



HAL
open science

La substitution de l'héroïne par la morphine

Rémi Mengarduque

► **To cite this version:**

Rémi Mengarduque. La substitution de l'héroïne par la morphine. Sciences pharmaceutiques. 2015.
dumas-01217359

HAL Id: dumas-01217359

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01217359>

Submitted on 19 Oct 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

Thèse n°100

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par Rémi MENGARDUQUE

Né le 15 mars 1988 à Toulouse

Le 3 septembre 2015 à Bordeaux

**LA SUBSTITUTION DE L'HEROÏNE PAR LA
MORPHINE**

Directeur de thèse

Madame Isabelle BAUDRIMONT

Membres du jury

Monsieur Christian TOUSSAINT	Maître de conférences	Président du jury
Madame Isabelle BAUDRIMONT	Maître de conférences	Juge
Madame Odile MARI	Docteur d'Etat en Pharmacie	Juge

Remerciements

Merci à Monsieur Christian Toussaint d'avoir accepté de présider ce jury de thèse.

Merci à madame Isabelle Baudrimont de m'avoir suivi durant la rédaction de ce travail et de faire partie de ce jury.

Merci à Madame Odile Mari d'avoir accepté d'être membre de ce jury.

Merci,

A ma femme, Solenne

A mes sœurs Sophie et Marie,

A ma mère et mon père,

A ma famille,

A mes amis,

Et à mes lapins,

Pour votre soutien durant toutes ces années d'études.

Table des matières

Liste des abréviations.....	7
Introduction	10
I. L'HEROÏNE	11
1. Présentation de la drogue.....	11
a) De l'opium à l'héroïne.....	11
b) Le pavot somnifère : description et composition	13
c) Lieux de culture du pavot et trafic mondial.....	17
d) Synthèse chimique de l'héroïne	21
e) Les différentes formes d'héroïne et leur composition.....	23
2. Les différents modes de consommation	25
a) L'injection appelée « fix » ou « shoot ».....	25
b) Le « sniff ».....	30
c) L'inhalation	30
d) Les autres modes de consommation.....	31
3. Profilage des usagers, des modes d'usage et du prix de l'héroïne en France	32
a) Analyse des usagers et du prix de l'héroïne	32
b) Répartition des modes de consommation en fonction du sexe et de l'âge	33
4. Les effets de l'héroïne.....	35
a) Toxicocinétique.....	35
b) Aspect pharmacologique des récepteurs opioïdes.....	36
c) Effets des agonistes opioïdes sur les différents récepteurs.....	39
d) Clinique de l'intoxication aiguë à l'héroïne	41
e) Héroïne et grossesse.....	42
5. Les mécanismes d'addiction à l'héroïne.....	43
a) De l'usage à la dépendance.....	43

b)	La tolérance	45
c)	Le système de récompense.....	47
d)	Le syndrome de sevrage	50
6.	Consommations associées	51
7.	Le surdosage ou « overdose ».....	54
a)	Définition et description des symptômes.....	54
b)	Circonstances et statistiques de l'overdose	55
c)	Traitement de l'overdose.....	56
8.	Les complications liées à l'usage de l'héroïne	58
a)	Les infections virales	58
b)	Les principales pathologies somatiques associées	60
c)	Comorbidités psychiatriques.....	62
d)	Conséquences sociales.....	64
II.	Les traitements de l'héroïnomanie.....	65
1.	La substitution, principe et objectif.....	65
2.	Critères des Médicaments de Substitution aux Opiacés.....	66
3.	Les MSO disponibles en France.....	67
4.	Propriétés des MSO.....	71
5.	Situation de la substitution en France.....	76
6.	Limites des MSO	81
7.	Perspectives.....	83
III.	La morphine	84
1.	Histoire de la morphine	84
2.	Production mondiale de morphine	87
a)	Matière première.....	87
b)	Pays producteurs de matière première.....	88
c)	Les pays producteurs de morphine	90
3.	Production de morphine	92
a)	Extraction de la morphine à partir de l'opium.....	92
b)	Extraction de la morphine à partir de la paille de pavot.....	94

4.	Consommation mondiale de morphine.....	95
5.	Spécialités à base de morphine commercialisées en France	96
	a) Morphine sous forme de solution injectable	96
	b) Morphine sous forme de sirop.....	97
	c) Morphine sous forme de gélule ou comprimé à libération immédiate.....	98
	d) Morphine sous forme de libération prolongée	99
6.	Pharmacologie de la morphine	100
	a) Mécanisme d'action dans la douleur	100
	b) Pharmacocinétique	102
7.	Posologies dans l'analgésie	103
	a) Titration de la morphine par voie orale chez les sujets naïfs de morphiniques.	103
	b) Titration de la morphine par voie intraveineuse chez les sujets naïfs de morphiniques.	104
8.	Effets indésirables.....	105
9.	Précautions d'emploi et contre-indication	108
10.	Place de la morphine dans la substitution.....	110
	a) Principe.....	110
	b) Comparaison des sulfates de morphine aux MSO	112
	c) Mise en place de la substitution par la morphine	116
	d) Etude de la population sous sulfates de morphine à visée substitutive.....	118
	e) Evaluation de cette méthode de substitution	119
11.	Le syndrome de sevrage du nouveau-né, une autre utilisation hors AMM de la morphine	121
IV.	Mésusage des sulfates de morphine	124
	1. Définition de l'usage et du mésusage d'un médicament.....	124
	2. Mésusage dans le mode d'administration.....	126
	3. Mésusage dans le mode d'acquisition	129

4. Le marché parallèle autour du SKENAN®	132
5. Augmentation de la consommation de SKENAN®	135
V. CONCLUSION.....	138
Annexe.....	140
Bibliographie.....	141
Serment de Galien.....	159

Liste des abréviations

AC : Adényl Cyclase.

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

ALD : Affection Longue Durée.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

AMPC : Adénosine Monophosphate Cyclique.

ARN : Acide Ribonucléique.

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu.

ATV : Aire Tegmentale Ventrale.

BHD : Buprénorphine Haut Dosage.

CAARUD : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de Drogues.

CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance.

CMU-C : Couverture Mutuelle Universelle Complémentaire.

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie.

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie.

CSAPA : Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention de l'Addictologie.

CYP : Cytochrome P.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

DDASS : Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales.

DGS : Directeur Général de la Santé.

DRASS : Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales.

DQM : Dose Quotidienne Médiane.

DRAMÉS : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances.

ECG : Electroencéphalogramme.

GABA : Acide gamma aminobutyrique.

GLY : Glycine.

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture en Sérotonine.

MILDECA : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives.

MSO : Médicament de Substitution aux Opiacés.

NA : Noyau accumbens.

OCRITIS : Office Centrale pour la Répression du Trafic Illégal de Stupéfiants.

OFDT : Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies.

ONU DC : Office des Nations Unis contre les Drogues et le crime.

OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse.

PCA : Patient Controlled Analgesia.

PHE : Phénylalanine.

PKA : Protéine Kinase A.

PMI : service de Protection Médicale Infantile.

PRELUD : enquête Première Ligne des Usagers de Drogues.

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

RECAP : Recueil Commun sur les Addictions et les Prises en Charge.

RSA : Revenu de Solidarité Active.

SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise.

SMR : Service Médical Rendu.

SINTES : Système d'Identification National des Toxiques Et des Substances.

SSNN : Syndrome de Sevrage Néonatal.

TREND : Tendances Récentes et Nouvelles Drogues.

TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés.

TYR : Tyrosine.

UDVI : Usagers de Drogues par Voie Intraveineuse.

VHB : Virus de l'hépatite B.

VHC : Virus de l'Hépatite C.

VHD : Virus de l'Hépatite D.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

Introduction

Depuis des millénaires, le Pavot somnifère est une plante médicinale extrêmement utilisée par l'Homme. Cette plante étant composée d'un très grand nombre de molécules alcaloïdes, les opiacés, qui sont encore de nos jours les principes actifs de nombreux médicaments. Traditionnellement, elle était utilisée dans des médecines orientales et asiatiques. La fin du XIX^{ème} siècle marque un tournant dans l'utilisation de cette plante. Des chimistes de l'industrie pharmaceutique se sont intéressés à l'extraction des principes actifs contenus dans le pavot. La morphine fut ainsi identifiée et extraite, puis d'autres travaux, peu de temps après, permirent la synthèse d'une nouvelle drogue : l'héroïne. Au début considéré comme un médicament, un problème apparut très rapidement avec cette molécule, une dépendance qui provoquait une forte addiction auprès des consommateurs. Rapidement, le statut de l'héroïne passa de médicament à celui de stupéfiant. Sa production, son trafic ainsi que sa consommation se sont alors développés tout au long du XX^{ème} siècle, tout comme une de ses conséquences fatales : l'overdose. Dans les années 1990, le nombre de décès par overdose a fortement augmenté en France. Les pouvoirs publics ont alors décidé de mettre en place des traitements. La base de ces traitements était de substituer l'héroïne par d'autres molécules, ce sont les Médicaments de Substitution aux Opiacés. Jusqu'à cette époque, en l'absence de ces traitements, les médecins utilisaient une autre molécule pour substituer l'héroïne : la morphine. Certains médecins firent alors une demande au ministre de la santé pour garder la morphine comme traitement de substitution. C'est ainsi que le ministre de la santé, monsieur Girard mit en place une circulaire afin d'encadrer l'utilisation des spécialités à base de morphine dans l'indication de la dépendance aux opiacés. Ces médicaments classés dans la catégorie des stupéfiants font l'objet d'un mésusage important. Que ce soit dans l'administration ou bien encore dans l'acquisition où un important marché parallèle existe, ces médicaments ne satisfont pas les règles de bon usage du médicament.

Après avoir étudié le pavot somnifère et les molécules qui le composent, une étude sur les effets de l'héroïne sera détaillée. Les médicaments de substitution seront étudiés ainsi que la place de la morphine dans le traitement. Enfin le mésusage de celle-ci conclura cette étude.

I. L'HEROINE

1. Présentation de la drogue

a) De l'opium à l'héroïne [1] ; [2] ; [3] ; [4]

Le pavot à opium est connu de l'homme depuis des millénaires. On a retrouvé des capsules ainsi que des graines dans des habitats néolithiques en Europe datant de 5000 ans avant Jésus Christ. Durant l'Antiquité, Homère dans son ouvrage l'Odyssée évoque un breuvage nommé Népenthes contenant de l'opium, qui permettait d'oublier les chagrins. Le médecin de l'empereur romain Néron (37 à 68 après JC) créa une boisson complexe formée d'une cinquantaine de substance appelée Thériaque. Cette préparation avait pour indication de vaincre la plupart des maux et l'opium prédominait dans sa composition. Une préparation semblable au Thériaque, le Laudanum fut développé par le Docteur Paracelse vers le 15^{ème} siècle, et rencontra un très grand succès. L'opium s'est développé dans divers pays au cours des siècles notamment dans des fumeries à opium. Cette pratique à l'origine chinoise s'est très vite répandue en occident. L'opium est devenu alors un produit connaissant un commerce des plus importants ce qui a même occasionné plusieurs conflits entre britanniques et chinois appelé « guerres de l'opium » durant le XIX^{ème} siècle.

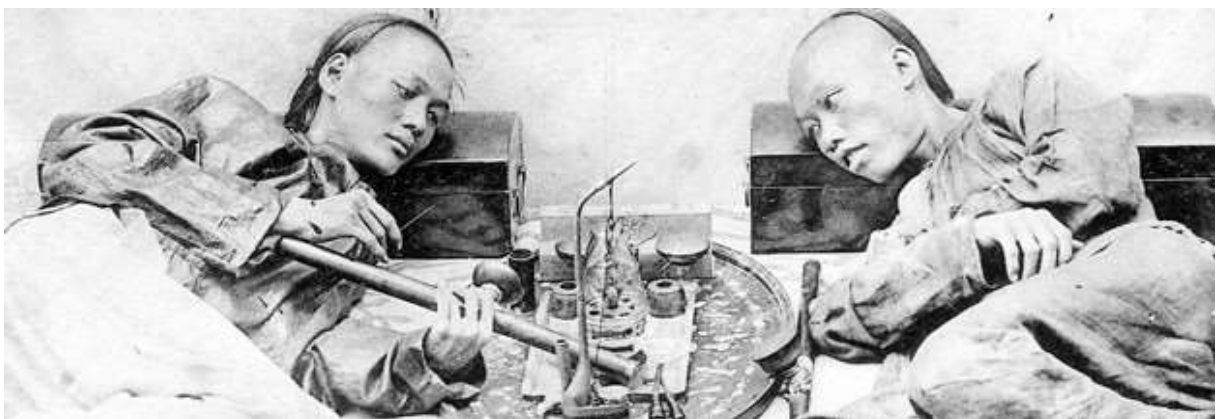


Figure 1 : fumerie d'opium dans le Kouang Tchéou Wan (ancienne colonie française en Chine) à la fin du XIX^{ème} siècle (Référence A)

Il faudra attendre le début du XIXème siècle que l'allemand Friedrich Wilhelm Adam Sertürner isole pour la première fois les molécules chimiques de l'opium dont la principale : la morphine. Il lui donna ce nom en raison du nom du Dieu romain Morphée, Dieu du sommeil.

La découverte de l'héroïne arriva peu de temps après celle de son précurseur qu'est la morphine. En 1874, le chimiste Charles Romley Alder Wright synthétisa pour la première fois cette molécule. Après différentes expérimentations de sa découverte sur des animaux, il en arrêta l'étude. Puis en 1897, Heinrich Dreiser, chimiste des laboratoires Bayer reprit l'étude de cette molécule. Il effectua de nombreux test sur les animaux, les humains ainsi que sur lui-même. Il trouva une certaine utilité dans des pathologies respiratoires très répandues à l'époque et la commercialisa comme médicament contre « la dyspnée et contre la toux des Phtisiques et Tuberculeux, ainsi que dans les affections des voies respiratoires et bronchites ». Bayer lui donna le nom d'Héroïne (qui provient de l'allemand « heroisch » qui signifie héroïque). Le laboratoire exporta son nouveau médicament dans pas moins de 23 pays. En plus de ses indications sur les pathologies respiratoires, ce médicament était recommandé « pour soigner les morphinomanes ou les personnes susceptibles de le devenir ». Un échantillon pouvait même être envoyé gratuitement par le laboratoire ! Et c'est ainsi qu'en 1899, l'héroïne était présentée comme un produit de substitution à la morphine. Au début des années 1902, on répertoriait un peu plus de 500 000 héroïnomanes aux Etats-Unis.



Figure 2: Héroïne de la société Bayer (Référence B)

Ce n'est qu'en 1911 que le British Pharmaceutical Codex déclara que l'héroïne était aussi addictive que la morphine, ce qui provoqua l'arrêt de sa production par le laboratoire Bayer en 1913.

En France, l'héroïne figura sur le Codex comme simple sédatif à partir de 1889 avant d'être classé comme stupéfiant en 1916. Son utilisation médicale devint alors plus rare jusqu'à ce qu'en 1962 où toute utilisation thérapeutique de la molécule fut interdite. Il faudra attendre 1971 pour qu'elle soit définitivement retirée de la Pharmacopée française.

b) Le pavot somnifère : description et composition [5] ; [6] ; [7]

➤ Caractéristiques de la plante

Le pavot somnifère a pour nom latin *Papaver somniferum* L. de la famille des Papaveraceae. C'est une plante annuelle, son cycle de vie allant de la germination jusqu'à la production de graines ne dure qu'un an.

- La tige : elle est dressée et mesure entre 1m et 1.5m.
- Les feuilles : elles sont alternes, amplexicaules, glabre et vert glauque. A noter une différence entre les feuilles de la base et celles du sommet. Les premières sont pennatiséquées tandis que les autres sont dentées.
- La fleur : elle est solitaire et actinomorphe. En effet, lorsque les quatre pétales de la corolle vont s'épanouir, les deux sépales du calice vont alors tomber. Les pétales peuvent être blancs, rouges ou violacés et entourent les nombreuses étamines ainsi qu'un ovaire formé par la fusion de 8 à 12 carpelles.
- Le fruit : l'ovaire, divisé en cloisons incomplètes est surmonté par plateau stigmatique aplati. Cela forme une capsule ovoïde ou sphérique. Elle renferme une multitude de graines minuscules blanche jaunâtre, grise ardoise ou noire violacé. Après incision, toutes les parties de la plante laissent s'écouler un latex blanc.

Il existe plusieurs variétés de *Papaver somniferum* et dont les origines géographiques se distinguent. On en distingue principalement quatre qui sont :

- *Papaver somniferum var. glabrum* : originaire d'Asie mineure cette variété possède des fleurs pourpres, une capsule large et globuleuse et ses graines sont noire violacé.

- *Papaver somniferum var. album* : on l'appelle plus communément le pavot blanc. Il est originaire d'Inde et d'Iran. Les fleurs sont blanches, la capsule est ovoïde et dépourvue de pores de déhiscence. Les graines quant à elles sont d'un blanc jaunâtre. C'est cette variété qui est préférentiellement utilisée pour l'extraction de l'opium du fait de la richesse de sa composition en alcaloïdes morphiniques.
- *Papaver somniferum var. nigrum* : il s'agit du pavot noir, œillette ou bien encore Pavot bleu. Il provient d'Europe, et il est cultivé pour ses graines à huiles. Les fleurs sont violacées, la capsule, plus globuleuse que celle du pavot blanc, est déhiscente grâce à des pores se situant sur le bord du plateau stigmatique. Les graines sont de couleur gris bleu ardoisé.
- *Papaver somniferum var. setigerum* : c'est une espèce d'Europe méridionale aux fleurs violettes et qui selon certains botanistes serait la forme ancestrale de la plante.

➤ Extraction de l'opium

Le pavot peut pousser dans des zones où le climat est tempéré mais aussi en climat tempéré chaud et tropical. Les graines de pavot sont semées à la fin de l'automne. Après la levée, les pieds sont éclaircis. La floraison se déroule à la fin du printemps en avril-mai. Puis, durant les mois de mai-juin on observe la formation des capsules, 6 à 8 par pied. S'en suit l'étape de maturation qui se caractérise par un changement de couleur de la capsule. Celle-ci qui était d'un vert bleuté va évoluer vers le jaune. Avant qu'elle n'arrive à ce stade et que la capsule ne se dessèche, on va récupérer le latex qu'elle contient.

Pour récupérer le latex, on pratique des incisions circulaires, obliques ou spiralées sur les capsules (la forme des incisions dépend de la tradition des cultivateurs). Cette opération a pour but de sectionner les vaisseaux laticifères qui sont des canaux contenant le latex. L'incision ne doit pas être trop profonde auquel cas on sectionne alors l'endocarpe (partie la plus interne du péricarpe), ce qui a pour conséquence de voir le latex s'écouler à l'intérieur de la capsule. Cette opération s'effectue toujours à la tombée du jour et elle peut s'effectuer à plusieurs reprises sur les capsules afin d'en extraire le plus de latex possible. Après l'incision, le latex va exsuder, s'écouler de la capsule et rapidement coaguler en brunissant. Le matin qui suit l'incision, les écoulements de latex sont

recueillis par raclage des capsules, agglomérés puis séché au soleil. Le séchage dure plusieurs jours jusqu'à atteindre une humidité résiduelle de 10 %. Puis, le latex est pétri et façonné sous forme de pains de 2 à 5 kg. La fabrication de l'opium est ainsi terminée. C'est une pâte ferme homogène ou à grain fin devenant dure et cassante par séchage. Elle est de couleur brun marron, brun rougeâtre ou noirâtre et possède une odeur caractéristique avec surtout une saveur piquante et très amère.



(Figure 3)



(Figure 4)



(Figure 5)

Figure 3 à 5 : Photographies de pavots somniferum et du latex s'évacuant de la capsule (Référence C)

➤ Composition chimique de l'opium

L'opium renferme 10 à 15% d'eau. Il y a 20% constitué de mucilage, polysaccharides qui gonflent au contact de l'eau, ainsi que des acides organiques : acide lactique, acide fumarique, acide oxaloacétique et surtout plus de 5% **d'acide méconique**. Ce dernier n'existe que chez un nombre très limité de pavot ce qui en fait un marqueur de choix. Une réaction chimique permet sa mise en évidence (et donc celle de l'opium). Après une extraction de l'opium par l'éther en milieu acide, on ajoute de l'extrait aqueux à 2% de chlorure ferrique. Il apparaît alors une coloration rouge grenat sur la couche aqueuse inférieure, due à la réaction entre l'acide méconique et la solution de chlorure ferrique.

