Les effets secondaires	137
2. La dépendance	137
3. L'hépatotoxicité	138
4. Les risques d'overdose	138
H. <u>Contre-indications à l'utilisation de la buprénorphine</u>	139
I. <u>Précautions d'emploi lors de la prescription de la buprénorphine</u>	139
J. <u>Intéroractions médicamenteuses avec la buprénorphine</u>	140
K. <u>Le Subutex® et la grossesse</u>	142
L. <u>Conditions de prescription et de dispensation</u>	144
1. Les modalités de prescription	144

2. La mise en place du traitement par Subutex®	145
3. Le suivi du traitement	146
4. Les posologies	147
5. L'arrêt du traitement	148
6. La délivrance du Subutex®	149
M. <u>Les résultats obtenus avec la buprénorphine haut dosage</u>	149
<u>CONCLUSION</u>	154
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	156

SERMENT DE GALIEN

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

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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

RESUME en français

En France, entre 150 000 et 180 000 personnes consomment régulièrement des opiacés, en particulier de l'héroïne. L'administration intraveineuse d'héroïne est un véritable problème de santé publique car elle est responsable de la transmission des virus du sida et des hépatites B et C.

En réponse à ce problème, les pouvoirs publics français ont mis en place depuis la fin des années 1980 une politique de réduction des risques infectieux basée sur la vente libre de seringues en pharmacie et sur la mise sur le marché de deux médicaments de substitution : la Méthadone® et le Subutex®. Ces deux traitements, bien qu'ayant la même indication pour le traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés, présentent des cadres de prescription très différents : la Méthadone® doit être primoprescrite en CSST ou en établissement de santé pour une durée maximale de 14 jours, alors que le Subutex® peut être prescrit par tout médecin généraliste pour une durée de 28 jours. Cette différence de cadres réglementaires est à l'origine d'un déséquilibre dans la prescription : le Subutex® est majoritairement prescrit.

Après plus de dix ans de commercialisation, les bilans réalisés montrent l'impact positif de ces médicaments sur la consommation d'héroïne, sur la pratique d'injection, sur la santé et sur l'intégration sociale des toxicomanes. Néanmoins, des aspects négatifs sont apparus, notamment du fait de la grande accessibilité de la buprénorphine : usage détourné par voie intraveineuse du Subutex®, revente sur le marché noir.

TITRE en anglais

The substitution treatments of major drug-dependences in the opiate : Méthadone® and Subutex®

RESUME en anglais

Intravenous administration of heroin is an important problem of public health ; it is responsible for the transmission of HIV and hepatitis B and C.

Therefore, the French authorities have set up a reduction policy of contagious risks based on the free sale of syringes in drugstores and on the introduction to the market of two substitution drugs: Méthadone® and Subutex®. Although having the same indication, these two treatments are prescribed very differently. This difference in legislation involves an inequality of prescription : Subutex® is predominantly prescribed.

After than ten years of commercialization, the statistics show a positive impact of these drugs on the heroin use, on the practice of injection, on health and the socialization of the drug addicts. However, negative aspects appeared, notably due to the easy accessibility of buprenorphine : usage by intravenous way of Subutex®, resale on the black market.

MOTS-CLE

Pharmacodépendance ; Opiacés ; Substitution ; Méthadone® ; Subutex® ; Héroïne

Université de Limoges : Faculté de Pharmacie, Laboratoire de Chimie Thérapeutique