La composition chimique de l'opium est surtout marquée par la présence de nombreux alcaloïdes. La teneur en alcaloïde va varier en fonction des variétés et de l'origine du pavot. Ainsi on trouve des alcaloïdes du groupe des morphiniques :

1. De la **morphine**, c'est l'alcaloïde le plus abondant de l'opium. Sa teneur est d'environ 10 à 12%. Certains pavots notamment en provenance d'Afghanistan ont des teneurs de 20% de morphine.
2. De la **codéine** retrouvée entre 1 et 3.5% (il s'agit de l'éther méthylique de la morphine), utilisée pour ses propriétés antitussives.
3. De la **thébaïne** à moins de 2 %. Il s'agit de l'éther méthylique de la forme énolique de la codéinone. La thébaïne présente un grand intérêt pour la synthèse chimique de plusieurs principes actifs tel que la buprénorphine ou l'oxycodone.
4. D'autres morphinanes sont présentes mais en quantité bien moins importantes tel que la néopine, la codéinone ou bien encore l'oripavine...

Parallèlement à ces alcaloïdes du groupe des morphiniques, on trouve également d'autres alcaloïdes comme :

1. La **noscapine** également appelée narcotine dont la teneur varie de 0.5 à 2%. On retrouve cette molécule dans un sirop antitussif, le TUSSIDEAL®. Des dérivés du même groupe sont présent comme la narcotoline, la narcéine, la nornarcéine ou bien encore la narcéinimide.

2. La **papavérine** dont la teneur est de 0.5 à 2%. C'est un spasmolytique et vasodilatateur coronarien qui a la propriété d'exciter les centres respiratoires. On retrouve cette molécule notamment dans une spécialité, l'ACTICARBINE®.
3. La protopine, de la laudanosine, de la coptisine, de la corytubérine, de la cryptonine de la canadine pour n'en citer qu'une partie car l'opium est composé d'un très grand nombre d'alcaloïdes.

c) Lieux de culture du pavot et trafic mondial [8] ; [9] ; [10] ; [11] ; [12]

Le pavot somnifère était surtout cultivé en Extrême-Orient et l'opium dont il est issu se fumait dans les fumeries de la Chine impériale. La Chine du 19^{ème} à la moitié du 20^{ème} siècle en était le principal producteur (plus de 35 000 tonnes en 1906) mais aussi importateur tant les consommateurs y étaient nombreux. Puis en 1950 après la fin de la deuxième guerre mondiale, le pays décida de mettre fin à la production de pavot sur son territoire. Une région du monde prit alors le relai de la production d'opium :

❖ Le « Triangle d'or »

Son nom provient de Marshall Green, secrétaire d'Etat des Etats Unis lors d'une conférence de presse le 12 juillet 1971. C'est la région transfrontalière de trois états de l'Asie du Sud Est : le Myanmar (ex-Birmanie), Le Laos et la Thaïlande. Elle est formée de collines, montagnes et plateaux très humides et peuplée de différentes ethnies qui cultivent le pavot somnifère depuis plusieurs siècles car les conditions de culture y sont propices. Cette décision d'interdire la production de pavot sur le sol chinois a provoqué une immigration importante de cultivateurs chinois dans le « Triangle d'or ». Un autre événement a dopé cette région, c'est la suppression soudaine de la production d'opium en Iran en 1955. La production d'opium a explosé après ces événements passant de 700 tonnes en 1970 à plus de 2300 tonnes en 1996 seulement en Birmanie ! Cependant, depuis 1984 la politique thaïlandaise a changé avec une éradication du pavot de son territoire même si en 2010 elle a tout de même produit 5 tonnes d'opium. Cette même année, la Birmanie produisit 500 tonnes (38 100 hectares cultivés) et le Laos 18 tonnes (3000 hectares de plantations de pavot). Le

« Triangle d'Or » n'est pas qu'une zone de production du pavot mais également de transformation en héroïne. Dans les zones frontalières de ces trois pays, on trouve un grand nombre de laboratoires qui après extraction de la morphine, effectue la synthèse de cette drogue. Cependant, on constate que la quantité d'opium produite dans le triangle d'or a diminué au fil des années, cela étant due au développement d'une autre région productrice :

❖ Le « Croissant d'Or »

Le « Croissant d'Or » est constitué également de trois pays : l'Iran, le Pakistan ainsi que de l'Afghanistan. L'Iran après la découverte de la morphine, a pratiqué la culture intensive du pavot. En 1936, 40% de la morphine produite dans le monde était iranienne. Cela représentait une partie importante de son commerce extérieur. Culturellement, les iraniens consommaient beaucoup d'opium dans les fumeries. Téhéran comptait ainsi plus de 500 fumeries d'opium en 1949. Puis, en 1955 sous la pression prohibitionniste des Etats-Unis, le Shah interdit la production et la consommation d'opium sur son sol. La culture des plans de pavots se déplaça alors vers l'Afghanistan et le Pakistan tous deux pays frontaliers. La culture y était déjà présente mais cet évènement l'a décuplée de façon exponentielle.

C'est dans les années 1970 que le « Croissant d'Or » s'est réellement installé suite à deux évènements : La chute du Shah d'Iran et l'invasion de l'Afghanistan par l'URSS, tous deux en 1979. La CIA finançait les moudjahidines afghans grâce à la revente d'héroïne. Ajouté à cela une sécheresse exceptionnelle sur le « Triangle d'or » en 1978, on observa alors un doublement de la production afghane passant de 300 à 575 tonnes de 1982 à 1983. Depuis les zones cultivées n'ont cessé d'augmenter à tel point que l'Afghanistan est devenu le premier producteur mondial d'opium durant les années 1990 et en particulier dans les années 2000 par le biais des talibans. Cela malgré une tentative d'interdiction de culture du pavot en 2002 par le gouvernement afghan, une destruction des stocks et des plants en floraison entraîna une chute de la quantité d'opium mondial sur l'année 2001 :

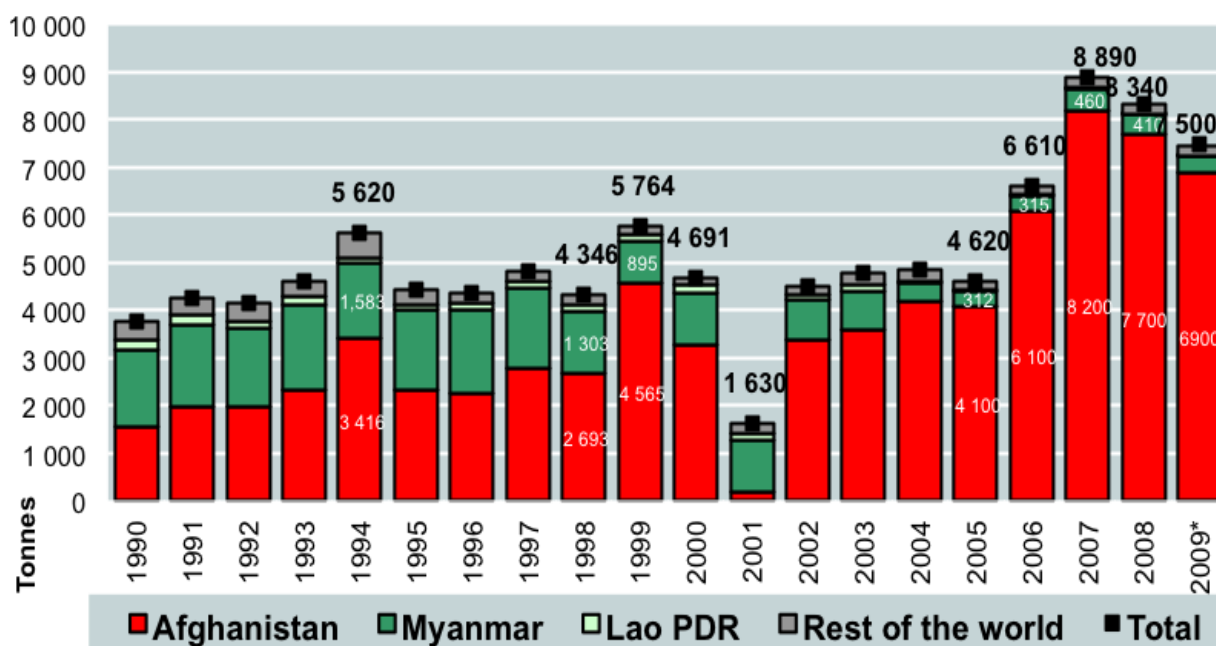


Figure 6 : Production annuelle d’opium (Référence D)

L’Afghanistan n’est pas seulement producteur d’opium, mais également d’héroïne. On compte entre 300 et 500 laboratoires sur son territoire qui effectuent la transformation.

❖ Les autres lieux de production de l’opium

Le Mexique surtout connu pour être un pays de transit de la cocaïne sud-américaine, est également un pays producteur de pavot. Dans la région de Sinaloa, un état bordant les côtes Pacifiques 20 000 hectares de pavots y sont cultivés ce qui a permis la production de 426 tonnes d’opium en 2010. Cela équivaut à 40 tonnes d’héroïne pure. L’héroïne mexicaine a la réputation d’être la plus pure au monde.

Un autre producteur d’opium est apparu dans les années 1990. Il s’agit de la Colombie. Elle est capable de produire une centaine de tonne d’opium par an. Les trafiquants utilisent les mêmes voies que celle de la cocaïne, principalement via le Mexique.

Ces deux pays produisent et acheminent la majeure partie de l’héroïne consommée aux Etats-Unis. Il existe d’autres pays producteurs d’opium mais dont les quantités produites sont moins importantes.

❖ Le trafic mondial d'héroïne

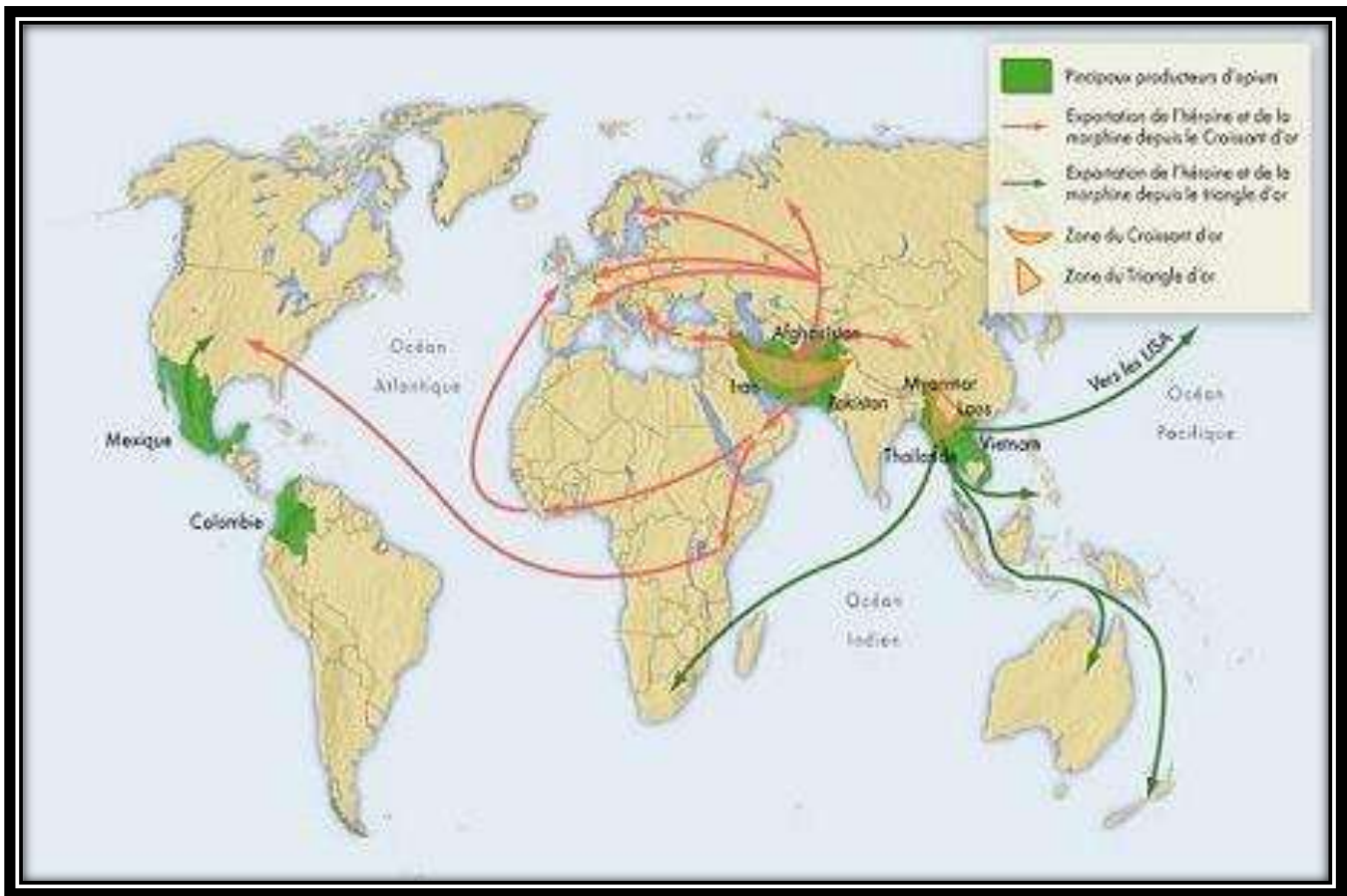


Figure 7 : trafic d'héroïne dans le monde (Référence E)

L'héroïne produite dans le « Triangle d'Or » passe majoritairement par la Chine. Elle transite par une région en particulier, la province du Yunnan qui est la région frontalière du Laos et du Myanmar. C'est de cette région que l'héroïne va alors être exportée vers tous les pays d'Asie ainsi que ceux de l'Océanie, principalement l'Australie. Enfin une partie de l'héroïne consommée aux Etats-Unis provient également de cette région.

Le « Croissant d'Or » de par sa production d'héroïne bien plus massive et sa situation géographique, présente un réseau de distribution tentaculaire. Un premier flux, le plus important, emprunte la route de la soie en Asie centrale pour aboutir en Turquie, véritable plaque tournante du trafic. L'héroïne arrive alors en Europe occidentale et notamment en France par la route des Balkans. L'Europe est également alimentée par une voie passant par le nord en

provenance des pays de l'ex URSS. C'est le cas de la France dont la majeure partie transite par les Pays bas. Un autre flux provient d'une plaque tournante beaucoup plus surprenante qui est l'Afrique. En effet des pays comme le Nigéria, le Kenya, la Tanzanie et les pays du Sahel sont des voies d'accès à l'Europe et aux Etats-Unis. Il faut souligner que 80 à 90% de l'héroïne consommée en Europe occidentale est Afghane ce qui explique le nombre aussi élevé de voies d'accès au vieux continent.

Enfin, l'approvisionnement des Etats Unis se fait à 60 % via le Mexique par de l'héroïne produite au Mexique ainsi qu'en Colombie.

Le trafic d'héroïne est extrêmement lucratif puisqu'en 2011, il aurait rapporté plus de 68 milliards de dollars aux organisations criminelles dont 60 milliards pour l'Afghanistan seul. Selon l'ONU, en 2011 ce marché alimentait entre 12 et 14 millions d'héroïnomanes dans le monde dont 190 000 consommateurs réguliers en France.

d) Synthèse chimique de l'héroïne [13] ; [14]

L'héroïne (ou Diacétylmorphine) est un opiacé semi-synthétique que l'on obtient à partir de la morphine extraite elle-même de l'opium.

Pour se faire, on pratique une dissolution de l'opium dans de l'eau chauffée. De la chaux est ajouté à cette solution ce qui va convertir la morphine de l'opium en morphénate de calcium. On ajoute à ce dernier, soluble dans l'eau, du chlorure d'ammonium ce qui permet d'obtenir de la morphine base qui va alors précipiter. On récupère la morphine base en filtrant le mélange, et à ce stade on a une poudre brun foncé dû à la présence de nombreuses impuretés.

On dissout alors la morphine base dans de l'eau à chaud, et on y ajoute de l'acide chlorhydrique afin d'obtenir du chlorhydrate de morphine soluble dans l'eau. On utilise ensuite du charbon actif afin d'éliminer les impuretés. Le chlorhydrate de morphine est récupéré par précipitation, puis filtré. On répète l'opération jusqu'à l'obtention d'une poudre bien blanche afin d'avoir le degré de pureté le plus élevé possible.

Ensuite, la morphine est recouverte d'anhydride acétique et d'une faible quantité d'acide sulfurique. Ce dernier agira en tant que catalyseur de la réaction chimique. Le mélange est chauffé pendant 4 à 5 heures à 85°C en évitant

l'ébullition jusqu'à ce que la morphine soit entièrement dissoute. Il reste alors une mixture d'eau, d'acide acétique et d'héroïne. On y ajoute trois fois le volume d'eau avec du chloroforme qui va dissoudre les impuretés. Le chloroforme se concentre alors au fond du récipient, sous forme d'une couche rouge non miscible à l'eau. La couche aqueuse contenant l'héroïne est traitée par du charbon actif afin de la purifier. Puis l'héroïne qui à ce stade est sous forme de base va précipiter suite à l'ajout d'une solution de carbonate de sodium chaude. On la récupère alors par filtrage puis séchage. L'héroïne base n'est pas directement soluble dans l'eau, pour être injectée il faudra l'ajout d'un acide. Cette forme fortement coupée est appelée Héroïne n°3 ou « Brown-sugar »

Il existe une autre forme de l'héroïne bien plus appréciée des toxicomanes, c'est l'Héroïne n°4 qui elle est soluble dans l'eau. C'est en fait la forme chlorhydrate de l'héroïne et qui s'obtient par ajout d'alcool, d'éther et d'acide chlorhydrique à la forme héroïne base. Tout l'art des « chimistes » réside dans le fait de produire un produit d'une grande pureté. Pour se faire, ils multiplient les étapes de purification intermédiaire entre chaque transformation des produits.

Voici un résumé de la synthèse:

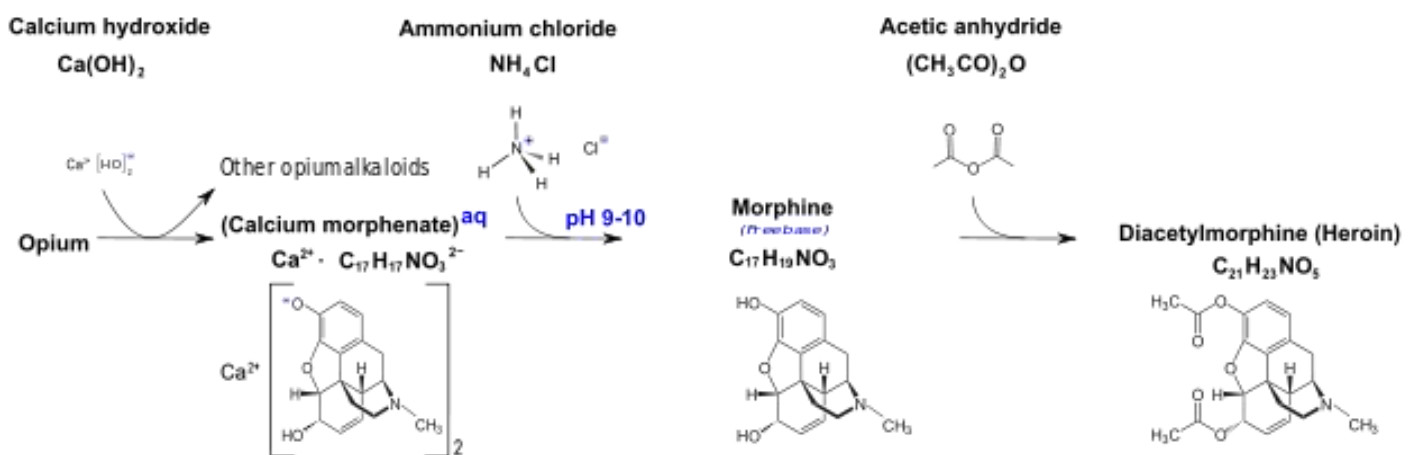


Figure 8 : Synthèse de l'héroïne (Référence F)

Pour avoir une idée du rendement de cette synthèse, à partir de 500 000 capsules de pavot (soit une récolte obtenue de 2/3 d'hectare) on obtient 10 kilogrammes d'opium desquels on extrait un kilogramme de morphine base qui permet d'obtenir environ 700 grammes d'héroïne.

e) Les différentes formes d'héroïne et leur composition [15] ; [16] ; [17] ; [18]

En France on retrouve deux formes d'héroïne :

- **L'héroïne n°3** plus communément appelé « **brown-sugar** » ou bien encore « **héroïne brune** ». Il s'agit de l'héroïne sous sa forme base, elle est donc très peu soluble dans l'eau. Elle est traditionnellement fumée mais peut être injectée après une acidification qui la rend alors soluble. Il s'agit d'une poudre granuleuse avec un aspect de caillou, de couleur variable allant du blanc cassé, brun foncé, beige voire grise. Elle est coupée avec beaucoup de produits et la teneur en héroïne est souvent faible. Elle est coupée systématiquement avec du paracétamol et avec de la caféine. Cette dernière permet de renforcer les effets de la drogue lors de son inhalation. Elle est plus disponible est bien moins chère que la suivante :
- **L'héroïne n°4** que l'on appelle « **héroïne blanche** ». il s'agit de la forme chlorhydrate, très soluble dans l'eau et qui peut donc directement s'injecter sans passer par l'ajout d'un acide. C'est une poudre très blanche, fine et légère la plupart du temps. Cependant il existe des variations de couleurs ainsi que de texture, d'où une confusion possible avec l'héroïne brune. La teneur en héroïne est bien plus importante que pour la précédente. On ne la trouve que dans certains quartiers de Marseille et Paris, et son coût est relativement important. A la différence de la « brune », il n'y a peu, voire pas du tout de paracétamol dans l'héroïne « blanche ». Au Mexique elle porte le nom de « black tar » ou goudron noir, c'est une héroïne sous forme chlorhydrate de couleur noire et très réputée. A l'heure actuelle, on ne la retrouve pas en France.

En mai 2014, l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanes (OFDT) a publié une analyse de la composition de 374 échantillons d'héroïne prélevés dans différentes villes françaises de novembre 2010 à décembre 2011. Il en ressort que le taux moyen en héroïne (ainsi que de ses intermédiaires de synthèse) par échantillon était de 5% (avec un taux maximal de 60% sur un échantillon). Cette teneur est en diminution par rapport à la même étude faite en 2007 puisqu'elle était de 7,1%. La moitié des échantillons avait une teneur inférieure à 5% alors qu'un échantillon sur 8 dépassait les 20%.

De plus, il existe une disparité régionale des teneurs en héroïne. Ainsi, sur les échantillons analysés, ceux de Paris contenaient en moyenne 15% d'héroïne alors que ceux de Bordeaux n'en contenaient que 3%.

En ce qui concerne les produits de coupe et adjuvants (les adjuvants sont des produits pharmacologiquement actifs ajoutés à la drogue à la différence des produits de coupe qui sont inactifs), le **mélange paracétamol-caféine** était présent dans plus de 95% des échantillons. Les taux sont en moyenne de 25% de caféine et 55% de paracétamol par échantillon. Cela signifie qu'un gramme d'héroïne acheté contient 500mg de paracétamol soit l'équivalent d'un Doliprane© 500. Il faut noter que le paracétamol est quasiment absent dans les échantillons d'héroïne « blanche ». Il y a tout de même 51 échantillons qui ne présentaient aucune teneur en héroïne dont deux tiers contenaient presque exclusivement ce mélange paracétamol/caféine, c'est ce que les usagers appellent « came morte ».

Parmi les autres adjuvants on a retrouvé :

- Du **dextrométorphane**, substance opioïde utilisée pour ses propriétés antitussives.
- De la **Phénacétine**, analgésique retiré du marché dans les années 1990 mais fréquemment utilisée pour couper la cocaïne.
- De l'**Alprazolam**, principe actif du XANAX©, anxiolytique de la famille des benzodiazépines.
- De la **lidocaïne** qui est un anesthésique local.

Les autres produits de coupe sont généralement des sucres, principalement de l'amidon ou bien encore du lactose. Le problème se pose avec le **talc** qui produit des effets indésirables très importants lors de l'injection. En effet, il provoque des abcès au point d'injection ainsi que des rétinopathies. Il est redouté par les usagers qui ne peuvent le détecter que s'il est présent en grande quantité, comme cela sera vu dans la dernière partie.

2. Les différents modes de consommation [15] ; [18] ; [19] ; [20] ; [21] ; [22] ; [23] ; [24] ;

Selon l'OFDT, le niveau d'expérimentation, c'est-à-dire l'usage au moins une fois dans la vie, de l'héroïne est faible en France puisqu'il est de 1.2% chez les 18-64 ans. Par contre l'expérimentation a augmenté de 2005 à 2010, et on estime à 500 000 le nombre de personnes ayant expérimenté cette drogue en France. Il existe différents moyens de la consommer parmi lesquels on retrouve :

a) L'injection appelée « fix » ou « shoot »

L'injection d'héroïne nécessite un certain matériel, qui peut être trouvé sous forme de kit en Pharmacie sous le nom de Steribox2©. Qu'ils utilisent ce kit ou qu'ils se le procurent par d'autres moyens, l'injection nécessite le matériel suivant dont chacun des éléments est à usage unique :

- **La seringue** qui peut être sertie, c'est-à-dire que le corps de la seringue est indissociable de l'aiguille, et dont la contenance est toujours de 1ml. C'est le modèle que l'on trouve dans les kits d'injection. Certains utilisent des seringues démontables qui ont des tailles d'aiguilles différentes et surtout une contenance plus importante soit 2.5ml, 5ml voire 10ml. Il existe des seringues de couleurs pour ceux qui pratiquent un usage en groupe et qui sont censé prévenir le partage accidentel mais dont l'utilité est très discutée.
- **L'eau** qui doit de préférence être de l'eau pour préparation injectable, que l'on retrouve dans les kits. Le sérum physiologique peut être utilisé, seulement en dépannage. L'eau du robinet et les eaux minérales sont déconseillées car non stériles et riches en minéraux.
- **Les cuillères** ou « cups », présentes dans les Steribox2© sous le nom de Stericup© (cet ensemble contient la cuillère, un tampon sec et un filtre en coton), servent à réaliser le mélange.
- **Le filtre** qui peut être en coton. Certains toxicomanes utilisent simplement un filtre de cigarette, chose à absolument éviter étant donné que cela

n'est pas stérile. Il existe des filtres à membrane qui vont agir comme un tamis et retenir les particules dont la taille est supérieure aux pores.

On trouve le **Sterifilt** dont la membrane a une porosité de 10 microns beaucoup plus efficace que les filtres précédents. Il s'adapte sur tout type de seringue mais il n'est pas efficace contre les bactéries et les champignons.

L'autre filtre qui existe, c'est le **Filtre Toupie**. Sa membrane extrêmement fine de 0.45 microns permet de filtrer les excipients, les bactéries, les champignons et les poussières. Pour l'instant, on ne peut les adapter que sur des seringues non serties.

- **Les tampons** qui sont constitués des **tampons désinfectants**, il s'agit de tampon d'alcool ou à la Chlorhexidine, afin de désinfecter le point d'injection. Les **tampons secs** sont tout simplement des compresses stériles. Elles servent à faire un point de compression de 2 à 3 minutes après l'injection. Il ne faut jamais utiliser de tampon alcoolisé après l'injection car cela altère le processus de réparation biologique de la peau et de plus comme l'alcool fait saigner, on a un risque d'hématome.
- **Les garrots** sont multiples en latex ou non, avec un système de blocage automatique. Il est impératif de ne pas garder le garrot pendant l'injection, il faut le retirer avant.
- **L'acide** n'est utile que pour les injections de « brown sugar ». Les héroïnomanes utilisent soit l'acide ascorbique, soit l'acide citrique en utilisant tout simplement du jus de citron. Il ne faut pas trop en mettre sous peine de dénaturer l'héroïne en morphine, mais aussi parce que cela brûle les veines.

L'injection d'héroïne « brune » se déroule en plusieurs étapes :

Tout d'abord, on place l'héroïne dans la « cup », on verse de l'acide ascorbique sur une feuille de papier de manière à en mettre une faible quantité dans la « cup ».



(Figure 9)

Ensuite, il faut ajouter l'eau pour préparation injectable. Puis on chauffe le mélange jusqu'à ébullition. Si des particules ne sont pas dissoutes, cela signifie qu'il n'y a pas assez d'acide ou alors que ceux sont des particules insolubles.



(Figure 10)

On place alors un filtre sur la seringue.



(Figure 11)

Après avoir pompé le liquide avec la seringue équipée du filtre, on désinfecte le point d'injection et on dispose le garrot.



(Figure 12)



(Figure 13)



(Figure 14)

On plante alors la seringue avec le biseau de l'aiguille vers le haut dans le sens de circulation du sang. On tire légèrement sur le piston pour voir si on est dans la veine (le sang doit être brun, s'il est rouge vif c'est qu'on est dans une artère). Puis, on desserre le garrot et on injecte doucement. Après l'injection on pratique un point de compression avec un tampon sec.



(Figure 15)



(Figure 16)



(Figure 17)



(Figure 18)

Figures 9 à 18 : les différentes étapes de l'injection d'héroïne (Référence G)

Pour l'héroïne « blanche », une simple dilution suffit. Il n'est pas nécessaire d'y ajouter un acide puisqu'elle est déjà sous forme de sel de chlorhydrate.

Selon l'OFDT, 28% des consommations d'héroïne se fait par injection. C'est la voie principale en ce qui concerne les usagers quotidiens mais également ceux que l'on peut appeler des « anciens » héroïnomanes. C'est une population essentiellement masculine, de plus de 35 ans, qui possède un traitement de

substitution aux opiacés et qui revient en alternance à l'héroïne par voie intra veineuse. L'usage « récréatif » que l'on retrouve dans les milieux festifs utilise une autre voie d'administration :

b) Le « sniff »

La muqueuse nasale est perméable à de nombreuses molécules, dont l'héroïne. La drogue, une fois sniffée, rejoint alors la circulation sanguine par le plexus vasculaire présent dans la muqueuse. Celle-ci étant bien vascularisée possède tout de même une surface d'absorption assez restreinte. Même si par cette voie, on évite l'effet de premier passage hépatique, la fraction absorbée risque d'être rapidement métabolisée avant d'atteindre le cerveau. Les effets seront donc moins intenses que par la voie pulmonaire ou intraveineuse.

Ce mode d'administration qui se pratique avec une paille ou un simple billet de banque enroulé sur lui-même, connaît un véritable essor. Selon l'étude de l'OFDT, plus de la moitié des consommations d'héroïne se fait par voie nasale soit environ 53%. C'est le mode d'utilisation de choix dans les milieux festifs et le nombre de consommateurs par cette voie ne cesse d'augmenter.

c) L'inhalation

L'inhalation peut se faire par deux moyens essentiellement. Soit l'héroïne va être simplement fumée à l'aide de pipe, souvent une pipe à eau qui va permettre de réduire les irritations de la fumée. Une autre utilisation peut être faite en la mélangeant à du tabac ou d'autres drogues sous forme de joint. Une autre technique consiste à enlever un peu de tabac d'une cigarette, d'y introduire un peu d'héroïne et de rajouter le tabac. La cigarette se fume alors avec la partie incandescente vers le haut afin d'éviter toute perte.

Une autre technique d'inhalation existe nommée « **chasser le dragon** ». C'est une méthode qui permet l'inhalation des vapeurs d'héroïne. Pour se faire, il faut utiliser une feuille de papier d'aluminium et disposer la drogue sur le côté mat. On chauffe alors sous le papier d'aluminium, ce qui va liquéfier l'héroïne. Il s'en dégage des vapeurs que le toxicomane aspire par le biais d'un tube. Il faut « promener » la goutte d'héroïne liquéfiée sur la feuille afin que la libération de la fumée soit progressive.

L'OFDT décrit l'inhalation comme une voie assez répandue puisqu'elle concernerait environ 19% des modes d'utilisation de l'héroïne.



Figure 19 : « chasser le dragon » (Référence H)

d) Les autres modes de consommation

Il existe d'autres façons de consommer cette substance. Ceux sont des modes de consommation annexes et pour lesquels il n'existe pas de données statistiques :

- Le « **skin popping** » est l'injection d'héroïne par voie sous cutanée. Certains toxicomanes l'injectent également par la voie intramusculaire.
- Le « **up your bottom** » ou « **plug** » qui est une technique qui donne des effets presque aussi rapides que ceux de l'injection. L'utilisateur prépare la seringue selon la même méthode que pour l'injection intraveineuse. Puis il retire l'aiguille et insère la seringue dans son rectum préalablement lubrifiée (avec du lubrifiant pour préservatif par exemple). Il injecte lentement le contenu, puis retire la seringue en serrant les fesses afin de perdre le moins de drogue possible. Il reste ensuite allongé de telle sorte que le produit ne coule pas et soit entièrement absorbé par les muqueuses qui sont fortement

vascularisées, ce qui explique la rapidité d'action. Cette technique est souvent utilisée lorsque l'utilisateur n'a plus de veine accessible pour l'injection intraveineuse.

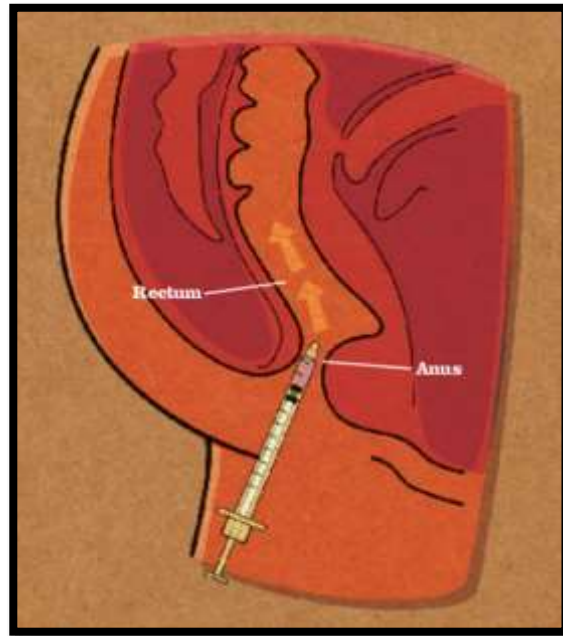


Figure 20: « up your bottom » ou « plug » (Référence I)

3. Profilage des usagers, des modes d'usage et du prix de l'héroïne en France

a) Analyse des usagers et du prix de l'héroïne [18]

L'étude SINTES réalisée de novembre 2010 à décembre 2011, s'est portée sur 374 échantillons d'héroïnes de 374 héroïnomanes issus de plusieurs sites français. La plupart des collectes, 85%, ont été réalisées dans le « milieu urbain » c'est-à-dire dans des structures ou lieux de rassemblement situés en ville. Le reste provient de « l'espace festif » c'est-à-dire dans des boîtes de nuit, free parties...

Sur ces 374 usagers, 75% étaient des hommes avec certaines villes comme Bordeaux et Paris où la proportion masculine a atteint plus de 80%. A Marseille, l'étude a montré un usage quasi équitable entre homme et femme. L'âge médian est de 30 ans avec une première consommation à l'âge de 19 ans.

Au niveau de leur ressource, plus de 63% d'entre eux étaient en situation de précarité dont 14% en grande précarité. Le reste présentait une situation financière et sociale stable.

Au cours du dernier mois, 44% d'entre eux déclaraient avoir consommé de l'héroïne tous les jours. La quantité médiane consommée par ces usagers était de 1 gramme par jour. Les 56% restant en avaient consommé entre 1 et 27 jours à raison de 0.5 grammes par jour de consommation. Les quantités achetées étaient d'environ 2 grammes, seulement 4% ont acheté plus de 50 grammes ce qui est une quantité compatible avec une activité usager-revendeur.

En ce qui concerne le prix de l'héroïne, le prix médian des échantillons était de 40 € avec un minimum à 20 et un maximum à 160 €. C'est le prix de l'héroïne coupée avec de multiples produits de coupe. Il vaut mieux s'intéresser au prix de l'héroïne pure pour se faire une idée du marché. Si on compare le prix de l'héroïne pure des différentes villes françaises, on se rend compte qu'il y a de grosses disparités entre elles. En effet, à Bordeaux ce dernier peut atteindre 1032 €, à Toulouse 817 € alors que dans des villes comme Lille ou Paris, il est respectivement de 268 et 216 €. A Bordeaux par exemple, le gramme pur d'héroïne est en moyenne presque deux fois plus cher que la moyenne nationale (571 €). Cela s'explique par une approche géographique. En effet, l'une des portes majeures d'approvisionnement en héroïne se fait par les pays frontaliers du Nord (principalement les Pays-Bas). Plus on s'éloigne de cette zone géographique et plus le coût de l'héroïne augmente. De plus, plus on s'éloigne de cette zone, moins le taux en héroïne est élevé dans les échantillons. La drogue va passer par différents intermédiaires et donc être de plus en plus coupée, avant d'arriver dans ces villes. Ainsi dans les villes du Sud-Ouest, le rapport qualité-prix de l'héroïne est très faible.

b) Répartition des modes de consommation en fonction du sexe et de l'âge [25]

En ce qui concerne les modes de consommation, il apparaît une disparité concernant l'héroïne en fonction du sexe mais également de l'âge des usagers. En effet, les consommateurs d'héroïne les plus âgés (après 40 ans) utilisent préférentiellement l'injection. Les plus jeunes, eux, adoptent largement le « sniff » très répandu en milieu festif. Une hypothèse avancée pour expliquer ce

phénomène est une initiation tardive à la pratique de l'injection. Cependant cette hypothèse ne semble pas être confirmée par la plupart des enquêtes épidémiologiques puisque l'âge médian de la première injection est de 20 ans et que la proportion qui injecte dès la première année reste élevée.

L'étude RECAP produite par l'OFDT en 2006 présente le graphique suivant qui montre cette différence entre les modes de consommation mais également les disparités qui existent entre homme et femme.

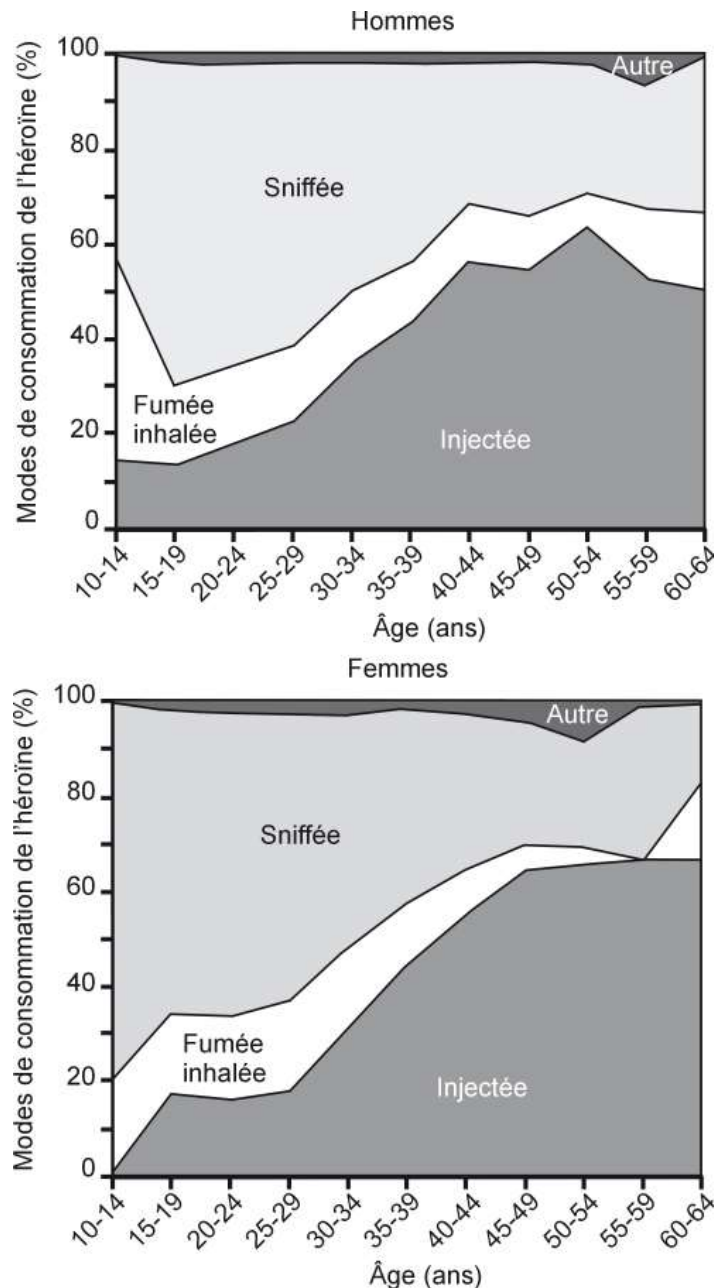


Figure 21: Consommation d'héroïne en fonction de l'âge et du sexe (Référence J)

4. Les effets de l'héroïne

a) Toxicocinétique [4] ; [24] ; [26]

Quel que soit le mode d'administration, l'héroïne va passer dans le sang où elle se lie aux protéines plasmatiques à un taux d'environ 40%. Cette molécule est très liposoluble, ce qui va lui permettre un passage facile et rapide au niveau de la barrière-hémato-encéphalique. Une fois dans le cerveau, elle est rapidement hydrolysée en différents métabolites. Ceux sont ces métabolites qui constituent les formes actives sur les récepteurs. En effet, l'héroïne n'est pas un bon agoniste des récepteurs opioïdes. En fait, elle facilite l'entrée dans le cerveau de ses métabolites qui eux sont actifs.

L'héroïne est rapidement désacétylée pour former un métabolite actif : le **6-monoacétylmorphine ou 6-MAM** qui va être à son tour hydrolysé lentement en **morphine**. De ce fait, la demi-vie plasmatique de l'héroïne est extrêmement faible puisqu'elle se situe entre 3 et 6 minutes selon les ouvrages. La demi-vie plasmatique du 6-MAM se situe entre 2 et 25 minutes. Le 6-MAM, étant le premier métabolite formé, constitue un excellent marqueur de la consommation d'héroïne. Il peut être présent jusqu'à 7 heures après la prise dans les urines dans lesquelles il représente alors 1% de la dose d'héroïne administrée. La demi-vie plasmatique de la morphine se situe entre 1.5 h et 7h, là aussi selon les ouvrages. Sa durée d'action est d'environ 4 à 5 heures.

Le terme du catabolisme de l'héroïne n'est pas la morphine. En effet, on va observer la formation de différentes molécules telles que :

- La **normorphine**.
- Du **M3G** ou **morphine-3-glucuronide**, qui représente 60% de la forme éliminée par le rein, et est un métabolite inactif.
- Du **M6G** ou **morphine-6-glucuronide** qui lui n'en représente que 0.6% qui est un métabolite actif.
- Du **Morphine-6-sulfate**, qui est également un métabolite actif.
- De la **codéine** par des réactions de conjugaison et d'oxydation.

Ceux sont également des marqueurs retrouvés dans les urines suite à une consommation d'héroïne. Il faut préciser qu'il existe d'autres dérivés morphiniques issus du catabolisme de la drogue.

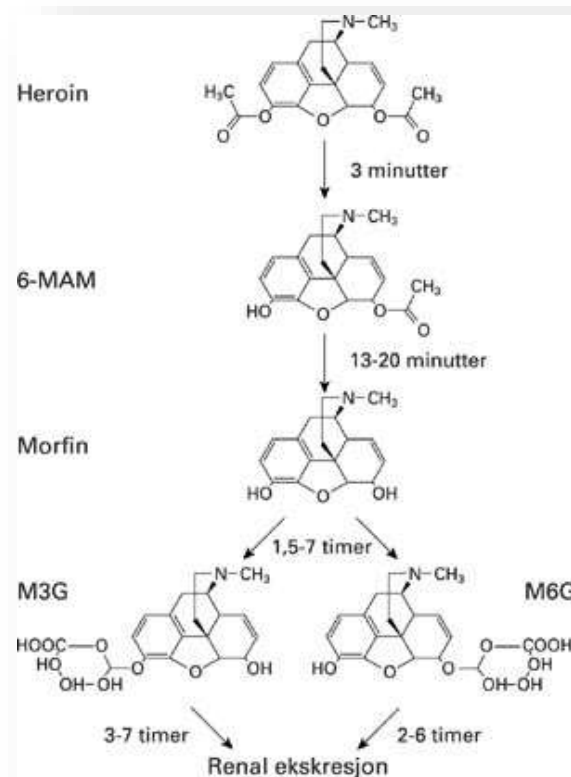


Figure 22 : métabolisme de l'héroïne (Référence K)

b) Aspect pharmacologique des récepteurs opioïdes [4] ; [28] ; [29] ; [30] ; [31] ; [32] ; [33] ; [34] ; [35]

Les récepteurs des opiacés sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires et couplés à une protéine G (Gi/G0) avec une extrémité N-terminale extracellulaire, et une extrémité C-terminale cytoplasmique. La stimulation de ces récepteurs par des agonistes va induire une hyperpolarisation de la cellule par des modifications de la conductance ionique de celle-ci.

Après fixation du ligand au récepteur, on a une inhibition d'une enzyme, l'adényl-cyclase (AC). En inhibant cette enzyme, cela diminue la formation d'AMP cyclique. La quantité intracellulaire en AMPc diminue et celle-ci a pour conséquence une inactivation de la Protéine Kinase A ou PKA. Le résultat de cette

cascade de réaction est une augmentation de la conductance potassique et donc une hyperpolarisation de la cellule.

Si le récepteur opioïde est situé au niveau présynaptique, l'activation de la protéine G_i peut entraîner la diminution de la sécrétion de neuromédiateurs. Cela se fait par l'intermédiaire des sous unités qui composent la protéine G qui comporte une sous unité α , et un autre ensemble $\beta\gamma$. La sous unité G_i (α) agit sur l'AC, diminue la concentration en AMPc ce qui inactive la PKA. Cette dernière ne phosphoryle plus les canaux calciques ce qui entraîne une diminution de l'exocytose des neuromédiateurs. Parallèlement à cela, les sous unités G_i ($\beta\gamma$) vont agir directement sur les canaux calciques, diminuant ainsi l'influx de Ca^{2+} ce qui contribue également à la diminution de l'exocytose de neuromédiateurs. L'activation des récepteurs opioïdes induit donc une hyperpolarisation ainsi qu'une diminution de la sécrétion de neuromédiateurs.

Il existe 3 récepteurs aux opiacés : les récepteurs μ , δ et κ . Ils présentent une structure primaire de 400 acides aminés, identique à 65-70% et dont les deuxièmes et troisièmes boucles extracellulaires vont varier d'un récepteur à l'autre. Le récepteur μ est divisé en deux sous types μ_1 et μ_2 et dont l'affinité diffère en fonction du ligand. Certaines données tendent à penser qu'il existe des sous types pour les deux autres récepteurs κ (κ_1 , κ_2 et κ_3) et δ (δ_1 et δ_2).

Il existe des ligands endogènes, qui sont des agonistes de ces récepteurs, c'est-à-dire que leur liaison entraîne une réponse cellulaire. Ceux sont des peptides, dont plus d'une vingtaine ont été isolés, subdivisés en trois groupes : les enképhalines, les endorphines et les dynorphines. Ils dérivent tous de clivage enzymatique de peptides précurseurs plus gros. Ils possèdent tous le même enchainement d'acide aminé terminal (Tyr-Gly-Gly-Phe) au niveau de l'extrémité N-terminale.

Cependant, des différences structurales entre eux leur confèrent une affinité particulière avec un sous-type de récepteur opioïde : les endorphines ont une meilleure affinité pour les récepteurs μ (β -endorphine > Dynorphines > Enképhaline), les endorphines et enképhalines ont la même affinité pour les récepteurs δ (Endorphines=Enképhalines > Dynorphines), alors que les dynorphines auront une affinité préférentielle pour les récepteurs κ (Dynorphines >> Endorphines > Enképhalines). Ces peptides endogènes sont des hormones sécrétées par l'hypophyse et l'hypothalamus et sont présentes notamment dans le cerveau et la moelle épinière. Elles sont émises dans des moments d'effort physique intense, d'excitation intense, de douleur ou

d'orgasme et vont provoquer une sensation de bien-être et de relaxation. Elles sont dégradées par deux types d'enzymes, les aminopeptidases et les enképhalinases.

Les récepteurs aux opiacés ont une localisation très diverse dans le corps. Au niveau du système nerveux central, on va retrouver ces récepteurs au niveau :

- Du tronc cérébral où ils exercent une action sur le contrôle de la toux, de la respiration, du diamètre pupillaire, des nausées et vomissements (dans l'area postrema), de la pression artérielle et des sécrétions digestives entre autres.
- Du thalamus médian où ils ont un rôle dans la douleur profonde.
- De la moelle épinière où ils exercent un contrôle de la douleur.
- De l'hypothalamus où ils contrôlent des sécrétions endocrines et gèrent la température corporelle, dans l'hypophyse, l'amygdale ou bien encore dans l'hippocampe.
- Du système limbique où ils influencent les comportements émotionnels et dans le système mésocorticolimbique.
- Du cortex ainsi que dans des zones du système nerveux autonome.

Au niveau périphérique on va les retrouver :

- Sur les muscles lisses, au niveau de l'intestin grêle et du colon, ou bien encore au niveau des sphincters comme le sphincter d'Oddi au niveau biliaire, le pylore de l'estomac ou bien encore l'uretère.
- Au niveau des cellules basophiles et des mastocytes de la peau, qui une fois activés libèrent de l'histamine.

c) Effets des agonistes opioïdes sur les différents récepteurs [29] ; [33]

En plus des endorphines, enképhalines et dynorphines qui sont les ligands endogènes des récepteurs aux opiacés, il existe d'autres molécules qui vont pouvoir s'y lier.

La morphine est considérée comme l'agoniste type du récepteur opioïde μ . Le fait que la morphine puisse interagir avec lui provient en fait de l'analogie de structure avec celle des ligands endogènes (enképhalines, dynorphines et endorphines). En effet, comme il a été vu précédemment, leur constitution fait toujours appel au même enchainement d'acides aminés : Tyr-Gly-Gly-Phe. C'est en fait la Tyrosine qui présente des analogies avec la morphine et ses dérivés, notamment le groupement hydroxyl phénolique ainsi que la position du groupement NH_2 représentant les pharmacophores (partie pharmacologiquement active) de ces molécules. Cela explique donc le fait que la morphine et ses dérivés puissent se lier à ces récepteurs :

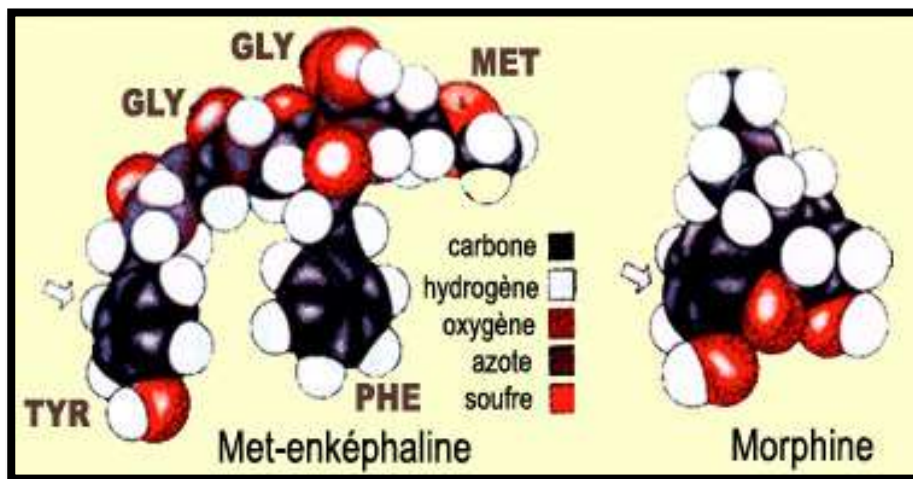


Figure 23 : analogie entre Met-enképhaline et morphine (Référence L)

Que ce soit les ligands endogènes ou d'autres molécules agissant sur ces récepteurs, ces agonistes vont avoir différents effets :

- Principaux effets sur les récepteurs μ :
 - Analgésie supra-spinale par l'intermédiaire des récepteurs μ_1 .
 - Analgésie spinale avec les récepteurs μ_2 .
 - Analgésie périphérique.
 - Dépression respiratoire due aux récepteurs μ_2 .
 - Euphorie due aux récepteurs μ_1 .
 - Sédation due aux récepteurs μ_2 .
 - Dépendance physique (voir partie 5.c)
 - Constipation (μ_1)
 - Rétention urinaire (μ_1)
 - Nausées et vomissements (μ_1)
 - Myosis (μ_1 et μ_2).

- Principaux effets sur les récepteurs δ :
 - Analgésie spinale due aux récepteurs δ_1 .
 - Analgésie supra-spinale avec les récepteurs δ_2 .
 - Dépression respiratoire.
 - Nausées et vomissements.

- Principaux effets sur les récepteurs κ :
 - Analgésie spinale.
 - Analgésie périphérique.
 - Myosis.
 - Sédation.
 - Dysphorie.

Au niveau cardio-vasculaire, les opioïdes vont induire une bradycardie modérée par activation du système parasympathique et diminution du système sympathique. Ils provoquent une vasodilatation périphérique, une diminution des résistances périphériques avec une inhibition des réflexes des barorécepteurs, ce qui amène à une hypotension.

d) Clinique de l'intoxication aiguë à l'héroïne [13] ; [36] ; [37] ; [38] ; [39]

L'administration d'héroïne va induire différents symptômes, par l'action de ses métabolites sur les récepteurs opioïdes, selon trois phases :

- « **la montée** » appelée également « flash » ou « rush ». Cet effet est ressenti lorsque l'héroïne est fumée ou injectée mais pas lorsqu'elle est sniffée. C'est une phase très rapide, elle apparaît environ 8 secondes après l'injection, et brève puisqu'elle ne dure pas plus de quelques minutes. Pendant cette phase le sujet ressent une sensation soudaine de chaleur accompagnée d'autres effets psychiques et physiques dus à l'arrivée de la drogue dans le cerveau. Une sensation de chaleur de la peau est provoquée par la libération massive d'histamines qui par ailleurs entraîne des démangeaisons. Au niveau psychique, le sujet va présenter une grande euphorie, un sentiment d'extase due à une puissante analgésie, une relaxation accompagnée d'un apaisement de ses angoisses. Sur le plan physique, on observe rapidement l'apparition d'un myosis (contraction importante de la pupille), une diminution de l'amplitude respiratoire, une bradycardie et une hypotension artérielle. La température corporelle va être légèrement réduite accompagnée d'une sécheresse buccale et de transpiration.
- « **le plateau** » succède à la phase de « montée ». Un état de somnolence va suivre les effets précédents. Cela est dû aux propriétés de l'héroïne qui est un dépresseur du système nerveux central. Le sujet présente une sensation de calme, d'apaisement, de diminutions des sentiments d'anxiété. Les effets physiques de la phase de « montée » perdurent durant cet état de somnolence. « Le plateau » va durer entre 3 et 4 heures avant d'aboutir à la dernière phase.
- « **la descente** ». Durant cette phase, les effets de l'héroïne vont disparaître progressivement et un besoin de dormir va se faire ressentir. Ce retour à l'état « sans produit » ressemble à la « gueule de bois » avec une fatigue importante et une sensation de dépression.

Ces effets durent en moyenne de 4 à 6 heures quel que soit le mode de prise. Par contre, la rapidité avec laquelle ils apparaissent dépend de la voie d'administration. Si l'héroïne est injectée, les effets vont apparaître d'une façon quasi immédiate en moins de vingt secondes. Si elle est sniffée, les premiers symptômes se feront sentir au bout de cinq minutes. Si elle est fumée, les effets se manifesteront au bout d'une à deux minutes. Par voie sous cutanée ou intramusculaire, les effets mettront plus de temps à apparaître, entre cinq et huit minutes.

D'autres facteurs que le mode d'injection vont moduler la rapidité ou l'intensité des effets. En effet, l'âge du consommateur, la quantité absorbée, l'état médical ou psychiatrique préexistant ainsi que la prise associée à d'autres psychotropes vont influencer sur les effets de l'héroïne.

Si l'administration d'héroïne est répétée, on va observer des effets à moyen terme qui vont s'additionner aux précédents. Ainsi, une baisse de l'appétit va apparaître avec des carences et risques d'infections bucco-dentaires. Une insomnie, une constipation et une rétention urinaire vont se faire sentir, et chez la femme on va observer une interruption des menstruations.

e) Héroïne et grossesse [39]

Tous les opioïdes franchissent le placenta librement. Après administration d'une dose d'héroïne, on retrouvera 60% du taux maternel dans le sang du cordon ombilical. Les grossesses des femmes toxicomanes à l'héroïne sont des grossesses à haut risque. Cela va avoir des conséquences sur le déroulement de la grossesse et sur le fœtus.

On observe chez ces patientes un risque d'avortement spontané important, entre 15 et 30%. Les accouchements prématurés sont également plus importants que dans la population générale. Leur fréquence oscille entre 20 et 56% (par rapport aux 4 à 5% de la population générale). Cela s'explique par le mode de vie des mères mais aussi par le manque du produit qui aurait une action sur l'utérus. L'héroïne n'est pas tératogène mais il arrive que des enfants issus de ces grossesses aient des malformations. Cela est dû à l'association à d'autres substances consommées par la mère. Lors de l'accouchement, il y a des risques plus importants d'hémorragie et de présentation par le siège entre autres. Il y a

donc plus d'accouchement par césarienne lors de ces grossesses. De plus, on observe un plus grand nombre de mort périnatale.

Au niveau du fœtus, celui-ci présente une souffrance fœtale. Elle est due à une alternance des intoxications et des phases de sevrages qui induit un stress fœtal sévère pouvant entraîner son décès. De plus un sevrage à l'héroïne pendant la grossesse peut avoir les mêmes conséquences. En plus de ces risques durant la grossesse, après l'accouchement, l'enfant va présenter un syndrome de sevrage dans 60 à 90% des cas. Il survient dans les 3 jours en moyenne après la naissance et va se traduire par :

- **Des troubles neurologiques** : trémulations, troubles du sommeil, hyperactivité, hyperexcitabilité, hypertonie et convulsions.
- **Des troubles respiratoires** : polypnée et encombrement nasal.
- **Des signes généraux** : fièvre, hypersudation, éternuements.
- **Des troubles digestifs** : rejets, diarrhées, troubles de la succion et prise pondérale insuffisante.

Enfin, une période est extrêmement critique, c'est celle du post-partum. En effet, après l'accouchement le manque peut entraîner la mère à une sortie rapide de la maternité pour aller chercher de l'héroïne. Elle laisse alors l'enfant seul et sans alimentation, ce qui explique en partie le nombre de morts périnatales. Il existe des structures comme les PMI (service de Protection Médicale Infantile) où les équipes soignantes mettent en place un réseau de soutien pour accompagner le retour au domicile afin d'éviter ces situations.

5. Les mécanismes d'addiction à l'héroïne

a) De l'usage à la dépendance [40]

La communauté scientifique définit trois grands types de comportement dans la consommation des substances psychoactives. Quel que soit la substance et

notamment l'héroïne, on a l'usage, l'abus appelé aussi usage nocif et la dépendance.

L'usage est caractérisé par la consommation de substance psychoactive n'entraînant ni complications somatiques, ni dommages. Cela n'est pas considéré comme une pathologie.

L'abus ou usage nocif est caractérisé par une consommation répétée induisant des dommages somatiques, psychoaffectifs ou sociaux soit pour le sujet lui-même soit pour son environnement proche. Le caractère pathologique de cette consommation est défini par la répétition de la consommation et par la constatation des dommages induits.

Des trois grands types de comportements de consommation, la dépendance se caractérise comme une entité psychopathologique et comportementale où le sujet va être en rupture avec son fonctionnement banal et habituel. Le DSM-IV définit la dépendance de la façon suivante :

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

- 1) Existence d'une tolérance, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes : un besoin de quantités nettement majorée de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré, ou bien un effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance.
- 2) L'existence d'un syndrome de sevrage, comme en témoigne l'une ou l'autre des manifestations suivantes : un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou alors la même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage.
- 3) La substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu.
- 4) Un désir persistant ou des efforts infructueux sont fait pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance.
- 5) Un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ces effets.
- 6) D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisir sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance.

7) L'utilisation de la substance est poursuivie malgré l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.

On distingue la dépendance psychique de la dépendance physique. La dépendance psychique est définie par le besoin de maintenir ou de retrouver les sensations de plaisir, de bien-être, la satisfaction, la stimulation que la substance apporte à l'utilisateur mais aussi d'éviter la sensation de malaise lorsqu'il n'en a pas. Cette dépendance psychique a pour nom *le craving*, qui correspond à la recherche de la substance contre la raison et la volonté, expression d'un besoin majeur et incontrôlable.

La dépendance physique est un besoin irrépressible obligeant la consommation de la substance afin d'éviter le syndrome de manque du produit. Elle se caractérise par l'existence d'un syndrome de sevrage et de l'apparition d'une tolérance.

Par la suite, nous allons détailler tous ces éléments concernant la mise en place de la dépendance.

b) La tolérance [27]

Lorsqu'une substance, médicament ou drogue est utilisée d'une façon prolongée ou chronique, on va observer une modification de son effet. On appelle ce phénomène l'adaptation. Elle peut alors être de deux types différents. Si l'effet de la substance est augmenté, on va parler de sensibilisation. La tolérance est le contraire de la sensibilisation. On l'observe lorsque l'effet de la substance, donnée au même dosage pendant une certaine durée, diminue. Dans ce cas, pour que le sujet obtienne le même effet, il doit augmenter la dose. En d'autres termes, à dose identique, l'effet maximal de la substance sera diminué lors d'un usage chronique.

La tolérance s'explique par un mécanisme pharmacodynamique. En effet, suite à un usage chronique d'une drogue, on va observer une diminution du nombre de récepteurs présynaptiques disponibles. Dans le cas de l'héroïne, l'usage répété dans le temps va diminuer le nombre des récepteurs opioïdes sur lesquels ses métabolites se lient. Cette diminution des récepteurs disponibles est appelée « down regulation ». Ce phénomène est accompagné d'un autre

mécanisme intracellulaire appelé « up regulation » qui est une augmentation de l'adényl cyclase. La stimulation chronique de ces récepteurs opioïdes entraîne une accumulation de cette enzyme. Comme cela a été vu précédemment, les opioïdes, une fois liés à leurs récepteurs, inhibent cette enzyme. L'augmentation de celle-ci lors de l'usage chronique a donc pour conséquence qu'il faut plus d'opioïdes afin de l'inhiber.

La diminution des récepteurs opioïdes présynaptiques couplée à cette accumulation enzymatique, vont alors diminuer les effets de l'héroïne. Afin de compenser cette perte de sensibilité, le sujet devra alors augmenter la dose de drogue administrée pour retrouver les effets qu'il ressentait avant.

La tolérance va apparaître en quelques jours lors d'utilisations chroniques d'héroïne. Elle explique également que des sujets dépendants sont capables de prendre des doses qui seraient létales chez des personnes non dépendantes. En effet, ils supportent des concentrations plasmatiques bien supérieures à celles d'une personne qui n'en a jamais prise.

Le développement de la tolérance n'est cependant pas le même pour tous les effets des opioïdes comme on peut le voir sur ce tableau :

Tableau 1 : Développement de la tolérance pour différents effets opioïdes (Référence M)

Importante	Moyenne	Minime
Analgésie Euphorie Sédation Dysphorie Antidiurétique	Dépression respiratoire Nausées (effets immédiats) Effet antitussif Bradycardie	Myosis Constipation Trouble du cycle menstruel

L'analgésie, l'euphorie et la sédation sont les trois principaux effets recherchés par les héroïnomanes. Leur tolérance s'installe rapidement ce qui amène ces sujets à rapidement augmenter les doses pour retrouver ces effets-là.

c) Le système de récompense [27] ; [40] ; [41] ; [42]

Certaines fonctions parmi lesquelles manger, boire, se reproduire sont essentielles à la survie de l'homme. Au fil de l'évolution, la sélection naturelle y a associé de fortes sensations de satisfaction. Un circuit de récompense également appelé « système de récompense et de punition » s'est développé dans notre cerveau afin de faciliter l'accomplissement de ces besoins fondamentaux. Il gère nos désirs, nos plaisirs et nos émotions. Il nous permet d'analyser et de répondre à différentes émotions positives ou négatives ressenties, et cela depuis le plus jeune âge. Ce circuit est formé de trois composantes :

- **Une partie affective** qui correspond au plaisir issu d'une « récompense » comme le plaisir issu d'un acte sexuel, ou au déplaisir issu d'une punition par exemple.
- **Une partie motivation** qui correspond à la motivation à obtenir la récompense ou à éviter la punition.
- **Une partie cognitive** qui correspond à l'apprentissage et de créer le lien entre la récompense/punition liée à un acte.

Ce « système de récompense et de punition » est également appelé système dopaminergique mésocorticolimbique constitué de deux circuits :

Le circuit mésolimbique implique un ensemble de neurones dopaminergiques situé dans le tronc cérébral au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV). Ces neurones projettent vers des structures du système limbique telles que le noyau accumbens (NA), l'amygdale et l'hippocampe. Ce circuit mésolimbique est impliqué dans les effets de renforcement. Il agit également sur la mémoire et les réponses liées aux conséquences motivationnelles et émotionnelles du manque et du besoin, d'affection et de relation.

Le circuit mésocortical est constitué de projection de l'aire tegmentale ventrale vers le cortex préfrontal, orbitofrontal et cingulaire antérieur. C'est lui qui est impliqué dans les conséquences cognitives de l'apprentissage émotionnel. Il est également impliqué dans la recherche compulsive de drogues au détriment des autres intérêts et désirs.

Il y a des liens entre le cortex cingulaire antérieur (endroit où sont analysées les émotions), le noyau accumbens (zone archaïque du plaisir) les souvenirs mémorisés par l'hippocampe et le cortex préfrontal qui analyse. Cela est dû au fait que les circuits dopaminergiques mésolimbiques et mésocortical fonctionnent en parallèle et interagissent entre eux mais aussi avec d'autres aires du cerveau.

Un neurotransmetteur en particulier est fondamental dans le système de récompense, il s'agit de la dopamine. Les récompenses naturelles telles que les aliments, boisson ou bien encore l'activité sexuelle, vont stimuler la libération de dopamine par les neurones de l'aire tegmentale ventrale (ATV) dans le noyau accumbens (NA). Grâce à ce circuit, les actions intéressantes pour l'individu sont repérées et renforcées dans le but qu'elles soient reproduites à l'avenir dans le même contexte. Il y a une notion de seuil dopaminergique, qui va varier en fonction de la récompense :

- Il augmente durant l'anticipation, l'attente de la récompense, l'attente du plaisir.
- Il augmente encore lors de la récompense.
- Le taux de dopamine retourne alors à son état basal (seuil) après obtention de la récompense.
- L'absence de récompense malgré son signal annoncé entraîne une activité dopaminergique en dessous de ce seuil ce qui se traduit par un état de mal-être, d'anxiété et d'irritabilité.

Dans le cas de récompenses naturelles, la libération de dopamine ne dure que quelques instants. Mais dans le cas de l'administration de drogue la libération va être beaucoup plus longue.

Le système dopaminergique mésolimbique (dans lequel on a l'ATV et le NA) est modulé par des interneurones GABA-ergiques. La stimulation de ces interneurones inhibe les neurones dopaminergiques qui ne libèrent alors plus de dopamine. Cette neuromodulation permet d'adapter la sécrétion dopaminergique en fonction des situations qui stimulent le circuit de récompense.

Il existe des récepteurs opioïdes sur ces interneurones GABA-ergiques. Lorsque les métabolites de l'héroïne se lient sur ces récepteurs, ils entraînent une hyperpolarisation de l'interneurone. Celui-ci se retrouve inhibé, il n'inhibe donc plus les neurones dopaminergiques de l'ATV, ce qui aboutit à une libération importante de dopamine. C'est cette libération massive de dopamine qui crée ce sentiment de plaisir intense et d'euphorie lors d'une administration d'héroïne. Cela aboutit un **renforcement positif** à l'héroïne, le sujet va chercher à retrouver ce sentiment de plaisir provoqué par l'usage de la substance. En d'autre terme, une sensation agréable donne envie de reproduire la situation qui a donné lieu à cette sensation. De plus, plus le stimulus d'une drogue est important et agit comme un renforcement positif sur le comportement d'un individu, moins ce dernier sera sensible à d'autres stimulus tel que manger, boire...

La situation va évoluer lorsque le sujet va faire un usage chronique de drogue. La consommation répétée d'héroïne va provoquer une modification progressive des neurones du système de la récompense. Face à la sur-stimulation des neurones dopaminergiques, des systèmes de compensation vont être activés : c'est ce que l'on appelle des « mécanismes opposants ». Leur but est d'essayer de réduire les effets de cette sur-stimulation. On va observer une adaptation et des changements au niveau de ces neurones. Cela se caractérise par une plasticité synaptique. Ainsi on va avoir une adaptation du nombre et de la fonctionnalité des récepteurs dopaminergiques. Lors d'une sur-stimulation, un mécanisme à court terme fait intervenir une protéine appelée CREB dans le circuit de la récompense. Elle va stimuler des gènes dont un en particulier qui va inhiber les récepteurs à la dopamine. Un second mécanisme cette fois-ci au long terme, va provoquer des modifications structurales des neurones. Il met en jeu une protéine très stable qui reste présente dans les neurones plusieurs mois, delta FosB, qui est surexprimée lors d'un usage chronique d'héroïne, ce qui va faciliter l'initiation et le maintien de l'état d'addiction.

Ces mécanismes ont donc pour conséquence de diminuer la transmission dopaminergique et donc les effets de l'héroïne. En fait lors d'une utilisation chronique, le cerveau s'adapte pour diminuer les effets produisant un effet négatif sur le sujet (tristesse, anxiété...) Cet état négatif pousse l'individu à consommer de nouveau, non plus pour les effets positifs mais pour ne plus ressentir cet état négatif.

d) Le syndrome de sevrage [27] ; [43]

Les consommateurs réguliers d'héroïne vont avoir beaucoup de difficultés à arrêter d'en consommer. En effet, les personnes dépendantes de cette substance doivent en prendre toutes les 6 à 12 heures afin d'éviter ce que l'on appelle : **le syndrome de sevrage**.

Ce syndrome dépend exclusivement des récepteurs opioïdes qui ne sont plus saturés par les métabolites de l'héroïne. Durant cette période, la production endogène de peptides opioïdes (enképhalines, endorphines...) n'est pas suffisante pour stimuler ces récepteurs. La suppression des opioïdes va supprimer l'inhibition de la libération de catécholamines en périphérie et au niveau d'une partie du cerveau, le locus ceruleus. Cela va alors provoquer une libération importante de noradrénaline ainsi que d'adrénaline. Ce sont ces deux molécules qui vont être responsables de la majorité des symptômes du sevrage. Une des cibles des opioïdes après fixation à leurs récepteurs est l'adényl cyclase, fortement augmentée lors d'un usage chronique d'héroïne. Sa production est régulée par l'adrénaline qui se fixe à des récepteurs adrénergiques. Cette libération massive d'adrénaline augmente donc la quantité en adényl cyclase, ce qui fait que les symptômes de sevrage s'accroissent par eux-mêmes.

Le syndrome de sevrage va donc induire différents effets dont la gravité va dépendre de plusieurs paramètres :

- La quantité et la fréquence de la consommation d'héroïne.
- La durée de la consommation d'héroïne.
- L'état de santé du consommateur.
- Les conditions dans lequel le sevrage se fait.

Les symptômes vont faire leur apparition dans les 6 à 12 heures après la dernière dose. Ils vont atteindre un sommet dans les 24 à 48 heures qui suivent avant de se stabiliser après environ une semaine. L'inconfort peut être extrême durant cette période et le sujet pourra présenter ces différents symptômes :

- Un état de manque persistant et intense.
- Des symptômes pseudo-grippaux (écoulement nasal, éternuement...)
- Des bâillements fréquents.
- Transpiration.

- Perte d'appétit.
- Une déshydratation et une perte de poids dues au fait de ne pas manger et boire durant le sevrage.
- Des crampes et douleurs abdominales intenses.
- Des nausées et vomissement.
- Des diarrhées.
- Une dilatation des pupilles ou mydriase.
- Insomnie.
- Irritabilité, impatience, anxiété, dépression.
- Tachycardie et hypertension.
- Une chair de poule avec une sensation de chaud alterné de sensation froide.

Le sevrage n'est théoriquement pas dangereux, par contre une rechute après une période de sevrage est très dangereuse du fait que la tolérance à la drogue a diminué.

6. Consommations associées [27] ; [44] ; [45]

La consommation d'héroïne est souvent accompagnée par d'autres substances. On parle alors de polyconsommation, définie par l'ONUDC (Office des Nations Unis contre la Drogue et le Crime) comme étant « l'utilisation de plus d'une substance psychotrope, soit de manière simultanée, soit à des moments différents ». Une notion importante de la polyconsommation est caractérisée par « les mélanges organisés », terme défini par l'OFDT. C'est l'association de plusieurs substances par l'utilisateur dont le but est d'obtenir une « régulation des effets ». L'association peut être faite de façon concomitante ou différée. Le but peut être soit de maximaliser les effets (augmenter la « défonce »), soit de les équilibrer, soit de contrôler les effets négatifs (gérer la « descente ») ou bien encore de substituer les effets de l'une par rapport à l'autre substance en cas de pénurie (solution de « rechange »).

➤ Les associations qui maximalisent les effets de l'héroïne :

1. L'alcool associé à l'héroïne va potentialiser ses effets, notamment l'effet de sédation, mais aussi les effets secondaires tels que les nausées et

vomissement, les troubles du transit et les troubles du sommeil comme les cauchemars.

2. Certains toxicomanes vont associer l'héroïne à de la kétamine, molécule utilisée comme anesthésiante. Le principal problème est que la kétamine est tout comme l'héroïne un dépresseur respiratoire. De plus en termes d'effets, elle potentialise les effets de l'héroïne.
3. L'association avec d'autres opiacés comme la morphine, la méthadone ou bien encore de la codéine va également augmenter les effets de l'héroïne. Il existe une exception, la buprénorphine haut dosage (BHD) qui par ses propriétés pharmacologiques ne doit pas être administrée simultanément avec les autres opiacés mais après un délai de 6 à 8 heures sous peine d'induire un syndrome de sevrage. (voir partie II)
4. Les benzodiazépines, (médicament aux propriétés anxiolytique, sédatives, anticonvulsivants, myorelaxantes...) administrées de façon concomitante vont potentialiser les effets de l'héroïne, et sont également des dépresseurs du SNC.

➤ Les associations qui contrôlent les effets négatifs :

1. L'une des associations les plus répandue est le *speed-ball*. Il s'agit d'un mélange constitué de cocaïne et d'héroïne. L'effet stimulant de la cocaïne va diminuer le risque d'arrêt respiratoire.
2. L'association de l'héroïne avec d'autres stimulants (tels que les amphétamines, ecstasy), ainsi que des hallucinogènes (comme le LSD, champignons hallucinogènes...) existe. Elle va diminuer les sensations de paniques et de malaise dues aux stimulants et hallucinogènes. Les stimulants comme les amphétamines vont diminuer les risques d'arrêt respiratoire de l'héroïne.
3. L'association cette fois ci différée de benzodiazépines par rapport à l'héroïne est utilisée pour atténuer la descente de celle-ci. En effet une anxiété apparait au cours de cette phase d'où l'association d'anxiolytiques.

4. Il en est de même pour le cannabis. Les héroïnomanes le consomment souvent durant cette phase de descente pour atténuer ces sensations pénibles.
5. L'alcool est très souvent utilisé en différé, pendant le syndrome de sevrage pour les mêmes raisons.

➤ « Les solutions de rechanges »

1. L'utilisation d'autres opiacés tel que la codéine ou la morphine (voir partie IV) par exemple sera faite si l'héroïnomanes est en pénurie d'héroïne.
2. Une solution assez courante consiste à associer de l'alcool à de la codéine ce qui induit une forte métabolisation hépatique de celle-ci en morphine.

Dans son étude PRELUD 2006, l'OFDT s'est intéressée à la polyconsommation de produits au cours du dernier mois dans les structures de premières lignes. Pour avoir une idée des substances les plus associées à l'héroïne, le graphique suivant les présente pour un nombre total de 349 sujets héroïnomanes.

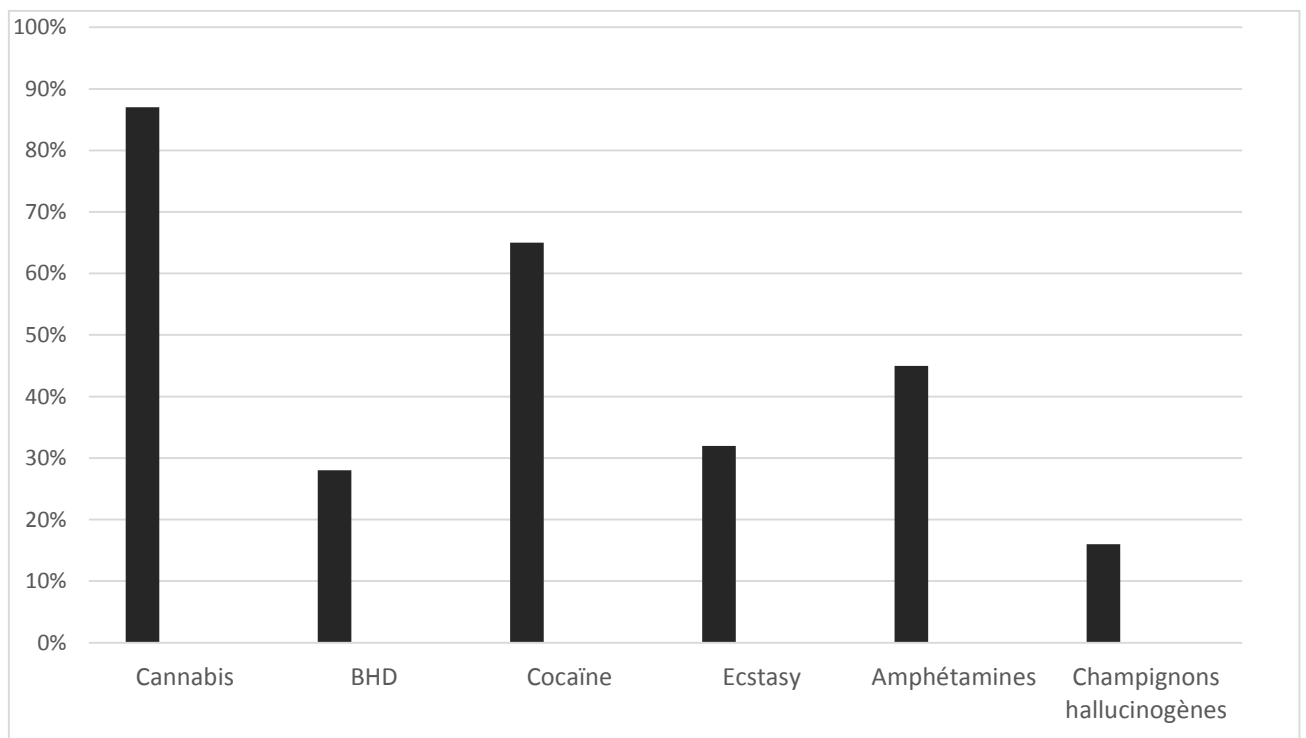


Figure 24 : Polyconsommation de produits au cours du dernier mois de 349 héroïnomanes, PRELUD 2006 (Référence N)

Comme cela vient d'être vu, certaines substances sont utilisées pour modifier les effets de l'héroïne mais l'association peut aboutir à une conséquence parfois fatale : l'overdose.

7. Le surdosage ou « overdose »

a) Définition et description des symptômes [46]

L'overdose ou surdose est l'absorption d'une drogue que l'organisme ne peut tolérer. Dans le cas de l'héroïne, elle va se dérouler en quatre phases :

- **Phase 1** : Au début le sujet va éprouver une somnolence irrésistible, ou « défonce comateuse ». Il se sent partir, a beaucoup de mal à garder les yeux ouverts et le myosis induit par l'héroïne est très présent. Le sujet s'endort en parlant, a du mal à rester debout pour marcher et a tendance à s'écrouler. Il devient très pâle, sa respiration devient faible et lente mais se maintient entre 3 et 5 fois en 15 secondes.
- **Phase 2** : le sujet s'écroule et paraît complètement inconscient. Il ne réagit plus qu'aux stimuli intenses, lorsqu'on le secoue vivement par exemple. Il respire encore plus faiblement, moins de 3 à 5 fois en 15 secondes, ou de façon irrégulière. Ses yeux se révulsent, il devient encore plus pâle, ses lèvres deviennent bleues et les oreilles blanchissent. Les extrémités du corps se refroidissent et son pouls devient très faible.
- **Phase 3** : le sujet ne réagit plus du tout et rentre dans un profond coma. Tous les symptômes de la phase 2 sont présents et amplifiés. La respiration surtout, continue de diminuer. Le sujet est en hypotension et la température du corps chute.
- **Phase 4** : c'est le stade fatal de l'overdose, le sujet fait un arrêt respiratoire qui aboutit à un arrêt cardiaque.

Cependant il existe de nombreux cas de figure. En effet, le sujet peut rester juste dans la phase 1, passer d'une phase à l'autre et revenir à la précédente. Il

peut également faire un arrêt respiratoire en quelques secondes et décéder suite à un « shoot » massif par exemple.

b) Circonstances et statistiques de l'overdose [47] ; [48] ; [49]

Certains facteurs vont influencer sur une possible overdose parmi lesquels on peut citer:

- La prise d'une trop grande quantité d'héroïne.
- Les utilisateurs qui vont changer de dealer ou se fournir dans une ville différente vont s'administrer une dose avec une teneur en héroïne parfois plus élevée qu'à leur précédente administration.
- Chez les héroïnomanes qui ont eu une période de sevrage, la tolérance à l'héroïne a diminué. En s'injectant une dose analogue à celle utilisée avant l'abstinence, leur corps ne va plus pouvoir tolérer cette dose ce qui va aboutir à une overdose.
- Les sujets en manque qui s'administrent une dose tolérable mais s'injectent la totalité du produit trop rapidement. C'est également le cas lorsque les injections sont très rapprochées.
- Les substances utilisées en association avec l'héroïne, en particulier les dépresseurs centraux tel que les anxiolytiques, l'alcool, les autres opiacés vont majorer les effets dépresseurs de l'héroïne et donc pouvoir provoquer une overdose. Comme cela a été vu dans la partie précédente, l'association peut être volontaire. Cependant, on voit de plus en plus l'apparition d'anxiolytique comme l'alprazolam (XANAX®) en produit de coupe. Cela peut être alors un facteur de risque d'overdose. En ce qui concerne le Speed-ball, les effets stimulants de la cocaïne vont masquer les effets de la phase 1 de l'overdose. La prise en charge est donc retardée ce qui explique les nombreux cas d'overdose où ce mélange est impliqué. C'est la même chose avec les autres stimulants comme l'ecstasy ou le MDMA.
- Les personnes qui ont déjà fait une overdose ont plus de chance d'en refaire une.

- L'âge semble avoir une importance puisque les risques seraient accrus si le sujet était jeune lors de sa première injection.
- Un paramètre important est la dépendance de longue date. En effet, le risque de faire une overdose augmente de 6% par année d'injection d'héroïne.

L'Afssaps a publié en 2008 l'étude DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances). Cette étude menée en association avec les CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) recueille notamment les décès provoqués par les substances illicites. Ainsi sur les 113 décès provoqués par des drogues cette année-là, on a dénombré :

- 62 cas d'overdoses impliquant l'héroïne seule.
- 18 cas d'overdoses sous Speed ball.
- 1 cas avec association héroïne/cocaïne/amphétamine.
- 1 cas avec association héroïne/cocaïne/tramadol.
- 2 cas avec association héroïne-MDMA.
- 1 cas avec association héroïne-codéine.
- 1 cas avec association héroïne-buprénorphine.
- 1 cas avec association héroïne-méthadone.

L'héroïne était donc impliquée en 2008, qu'elle soit seule ou associée dans 87 cas d'overdose ce qui représentait alors presque 77% des décès provoqué par des substances illicites.

c) Traitement de l'overdose [7] ; [50] ; [51]

Le diagnostic d'overdose à l'héroïne va être posé s'il y a la triade : **troubles de la conscience/dépression respiratoire/myosis**. Un examen sanguin des toxiques apportera alors la confirmation ultérieurement.

Dans un premier temps, on s'occupe d'assurer le maintien des fonctions vitales. On stabilise le patient au niveau cardio-vasculaire, et on s'occupe surtout de la dépression respiratoire qui est le facteur le plus grave de l'overdose à l'héroïne. Pour se faire, on ventile le sujet à l'aide d'un ballon-masque afin d'assurer une oxygénation acceptable et surtout de diminuer l'hypercapnie. Si

cette ventilation n'est pas suffisante, on effectue une intubation endotrachéale afin de prendre en charge ses fonctions vitales.

Une fois que ces fonctions vitales sont stabilisées, on peut administrer au patient l'antidote des intoxications aux opiacés : la NARCAN® dont la D.C.I est la naloxone. Il s'agit d'un antagoniste pur et spécifique des morphinomimétiques sans effets agonistes. Il se fixe sur les récepteurs aux opiacés empêchant la liaison des récepteurs avec des agonistes tels que l'héroïne. Ainsi elle antagonise les effets de l'héroïne (dépression respiratoire, myosis...). Par contre son action va dépendre de la dose, de la puissance de l'héroïne et de l'intervalle séparant l'injection des deux produits.

Cet antidote s'utilise par voie intraveineuse, mais s'il est difficile d'avoir accès à une veine on peut l'administrer par voie sous cutanée ou intramusculaire. On administre alors 0.4 à 2mg de naloxone en IV lente. Une observation de l'état clinique du sujet de 3 minutes après l'injection est alors nécessaire. Si l'état clinique ne s'améliore pas on refait la dose initiale 3 minutes après la précédente. On renouvelle ces cycles jusqu'à ce que la fréquence respiratoire revienne à la normale et que la saturation en oxygène devienne normale. En l'absence d'amélioration clinique après 10mg de naloxone, le diagnostic devra être réévalué.

Une fois que l'état du sujet s'est amélioré, il faut le garder en observation. En effet, la durée d'action de l'héroïne est plus longue que celle de la naloxone, d'où un risque de réapparition de la dépression respiratoire lorsque l'effet de la naloxone est terminé. C'est pour cette raison qu'une perfusion de naloxone est maintenue une fois les paramètres respiratoires normalisés. L'antidote va de plus provoquer un syndrome de sevrage important. Le problème est que cet état de sevrage très important réveille souvent leur envie irrésistible de consommer de l'héroïne. Cela explique que les toxicomanes ayant déjà fait une overdose ont une probabilité importante d'en refaire une rapidement.

8. Les complications liées à l'usage de l'héroïne

a) Les infections virales [25] ; [52] ; [53]

Les usagers de drogues par voie injectable (UDVI) tels que les héroïnomanes, sont exposés à un risque infectieux et en particulier aux infections virales. Cette infection a lieu par le biais du partage du matériel d'injection, où les sujets contaminés vont se transmettre les virus en partageant leur seringue. Ce risque ne se limite pas à l'injection. En effet, le « sniff » se fait par le biais d'une paille qui peut contaminer un autre usager si elle contient un fluide corporel contaminé. L'un des principaux virus qui affectent les usagers d'héroïne est le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine). Tous comme les homosexuels, les UDVI ont été très touchés par le VIH dès le début des années quatre-vingt, avec une prévalence atteignant 40%. Les pouvoirs publics ont alors décidé de mettre en place des politiques publiques de réduction de risque. En 1987, une libéralisation de la vente de seringue a été mise en place suivie en 1991 d'un programme d'échange des seringues. De plus comme il le sera détaillé par la suite, une mise à disposition de traitement de substitution a été créée au milieu des années 90. Tous ces dispositifs ont eu un impact sur la prévalence du VIH chez les UDVI. En 1996, les UDVI représentaient encore un quart des personnes diagnostiqués au stade SIDA alors qu'en 2006, ce chiffre a chuté à 9%. La prévalence du VIH chez les UDVI était de 19% en 1998 et elle est passée à 11% en 2004. Le graphique suivant montre bien cette diminution du nombre de cas séropositifs aux VIH :

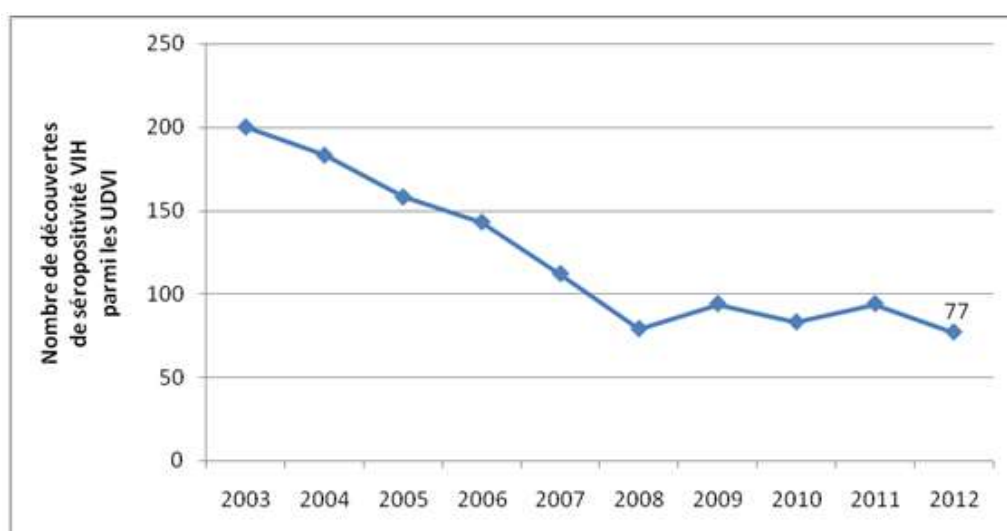


Figure 25: nombre de découvertes de séropositivité au VIH parmi les UDVI (Référence O)

Cette prévalence a surtout diminué chez les sujets jeunes indiquant un changement de comportement des nouveaux usagers qui se contaminent moins. En fait la population des UDVI séropositif vieillit, et du coup le passage au stade SIDA est devenu plus tardif dans cette population. Ainsi l'âge moyen de la découverte du stade SIDA est passé de 35 à 41 ans. Le nombre de décès au stade SIDA a donc beaucoup diminué chez les UDVI comme on peut le voir sur ce graphique :

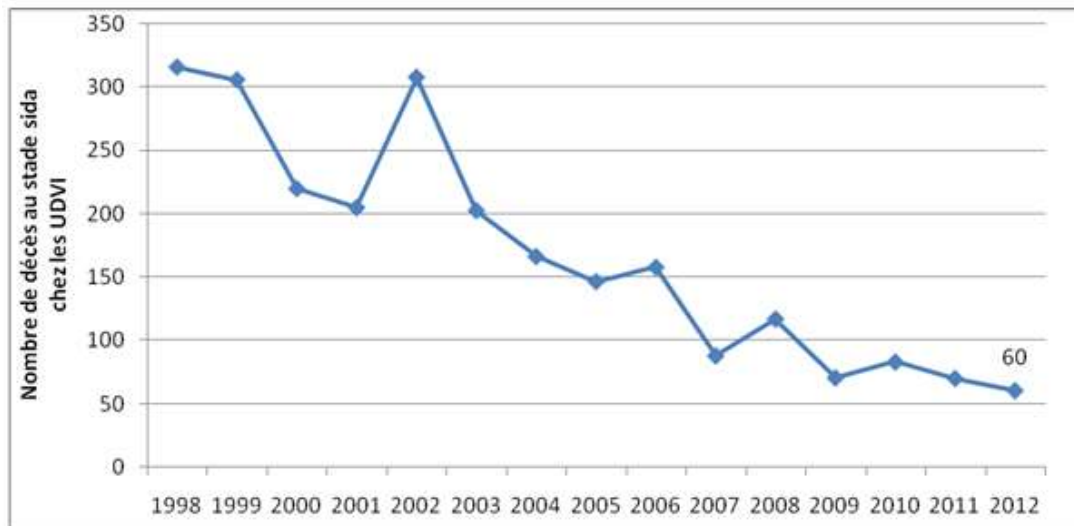


Figure 26 : nombre de décès au stade sida chez les UDVI (Référence O)

Les mesures de réduction des risques semblent avoir fonctionné avec cette population, cependant l'évolution de la maladie n'est pas la même par rapport au reste de la population. Du fait de leurs conditions de vie souvent précaires, les toxicomanes présentent une mauvaise observance de leur traitement ce qui peut expliquer le pronostic plus sombre de la maladie : le risque de décès est deux fois plus important.

Un autre virus est très répandu dans la population des UDVI, le virus de l'hépatite C (VHC). Ce virus à ARN de la famille des flavovirus se transmet par voie parentérale et sexuelle (rare). La transmission là aussi a lieu lors du partage de matériel d'injection souillé. Une fois infecté, le sujet va présenter une hépatite aigüe qui pourra évoluer en hépatite chronique qui elle-même pourra évoluer vers une cirrhose ou un hépatocarcinome. L'étude Coquelicot, en 2004, a été menée sur les sujets ayant sniffé ou injecté au moins une fois dans leur vie. Après analyse des échantillons sanguins, il est apparu une prévalence de 59,8%

de l'infection au VHC chez ces sujets. Il faut noter que la prévalence du VHC chez les sujets infectés par le VIH est encore plus élevée, puisque la quasi-totalité des sujets séropositifs sont co-infectés. Par rapport aux études antérieures, on constate malgré ce pourcentage élevé, une baisse de l'incidence du VHC depuis 1995. Cette diminution chez les UDVI, tout comme celle du VIH s'explique par :

- Une diffusion des politiques de réduction des risques.
- Un moindre recours à la voie veineuse.
- Une accessibilité accrue aux traitements de ces virus (trithérapie pour le VIH ; interféron alfa, ribavirine, bocéprévir ou télaprévir pour le VHC).

D'autres virus hépatotropes comme le VHB (virus de l'hépatite B) et le VHD présentent la même évolution (hépatite aigüe-hépatite chronique-cirrhose ou hépatocarcinome) que le VHC. Ils sont fréquemment retrouvés chez les usagers de drogues qu'ils utilisent la voie injectable ou non. En ce qui concerne le virus de l'hépatite B, il semblerait que la durée de l'usage de la drogue soit un facteur souvent associé à la contamination.

b) Les principales pathologies somatiques associées [27]

➤ Les pathologies hématologiques

Des anémies sont fréquemment observées chez les héroïnomanes. Elles sont d'importance variable et de causes multiples. On peut retrouver des anémies ferriprives, des anémies secondaires aux infections chroniques (endocardites, septicémie...) ou des anémies hémolytiques. Ces dernières peuvent être dues aux impuretés des produits utilisés pour diluer l'héroïne. Enfin, certains présentent des anémies liées à l'infection des virus précédents ou des anémies iatrogènes causées par les traitements de ces derniers.

➤ Les pathologies de la sphère ORL

Les sujets qui consomment des opioïdes présentent une forte appétence pour les aliments sucrés. Ce facteur associé à une mauvaise hygiène bucco-dentaire a des conséquences. On observe des répercussions importantes avec l'apparition fréquente de caries dentaires, de gingivites,

d'abcès dentaires ou bien encore d'ostéomyélites des mandibules. Des stomatites sont fréquentes chez ces sujets et elles peuvent être aggravées par des infections virales (VIH ou virus herpétique) ou par l'irritation de la fumée. On peut retrouver des ulcérations, des aphtes ou bien encore du muguet. Il faut noter que chez les usagers de drogues, les infections herpétiques buccales vont provoquer des lésions autour de la bouche et sur les commissures labiales, qui guérissent très mal.

Les sinusites sont fréquentes chez les héroïnomanes. Elles sont dues probablement à l'irritation des muqueuses par la fumée ou aux abcès dentaires. Des rhinites chroniques apparaissent chez les sujets pratiquant le « sniff » ou l'inhalation.

➤ **Les pathologies dermatologiques**

Chez les usagers de drogues par voie intraveineuse, les infections cutanées sont la conséquence d'une mauvaise asepsie lors de l'injection. Les infections suppurées graves sont fréquentes comme les panaris ou les périonyxis entre autre. On observe également des abcès de la peau ou des parties molles. Les agents les plus fréquemment rencontrés sont des staphylocoques et des streptocoques. Le principal problème est que ces infections cutanées peuvent se diffuser vers des organes profonds et provoquer par exemple une endocardite.

➤ **Les affections respiratoires**

La prévalence de la tuberculose est augmentée chez les usagers de drogues. Cela s'explique par leurs conditions de vie (malnutrition, mauvaise hygiène, promiscuité) et de la baisse de leur immunité notamment s'ils sont contaminés par le VIH.

Chez les sujets qui ont fait une overdose, on peut observer un œdème pulmonaire suite à l'insuffisance respiratoire sévère. Il apparait chez les sujets ayants une faible tolérance aux opioïdes et après administration de naloxone.

Les bronchites et les pneumopathies sont très fréquentes chez les héroïnomanes. Cela peut être dû à l'irritation des fumées (par l'héroïne, les substances de coupe...) qui induisent une inflammation des muqueuses bronchiques, une diminution de la mobilité des cils vibratiles, et une diminution du système immunitaire local. Il y a aussi les effets directs de

l'héroïne qui est antitussive et dépresseur respiratoire. L'inoculation de germes pathogènes par voie intraveineuse peut provoquer des embolies septiques et des pneumonies à staphylocoques ou streptocoques. Enfin des injections à répétition d'impuretés vont former des microembolies pulmonaires qui vont obstruer les capillaires préalvéolaires.

➤ **Endocardites et septicémies**

L'endocardite est une complication souvent observée chez les UDVI. Le staphylocoque doré est le germe le plus souvent rencontré devant le streptocoque, l'entérocoque, les bacilles à gram négatif et le candida. Une mauvaise technique d'injection provoque un abcès à l'origine de l'endocardite. Ce sont les germes colonisant la peau qui sont responsables de l'infection. Le cœur droit est fréquemment atteint, et c'est la valve tricuspide qui est le plus souvent touchée. Les symptômes secondaires se manifestent par des embolies septiques pulmonaires (fièvre, toux productive, pleurésie, dyspnée...).

Les septicémies sont également des complications chez les UDVI, et leur origine est comme pour l'endocardite un abcès. Les bactéries alors dans le sang peuvent atteindre le cœur provoquant l'endocardite mais aussi d'autres organes. Cela explique les nombreux problèmes occasionnés par cette pathologie infectieuse.

c) Comorbidités psychiatriques [54]

Une grande partie des héroïnomanes, comme tout autre usager de drogue, va présenter des pathologies psychiatriques associées. Ces troubles peuvent être de différents types.

Les plus fréquents sont les troubles psychiatriques qui peuvent manifester une pathologie de la personnalité préexistante à la toxicomanie ou représenter des troubles réactionnels au mode de vie. Dans cette catégorie, on retrouve les troubles anxio-dépressifs. Ils sont caractérisés par des symptômes comme l'anhédonie, l'aboulie, de gros troubles du sommeil, une dévalorisation de soi, tristesse et culpabilité. L'apparition de ces symptômes peut être due à une résurgence des traumatismes de l'enfance, un trouble bipolaire préexistant ou le résultat d'un syndrome de sevrage. On trouve aussi très fréquemment dans

cette catégorie, les troubles du sommeil qui représentent une des principales plaintes des toxicomanes. Enfin on a l'agressivité, qui va se manifester chez les personnes ayant une personnalité dite antisociale ou psychopathique. Cette agressivité peut aussi être issue d'une angoisse aiguë ou d'une dépression qui se traduira par ce comportement.

Une deuxième catégorie concerne les complications directement liées à l'usage de drogues. On y retrouve les pharmacopsychoses et les états confusionnels qui sont souvent regroupés sous le nom « bad trip ». Dans le cas de l'héroïne, ces complications font suite à une association avec d'autres substances. Dans les pharmacopsychoses, la symptomatologie affecte le cours de la pensée, on a des manifestations dissociatives avec des productions délirantes plus ou moins fortes. Ces effets sont dus à l'association avec des psychostimulants comme les champignons hallucinogènes, ecstasy ou cocaïne. Les états confusionnels associent des troubles de la vigilance avec une altération de fonctions cognitives tels que l'attention, la mémoire et l'incapacité à coordonner les mouvements et la parole. Ces symptômes se retrouvent lorsque l'héroïne est associée à d'autres déprimeurs du système nerveux central.

Enfin, une dernière catégorie concerne les pathologies de la personnalité. Ce ne sont pas des troubles spécifiques à la substance, néanmoins l'incidence de ces pathologies est élevée chez les toxicomanes. La principale pathologie est la personnalité « antisociale » ou psychopathie. Elle est marquée par une impulsivité, une instabilité comportementale, une tendance au passage à l'acte, une labilité de l'humeur et des difficultés importantes de socialisation. Une composante dépressive est prédominante chez ces sujets. Il existerait une sorte de renforcement entre la toxicomanie et la psychopathie. Une autre pathologie souvent retrouvée est la pathologie dite « border-line », ou l'on retrouve comme dans la pathologie précédente la dépression comme mode de décompensation. Pour finir, on retrouve les troubles psychotiques comme la schizophrénie qui semble assez fréquente chez les toxicomanes. Dans cette catégorie, la consommation d'héroïne peut être un facteur aggravant et révélateur ces différentes pathologies.

d) Conséquences sociales [55] ; [56]

Le prix de l'héroïne est élevé, certains héroïnomanes vont parvenir à gérer leur consommation, mais c'est loin d'être le cas de tous. En effet, certains vont être amenés à commettre des délits, du simple vol au cambriolage pour faire face à au coût élevé de leur consommation. L'achat de drogue peut devenir une chose primordiale pour certains, devenant quelque chose de plus nécessaire que la nourriture, le logement, les soins...

Etant donné l'illégalité du produit, les héroïnomanes peuvent avoir des difficultés d'accès aux soins que ce soit par peur d'avoir des ennuis avec la loi ou par refus de leur apporter une aide.

Ce qui peut arriver de pire, ce sont les réactions de rejet de l'entourage, que ce soit la famille, les amis ou bien encore les collègues de travail... C'est l'origine de la principale conséquence sociale de l'héroïnomanie qui est l'isolement sociale. Cela pousse le consommateur à consommer de plus en plus d'héroïne, seul moyen de se « reconforter » qu'il trouve. Et ainsi se met en place un cercle vicieux où le sujet consomme plus et donc s'isole plus. Les sujets sont alors complètement mis à l'écart de la société et ainsi, se retrouvent marginalisés.

Des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) prennent en charge les toxicomanes sur les plans médico-sociaux. Les principales personnes prises en charges dans ces établissements sont les consommateurs d'opiacés (52 000 individus en 2010) dont l'héroïne. Une importante proportion d'entre eux est soit au chômage, soit touche le RSA (Revenu de Solidarité Active) ou est sans domicile fixe, dans des proportions bien supérieures à la population générale. Cela montre bien la marginalisation de cette partie de la population.

II. Les traitements de l'héroïnomanie

1. La substitution, principe et objectif [57] ; [58]

La substitution est un traitement qui consiste à remplacer l'héroïne par un médicament prescrit au long cours, durant des mois voire des années, et ainsi à médicaliser les toxicomanes. Pour se faire, on met en place un Traitement de Substitution aux Opiacés (TSO) qui comporte des notions de prises en charge et d'alliance thérapeutique avec le patient, ainsi que l'utilisation de Médicament de Substitution aux Opiacés (MSO). Le TSO constitue la pratique et les MSO ne sont que les moyens. Les objectifs de la substitution sont multiples et concernent les patients, les professionnels de santé mais également la société.

- **Les objectifs des patients dépendants à l'héroïne peuvent être selon leur parcours et leurs projets personnels de :**
 - Supprimer le *craving* ou dépendance psychique à l'héroïne.
 - Soulager un état de manque douloureux (dépendance physique).
 - Assurer une gestion personnelle de la dépendance.
 - Diminuer, voire cesser la consommation d'opiacés illicites en s'accommodant du maintien de la pharmacodépendance de substitution.
 - Parvenir à une abstinence complète d'opiacés y compris de tout MSO.
 - Parvenir à la résolution complète de toute problématique de mésusage de substances psychoactives.

- **Les objectifs des professionnels de santé se fait selon plusieurs axes :**
 - Apporter une réponse à court terme à la souffrance physique et morale, souvent dans l'urgence.
 - Une prise en charge de la dépendance aux opiacés avec trois objectifs à court, moyen et long terme qui sont :
 1. Diminuer et si possible arrêter la consommation dans la perspective de réduction de risques en s'accommodant du maintien de la pharmacodépendance.

2. Aboutir à une abstinence complète d'opiacé illicite, le traitement est conçu alors comme une étape vers le sevrage de toute substance opiacée.
 3. Aboutir à l'abstinence complète de toute substance psychoactive illicite et de tout MSO, ce qui demande une évolution personnelle, du temps et de l'accompagnement.
- Une prise en charge des pathologies associées infectieuses, psychiatriques et addictives.
 - La gestion de situations particulières : grossesse, précarité, détention, situations irrégulières...
 - L'amélioration des liens sociaux, en maintenant l'insertion et en favorisant la réinsertion de ces patients (assistante sociale, ressources, logement, emploi, maintien des relations familiales et sociales...).
- **Les objectifs généraux et de sociétés :**

Ils se situent dans les registres de santé publique (réduction des risques...), du champ social (diminution de la délinquance...) et économique.

2. Critères des Médicaments de Substitution aux Opiacés [59]

Les MSO doivent présenter différentes propriétés :

1. Ils doivent avoir les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le produit à substituer.
2. Leur durée d'action doit être longue, au minimum 24 heures, ne nécessitant pas plusieurs prises par jour afin d'éviter les fluctuations d'effets en particulier l'état de manque.
3. Générer peu ou pas d'euphorie et avoir peu d'effet renforçant pour le produit.

4. S'administrer par voie orale ou sublinguale.
5. Avoir une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour cette indication.
6. Etre compatible avec une qualité de vie sociale satisfaisante.

3. Les MSO disponibles en France [7] ; [60] ; [61]

Il existe trois MSO, en France, ayant une AMM pour l'indication du « traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ». On trouve la méthadone, le Subutex® et la Suboxone®. Ces MSO vont réduire les manifestations aiguës de sevrage (dépendance physique) mais l'une des propriétés fondamentales est qu'ils réduisent le *craving* à l'héroïne, c'est-à-dire le besoin irrésistible de consommer de l'héroïne (autrement dit la dépendance psychique). La mise sur le marché de ces médicaments est récente et les formes pharmaceutiques ont évoluées depuis leur mise en place.

- **Le chlorhydrate de méthadone**

La méthadone n'a pas été inventée pour la substitution. Elle a été synthétisée en Allemagne à la fin de la Seconde Guerre mondiale comme antalgique sous le nom de Dolophine®, ce nom provenant de *dolus*, signifiant douleur. Comme les allemands ne pouvaient plus obtenir de morphine, les importations d'opium étant bloquées par les Alliés, ils ont alors créé un antalgique de synthèse. Les Alliés ont récupéré le brevet après la victoire mais l'étude de la molécule a été abandonnée au vu des faibles propriétés antalgiques de celle-ci. Ce n'est qu'en 1965, aux Etats-Unis que Vincent Dole et Mary Nyswander vont poser les bases de la substitution à l'héroïne par la méthadone principalement pour les soldats revenant du Viêt-Nam devenus héroïnomanes. En France, ce produit fera son apparition très tardivement puisque ce produit n'a obtenu son AMM que le 21 mars 1995. Elle a tout d'abord commercialisé sous forme de sirop présentant différents dosages. Puis le 21 avril 2008, une forme gélule de cette molécule a été mise sur le marché, la forme gélule étant plus pratique que la forme sirop. Cependant l'accès à la forme gélule est très

réglementé, cela sera détaillé par la suite. En France, c'est l'assistance publique-hôpitaux de Paris (AP-HP) qui est titulaire de l'AMM.



(Figure 27)



(Figure 28)

Figure 27 et 28 : spécialités à base de méthadone disponible en France (Référence P)

- Le Subutex® et la Suboxone®

Le principe actif commun à ces deux spécialités est la buprénorphine. Cette molécule existe depuis longtemps, on la trouve dans le Temgesic® qui est un antalgique morphinomimétique. Cette forme était utilisée avant l'arrivée de l'arsenal thérapeutique actuel, sans avoir l'AMM comme molécule de substitution, mais elle était mal adaptée notamment par la faible posologie disponible (les comprimés sublinguaux ne contiennent que 0.2mg de buprénorphine). Il faudra attendre le 8 février 1996 pour que la forme

Buprénorphine Haut Dosage (BHD) obtienne l'autorisation de mise sur le marché (AMM) sous forme de comprimés sublinguaux, commercialisée sous le nom de Subutex® produit par les laboratoires Schering-Plough. Tout comme pour la méthadone, différents dosages existent. Depuis le 4 novembre 2008, on peut trouver cette spécialité en médicaments génériques. Presque tous les laboratoires génériqueurs produisent leur buprénorphine dont : ARROW, MYLAN, SANDOZ, EG, TEVA et BIOGARAN.



(Figure 29)



(Figure 30)

Figure 29 et 30 : boîte de Subutex® et de ses génériques disponible en France (Référence Q)

En ce qui concerne la Suboxone®, une molécule supplémentaire est ajoutée à la buprénorphine qui est la naloxone. Tout comme le Subutex® et ses génériques, la forme galénique est un comprimé sublingual. Cette spécialité est la plus récente puisque son AMM date du 23 janvier 2012. Cette association est issue d'un constat puisqu'une partie des utilisateurs de BHD détournaient la voie

d'administration de la molécule, la voie sublinguale. Ils pratiquaient alors des injections intraveineuses après avoir dissous le comprimé dans de l'eau. Les laboratoires pharmaceutiques se sont alors intéressés à ce problème afin d'éviter que les sujets détournent les comprimés par voie intraveineuse. C'est le laboratoire *Reckitt Benckiser Pharmaceuticals* qui a lancé ce produit en France. L'avantage de la Suboxone® est qu'elle va dissuader le consommateur de pratiquer ce mésusage. En effet, si le comprimé est pris par voie sublinguale, la naloxone est presque complètement métabolisée et n'exerce donc que peu ou pas d'effets pharmacologiques. Par contre, si le sujet s'injecte la Suboxone®, la naloxone provoque des effets antagonistes des opioïdes marqués, et induit alors un syndrome de sevrage. Cela dissuade alors toute utilisation abusive du produit par voie intraveineuse. On la retrouve en France sous deux posologies : 2mg/0.5mg et 8mg/2mg (buprénorphine/naloxone).



Figure 31: boîtes de Suboxone® disponible en France (Référence R)

La buprénorphine est le principe actif dans la Suboxone®, la naloxone n'est présente que pour en éviter le mésusage. De ce fait, l'étude des propriétés ne porte que sur la méthadone et la buprénorphine.

4. Propriétés des MSO [4] ; [7] ; [58]

Tableau 2 : Les Médicaments de Substitution aux opiacés (Référence 5)

D.C.I	méthadone (chlorhydrate)	buprénorphine (chlorhydrate)
Spécialités	METHADONE°	SUBUTEX° et SUBOXONE©
Présentations	<p><u>sirop unidose prêt à l'emploi:</u> 5mg/3,75ml ; 10mg/7,5ml 20mg/10ml ; 40mg et 60mg</p> <p><u>Gélules</u> (boîte de 7) : 1mg ; 5mg ; 10mg ; 20mg et 40mg</p>	<p><u>comprimés sublinguaux</u> (boîte de 7): 0,4mg, 2mg, 8mg pour le SUBUTEX©</p> <p><u>comprimés sublinguaux</u> (boîte de 7) : 2mg/0.5mg et 8mg/2mg pour la SUBOXONE©</p>
Indication officielle	traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique	
Statut légal	stupéfiant	liste I (mais règles de prescription et délivrance des stupéfiants)
	Remboursement 65%	

D.C.I	méthadone (chlorhydrate)	buprénorphine (chlorhydrate)
Prescription	<p>-prescription initiale par un médecin d'un CSAPA ou d'un médecin hospitalier spécialisé dans la toxicomanie.</p> <p>-relai par généraliste affilié à un réseau</p> <p>-durée de prescription maximale de 14 jours pour la forme sirop.</p> <p>-passage possible à la forme gélule après 6 mois de traitement par la forme sirop.</p> <p>-durée maximale de prescription de 28 jours pour la forme gélule.</p>	<p>-instauration du traitement par tout généraliste</p> <p>-affiliation à un réseau recommandée</p> <p>-durée de prescription maximale de 28 jours</p>
Ordonnance	<p>-ordonnance sécurisée</p> <p>-nom de la pharmacie où doit être dispensé le traitement.</p> <p>-posologie et durée de traitement, écrits en toutes lettres.</p>	

D.C.I		méthadone (chlorhydrate)	buprénorphine (chlorhydrate)
Délivrance		-quotidienne au début (centre spécialisé) -puis relais dans une seule pharmacie mentionnée sur l'ordonnance. -délivrance pour 7 jours au maximum ou pour la durée totale du traitement si mention « délivrance en une seule fois » (14 jours)	- quotidienne en début de traitement (pharmacie) -délivrance pour 7 jours ou pour la durée totale du traitement si mention « délivrance en une seule fois » (28 jours)
Fractionnement		OUI	
Renouvellement		INTERDIT	
Chevauchement		Seulement si mentionné sur l'ordonnance. Une vérification de la précédente dispensation est obligatoire par le Pharmacien afin qu'il n'y ait pas de chevauchement.	
P O S O L O G I E	Initiale transition équilibre sevrage	-20 à 30 mg en une seule prise quotidienne au moins 10h après la dernière prise d'opiacés -10mg/semaine -60 à 100mg -progressif par diminution des posologies au moins hebdomadaire de 5 à 10mg.	-0,8 mg à 4 mg / jour en une prise au moins 4h après la dernière prise d'opiacés. -augmentation progressive -8 à 16 mg / jour -réduction progressive des posologies
Durée d'action		>24h	
Délai d'action		0,5 à 1h	

D.C.I		méthadone (chlorhydrate)	buprénorphine (chlorhydrate)
Equivalence		8mg de buprénorphine équivaut à 60mg de méthadone ou à 240 mg de morphine	
Action pharmacologique		- opiacé agoniste μ	- opiacé agoniste partiel μ et antagoniste k
Biodisponibilité		80-90% (voie orale)	15-30% (voie sublinguale)
Pic sérique (h)		3 à 4	2 à 3
Demi-vie (h)		15 - 25 (métabolisme auto-inductible)	Courte de 2 à 5 h mais lente élimination augmentant la demi-vie de 20 à 25 h
Métabolisme		Hépatique	Hépatique (fort effet de premier passage) et intestinal
Élimination dominante		Urinaire	Fécale (80%) et urinaire
E.I	initiaux	asthénie, somnolence ou insomnies, vomissements, constipation, vertiges, sédation, céphalées, hypersudation	
		dysurie, œdèmes, euphorie	
	entretien	Trouble du sommeil, nausées, constipation, trouble de la libido, prise de poids	
Intoxication aiguë		hallucinations, dépression respiratoire, hypotension, choc, arrêt respiratoire/agoniste partiel : toxicité limitée	
Contre-indications		âge < 15 ans, hypersensibilité au principe actif, insuffisance respiratoire grave, intoxication alcoolique aiguë et delirium tremens	
			- insuffisance hépatique sévère (risque d'hépatites cytolytiques)

D.C.I	méthadone (chlorhydrate)	buprénorphine (chlorhydrate)
Interactions médicamenteuses	<p>-tous dépresseurs du SNC en particulier les benzodiazépines et l'alcool: majoration de l'effet sédatif et du risque de dépression respiratoire.</p> <p>-agoniste antagoniste morphinique: apparition du syndrome de sevrage par blocage compétitif des récepteurs morphiniques.</p>	
	<p>-antidépresseurs ISRS: augmentation des taux plasmatiques de méthadone</p> <p>-cimétidine: potentialisation des effets de la méthadone (inhibition enzymatique)</p> <p>- inducteurs enzymatiques: diminution des effets de la méthadone et risque de syndrome de sevrage</p> <p>- médicaments entraînant des torsades de pointes (la méthadone induit un allongement de l'espace QT dose-dépendant)</p> <p>-acidifiant et alcalinisant urinaire qui modifie sa clairance.</p>	<p>-inhibiteur du CYP3A4 en particulier les antifongiques azolés tel que le kétoconazole qui provoque une augmentation du Cmax en buprénorphine.</p> <p>-les inhibiteurs de la protéase utilisés dans les trithérapies du V.I.H peuvent diminuer ou augmenter les effets (en agissant sur le métabolisme) donnant soit un sevrage soit un surdosage</p>

D.C.I	méthadone (chlorhydrate)	buprénorphine (chlorhydrate)
Grossesse	-passage de la barrière placentaire - l'utilisation de la méthadone est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. (seule à avoir l'AMM pour cette indication) -un syndrome de sevrage apparaîtra chez le nouveau-né plusieurs jours après l'accouchement.	-passage de la barrière placentaire -l'utilisation chez la femme enceinte est possible dans le cas où elle était déjà sous ce traitement. - On préfère en général une substitution à la méthadone.
Allaitement	-passage dans le lait maternel - déconseillé	

4. Situation de la substitution en France [58] ; [62]

➤ Etude quantitative de MSO consommé en France

Une étude menée par l'OFDT durant l'année 2012, publiée en Octobre 2014, s'est intéressée à la situation française des médicaments de substitution aux opiacés. Il apparaît que durant cette année-là, 150 000 personnes ont eu accès à un traitement de MSO en officine. En réalité, il y a en a eu plus puisque l'étude ne prend ni en compte les personnes qui ne se font pas rembourser, ni les personnes prises en charge par les établissements de santé ou les CSAPA (Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie). En estimant ces dernières populations, on arrive entre 160 000 et 180 000 patients sous MSO cette année-là. 105 000 patients ont bénéficié de la dispensation de BHD qui représente le MSO le plus prescrit et 3 500 ont bénéficié de la

dispensation de Suboxone®. En ce qui concerne la méthadone, 47 000 patients ont bénéficié de la dispensation de ce médicament.

Cette différence quantitative entre buprénorphine et méthadone est présente depuis toujours. En effet, depuis 1996, date de commercialisation de la BHD, sa commercialisation a très rapidement augmenté jusqu'en 2003. Puis après une légère stagnation, sa consommation a augmenté de nouveau avec l'arrivée de ses génériques en 2006 et a ainsi dépassé les 100 000 patients sous ce traitement en 2012.

En ce qui concerne la méthadone, la situation est différente. Bien qu'historiquement ce soit la première molécule ayant eu l'AMM pour la substitution aux opiacés en 1995, sa consommation s'est développée lentement. En 2004, la Conférence de consensus sur les traitements de substitution a prôné une meilleure accessibilité de cette molécule. C'est ce qui explique qu'à partir de cette date, sa consommation a augmenté jusqu'à atteindre 30% des MSO en 2013.

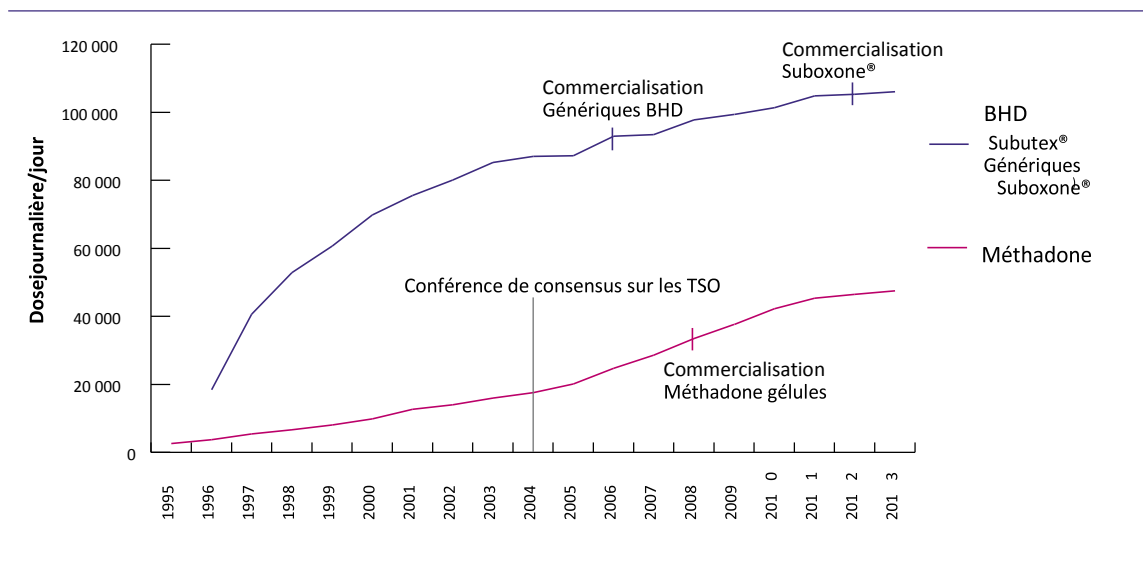


Figure 32 : Evolution de la consommation de BHD et méthadone de 1995 à 2013 (Référence T)

Cette différence quantitative entre la BHD et la méthadone provient du cadre de prescription très différent de ces deux molécules. En effet, la méthadone est classée comme produit stupéfiant et son cadre de prescription est très strict. La première prescription doit avoir lieu soit dans un CSAPA ou à

l'hôpital. Puis un relais en ville se fait par un médecin une fois le patient stabilisé, ce qui prend du temps. Ce n'est pas du tout le cas de la BHD qui peut être prescrite par tout médecin considérée comme moins dangereuse que la méthadone par son profil pharmacologique. Cela en fait un médicament bien plus accessible. De plus la forme pharmaceutique semble jouer un rôle. La méthadone se présente sous forme de sirop, les flacons sont volumineux et prennent beaucoup de place lorsque les patients récupèrent leur traitement pour 14 jours. De plus le sirop présente un titre alcoolique et surtout un goût très amer, dû à ses excipients, très souvent décrié comme un inconvénient par les patients. La solution reste la méthadone sous forme gélule, mais le patient n'y a droit qu'après 6 mois de stabilité sous la forme sirop. Ces inconvénients ne sont pas présents pour la BHD, où le traitement est possible pour 28 jours maximum et n'est constitué que de gélules.

Cependant une tendance récente montre que la forme gélule de la méthadone est devenue aussi prescrite que la forme sirop. La forme gélule est disponible depuis 2008, et vu le nombre de patient sous méthadone depuis 1995, une grande partie étant stabilisée, le passage à la forme gélule a été rapide. En ce qui concerne la BHD c'est l'inverse puisque on observe une « fausse » baisse des ventes en 2012 qui est en réalité compensée par l'arrivée de la Suboxone®.

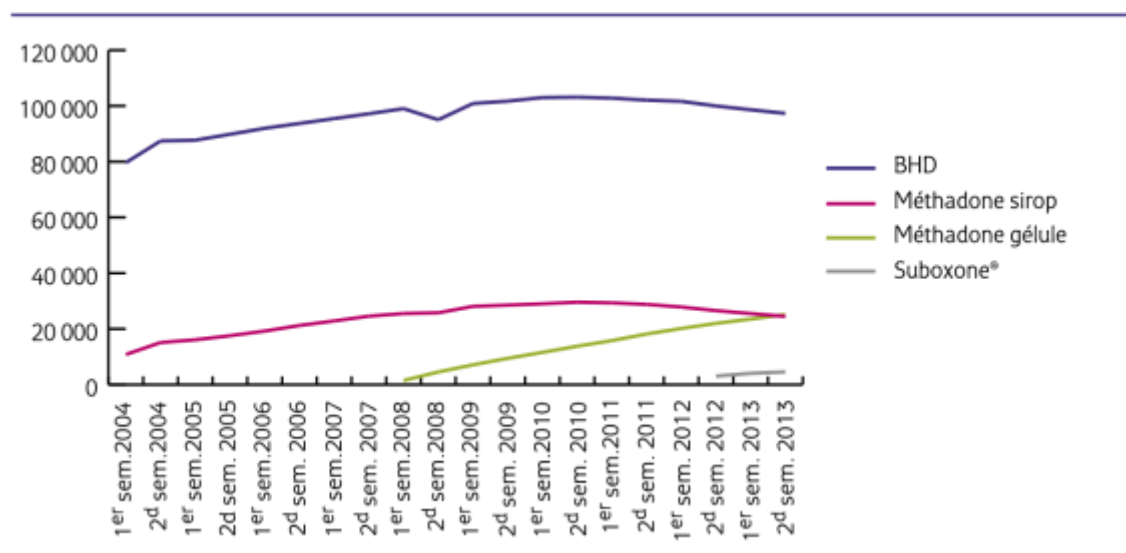


Figure 33 : comparaison des ventes des quatre formes pharmaceutiques des MSO (Référence T)

➤ Comparaison avec d'autres pays Européens

La situation de la France est particulière en ce qui concerne le MSO. Apparus dès la fin des années 1960 dans des pays comme le Royaume-Uni, les Pays-Bas ou le Danemark, les MSO ont été introduits tardivement en France. La France se distingue également des autres pays par la place de la BHD, principal MSO, comme en Grèce, en République Tchèque, à Chypre et en Turquie. Ailleurs en Europe, la méthadone est le MSO le plus courant, sauf en Autriche où la morphine à libération prolongée est le médicament le plus prescrit. Au total en Europe, près des **trois quarts** des patients en traitement de substitution reçoivent de la **méthadone** et la plupart des autres patients ont de la BHD. Les autres substances utilisées comme MSO, telles que la morphine à libération prolongée ou la diacétylmorphine (héroïne), représentent moins de 5 % de l'ensemble des traitements dispensés. La France se situe aujourd'hui parmi les pays européens ayant le plus grand nombre de patients en TSO rapporté à sa population âgée de 15 à 64 ans. Le choix de la BHD comme principal MSO et son cadre réglementaire ont permis une très grande liberté de prescription par les médecins généralistes et donc une forte disponibilité de ces traitements par rapport aux autres pays, tout en limitant le nombre de surdoses liées aux opiacés, moins nombreuses en France que dans d'autres pays comme le Royaume-Uni ou l'Allemagne.

➤ Profil des patients sous MSO

En ce qui concerne les posologies administrées des MSO, la Dose Quotidienne Médiane (DQM) de méthadone est de 43 mg/jour et celle de la BHD est de 7,7 mg/jour. 15 % des patients sous BHD utilisent une posologie supérieure à la posologie maximale de 16 mg/jour et 7% des patients sous méthadone prennent plus de 100 mg/ jour. Les posologies administrées de MSO sont souvent très différentes en fonctions des patients.

Les patients sous MSO sont essentiellement masculins (75% des patients), et ont un âge moyen de 36,2 ans. Ces spécialités sont remboursées à 65 % par la Sécurité Sociale et les 35% restant sont pris en charge pour 40% des patients par la Couverture Mutuelle Universelle Complémentaire ou CMU-C. Cependant, 40% des patients remboursés pour un MSO sont pris en charge au titre d'une ALD (affection longue durée) qui est soit une pathologie psychiatrique, soit d'ordre infectieuse en raison d'une hépatite virale et/ou d'une infection par le VIH. Il faut

préciser que la co-prescription de médicaments psychotropes est très fréquente avec 45 % d'entre elles qui sont des anxiolytiques, 31 % des hypnotiques, 23 % des antidépresseurs et 16 % des antipsychotiques.

➤ Résultats obtenus par la substitution

La conférence de consensus de 2004 sur les « stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes aux opiacés : place des traitements de substitution » a dressé un bilan des résultats obtenus.

En moins de dix ans, le nombre de patients recevant un MSO est passé de quelques dizaines à près de 100 000. Il a continué à augmenter et se situerait à l'heure actuelle entre 160 000 et 180 000 comme vu précédemment.

Les TSO ont contribué à favoriser l'accès aux soins et à réduire mortalité, morbidité et les dommages sociaux. En effet, le nombre de décès par surdosage à l'héroïne est devenu 5 fois moins important entre 1994 et 2002 selon l'Office Centrale pour la Répression du Trafic Illégal des Stupéfiants (OCRTIS).

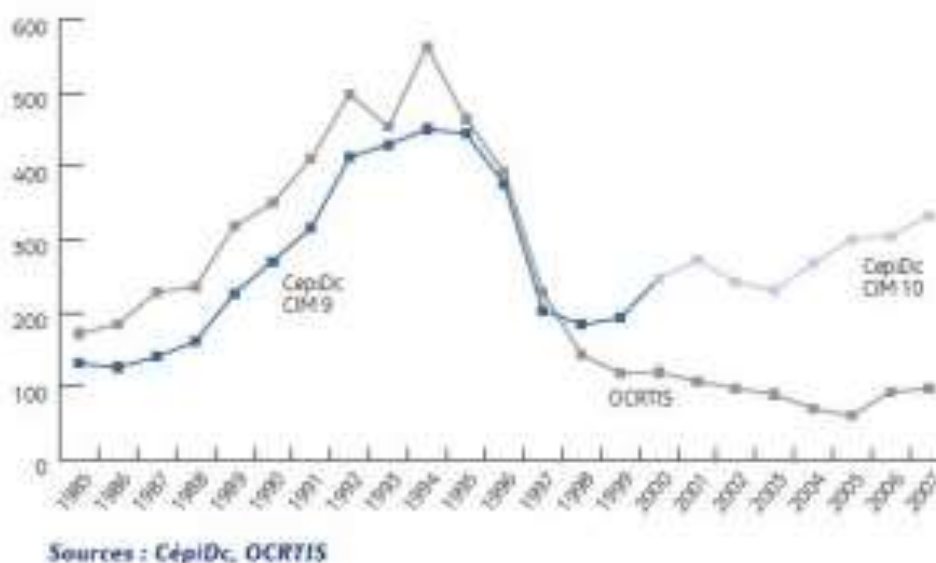


Figure 34 : surdoses mortelles en France selon le CépiDc et l'OCRTIS (Référence U)

En ce qui concerne les grossesses des femmes héroïnomanes, il y a eu trois fois moins de naissances de prématuré depuis l'introduction des MSO. Le nombre de patient « injecteur » a été six fois moins important entre 1995 et 2003. Enfin, selon la conférence de consensus, près de 3 500 vies ont été sauvées entre 1996 et 2003.

Cette conférence met en avant un autre aspect de la substitution qui est celui du coût pour la société. Il apparaît que le coût des soins représente certes une somme conséquente, mais il est largement compensé par d'autres paramètres relié à l'héroïnomanie tels que : les coûts directs de l'application de la loi (justice, police, gendarmerie), les coûts directs de pertes de prélèvements obligatoires (SIDA et surdose, incarcération, Infraction à la Législation sur les Stupéfiants) ainsi que les coûts indirects des pertes de revenu et des pertes de production. Au total, sur l'année 1997, donc seulement un an après la mise en place des deux principales molécules constituant les MSO, c'est plus de 595 millions d'euros qui auraient été économisé.

5. Limites des MSO [58] ; [62]

Malgré l'impact extrêmement positif des MSO depuis leur mise en place, li existe cependant des limites concernant leur usage :

- On constate un accès aux soins hétérogène et inégalitaire selon les zones géographiques que ce soit le choix du MSO, le nombre de médecins prescripteurs ou de pharmaciens délivrant des MSO.
- L'accès aux soins des sujets en situation précaire est faible.
- Il y a un maintien ou un renforcement de consommation parallèle (alcool, Benzodiazépines, cannabis, cocaïne...). En effet la polyconsommation est extrêmement difficile à traiter, l'arrêt d'une substance se traduit souvent par la surconsommation d'une autre.
- Il y a peu ou pas d'impact sur la contamination par le virus de l'hépatite C.
- On constate une persistance de la stigmatisation de la dépendance ainsi que de la souffrance psychologique de ces patients.

- Mais la principale limite reste le mésusage. En effet le développement de ces traitements s'est accompagné de détournements d'usage non conformes aux prescriptions. Cela concerne principalement la BHD. En effet, les formes galéniques de la méthadone, que ce soit le sirop ou la gélule, contiennent des excipients qui empêchent son utilisation en injection ou en « sniff ». Cependant, il a été rapporté dans certains centres CSAPA des cas d'injection de méthadone sirop après simple dilution dans des grosses seringues de 10 ml. Cette pratique reste marginale et n'a concerné que des groupes de populations précaires d'origine de l'Europe de l'Est. La méthadone fait l'objet d'un détournement de type « dépannages » entre toxicomane depuis plusieurs années.

Ce n'est pas le cas de la BHD qui elle, subit un trafic à but lucratif important. En effet certains usagers pratiquent ce que l'on appelle du « nomadisme médical », c'est-à-dire qu'ils vont consulter plusieurs médecins et se fournir dans différentes pharmacies d'officine des quantités importantes de BHD. Le prix moyen sur le marché parallèle du comprimé de BHD est compris entre 3 et 5 euros selon le dispositif TREND de 2011. C'est souvent le médicament princeps, Subutex®, qui est concerné car les spécialités génériques sont réputées être moins faciles à l'injection et au « sniff » de par leurs excipients. De ce fait, l'Assurance maladie a mis en place un contrôle qui consiste à cibler les personnes se faisant délivrer plus de 32 mg de BHD par jour, ainsi que les usagers ayant au moins 5 prescripteurs ou 5 pharmacies délivrant le traitement.

- Enfin le risque principal des MSO est celui de décès par surdose, risque souvent majoré par une co-administration d'alcool ou de benzodiazépine. En 2012, 60 % des décès par surdose étaient imputables au moins en partie aux MSO. La méthadone était impliquée dans 45 % d'entre eux et la BHD dans 15%. Par ailleurs, on observe également des intoxications accidentelles d'enfants qui ont pris le traitement de patients, 79 cas entre 2008 et 2013 rien que pour la spécialité de méthadone sous forme gélule, avec une bonne réactivité des parents limitant la gravité. En ce qui concerne la BHD, l'utilisation par voie intraveineuse entraîne des comorbidités importantes: des complications circulatoires. On va observer des thromboses, des phlébites mais aussi un syndrome caractéristique de l'injection de ce MSO qui est « le syndrome de Popeye ». Les signes visibles sont un gonflement des

deux côtés des deux avant-bras et des mains. Une des explications de ces manifestations serait que l'amidon de maïs, le talc ou la silice, présents dans les comprimés de Subutex® et de ses génériques, provoqueraient un blocage des petits réseaux veineux et entraîneraient une inflammation chronique des tissus et du réseau lymphatique. Les comorbidités liées à l'injection de BHD sont les mêmes que celles décrites pour l'héroïne (virales, endocardites...).

6. Perspectives [62]

Les TSO ont fait l'objet d'un plan gouvernemental qui s'étend de 2013 à 2017 :

Élaboré par la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA), ce plan prévoit d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients sous traitements de substitution aux opiacés et de développer leur accessibilité :

- En expérimentant et en évaluant de nouvelles modalités thérapeutiques, notamment la primo-prescription de méthadone en médecine de ville.
- En favorisant la dispensation quotidienne des médicaments de substitution aux opiacés en pharmacie pour les patients suivis en ville.
- En promouvant des protocoles d'éducation thérapeutique.
- En expérimentant l'utilisation des analyses urinaires de produits opiacés par bandelette en cabinet de ville.
- En promouvant les pratiques recommandées dans le guide des traitements de substitution en milieu carcéral.

III. La morphine

1. Histoire de la morphine [63] ; [64] ; [65]

Au cours du 19^{ème} siècle, l'industrie pharmaceutique s'est intéressée à l'extraction de molécules à partir de substances naturelles. L'opium, utilisé depuis des millénaires, a donc suscité une étude approfondie afin d'en extraire les principes actifs. Comme cela a été vu dans la première partie, c'est l'allemand Friedrich Wilhelm Adam Sertürner, pharmacien de Hanovre, qui réussit à extraire et isoler cet alcaloïde. A partir de l'opium, il réussit à obtenir de la morphine sous une forme cristalline blanche.

Si ce pharmacien a réussi à isoler la morphine en 1805, la découverte de cette molécule revient à deux français, Armand Seguin et Bertrand Courtois, entre 1803 et 1804. Sa structure moléculaire sera d'ailleurs découverte plus d'un siècle après par Robert Robinson en 1925.

Après lui avoir donné son nom de Morphine, F.W.A Sertürner publia sa découverte à plusieurs reprises dans le *Journal der Pharmazie* mais ce n'est qu'en 1816 qu'il fut reconnu pour sa découverte. On reconnaît alors des propriétés analgésiques et calmantes à cette nouvelle molécule. Il a fallu un certain temps avant l'utilisation de ce produit, cela étant dû à plusieurs raisons.

Tout, d'abord, l'opium qui était connu et présent depuis très longtemps, était considéré comme le remède le plus efficace contre la douleur. Son effet était quasi instantané et ne présentait pas de complications particulières (pris à des fins thérapeutiques).

Ensuite, la morphine nécessitait une extraction qui se réalisait dans peu de laboratoires. Cela avait pour conséquence un coût relativement important en comparaison avec les autres principes actifs antalgiques. Cela limitait encore plus son utilisation, malgré le fait qu'en 1820 aucune législation ne restreignait la vente ou l'utilisation des sels de morphine.

Mais le principal inconvénient de cette molécule est que son administration *per os* présentait une complication importante. En effet, les nausées et vomissements ainsi que la constipation importante dus à cette nouvelle molécule, étaient très mal supportés par les patients.

La première étude clinique portant sur la morphine et ses effets pharmacologiques a été effectuée par le Docteur V. Bally en 1828, que l'on retrouve sous le nom d' « Observation sur les effets thérapeutiques de la morphine ou narcéine ». Elle portait sur 700 à 800 patients qui prenaient de la morphine par voie orale en milieu hospitalier. Il est le premier à mettre au point les dosages à administrer avec par exemple 1/16 de grain de morphine pour les femmes et ¼ pour les hommes et cela deux fois par jour. Il nota différentes indications thérapeutiques comme la douleur mais aussi et cela est plus surprenant pour le rhume, le diabète sucré ou bien encore les attaques cardiaques. Il observa différents effets indésirables tels que la constipation mais également de forts vertiges. Mais surtout, il souleva pour la première fois le problème de la dépendance à cet opiacé.

Il faudra attendre 1850 que le médecin lyonnais Charles Pravas mette au point la seringue hypodermique pour que la morphine connaisse enfin le succès. C'est un médecin écossais, Alexander Woods, qui effectua la première injection sous cutanée de morphine en 1853. Peu de temps après elle fut injectée directement dans les veines, et c'est ainsi que pour la première fois dans l'histoire des sciences, un principe actif extrait d'une plante était injecté dans les veines. Cette utilisation par voie intraveineuse induisant une antalgie rapide va permettre une utilisation à grande échelle par la suite.

En effet, au cours de la guerre de Sécession aux Etats-Unis et de la guerre Franco-Prussienne, l'utilisation des sels de morphine va se faire à grande échelle. On observe alors que beaucoup de patients traités reviennent avec un état de dépendance à la morphine, mal que l'on nommait à l'époque « maladie du soldat ». Cet état se caractérisait par des frissons, des tremblements et des hallucinations. En 1877, le docteur Levinstein et le pharmacologue Louis Lewin introduisent la notion de manie et décrivent pour la première fois ce que l'on appellera par la suite, la toxicomanie. Désormais, par morphinisme, il faut entendre l'ensemble des accidents produits par l'abus prolongé de morphine, soit l'intoxication à la morphine. Son prix moins accessible que l'alcool en fait un produit couramment utilisé par des personnes aisées et connus que ce soit dans le milieu artistique ou même politique.

Il faut attendre le 20^{ème} siècle pour que la morphine connaisse une réglementation à des fins strictement médicales. En effet, durant ce siècle les deux guerres mondiales firent littéralement exploser la consommation de morphine. Durant la première guerre mondiale, elle était utilisée en tant

qu'antalgique pour soigner les nombreux blessés, mais également pour des soins palliatifs avec un usage important dans la pratique de l'euthanasie. Elle était distribuée sans retenue aux soldats, sous forme injectable, ce qui donna les mêmes symptômes à leur retour décrits précédemment qu'est « la maladie du soldat », qui était tout simplement un syndrome de manque de cette substance. Lors de la deuxième guerre mondiale, ce fut exactement la même chose. Les soldats américains détenaient dans leur trousse de secours des dispositifs constitués d'un tube repli de morphine relié à une aiguille.



Figure 35 : Solution de morphine distribuée aux soldats américains durant la deuxième guerre mondiale. (Référence V)

Face à l'augmentation des morphinomanes due à la vente libre de morphine, les états se sont organisés pour y mettre un terme. Une série de conventions au début de ce siècle vont réglementer tous les paramètres de ce produit de sa production à sa consommation. L'une des premières conventions est l'*Opium Act* en 1906 qui prohibe la production, le commerce, la détention et l'usage des drogues d'opium et ses dérivés aux États-Unis. Et c'est à l'initiative des États-Unis que se tiendront les premières conventions mondiales sur les stupéfiants dont la Convention Mondiale de l'Opium qui régleme particulièrement la morphine et sur laquelle se sont moulées la majorité des lois anti-drogue mondiale jusqu'à nos jours. La succession de ces conventions va alors aboutir à la « **Convention unique sur les stupéfiants de 1961** ». Cette

convention signée par plus de 172 pays et modifiée par protocole en 1972 met en place la liste des stupéfiants dans laquelle figure la morphine.

La France fait partie des pays qui ont signé cette convention, et de ce fait, la morphine y est considérée comme un produit stupéfiant et est donc soumise à une réglementation stricte.

2. Production mondiale de morphine [66] ; [67]

a) Matière première

Tout comme pour l'héroïne, la plante servant de base à la production de morphine est le pavot à opium, *Papaver somniferum*. A partir de cette plante, on va produire deux types de matière première afin d'en extraire les alcaloïdes dont fait partie la morphine. Comme pour le cas de l'héroïne, on extrait l'opium du pavot somnifère qui constitue la première de ces matières de base, la seconde étant la paille de pavot. Cette dernière est en réalité la matière première la plus utilisée afin de produire de la morphine. En effet, en 2011, 82% de la morphine produite dans le monde a été extrait de la paille de pavot, le reste provenant de l'opium. La paille de pavot comprend toutes les parties de la plante de pavot à opium après fauchage, sans les graines. La teneur en alcaloïde va varier d'une espèce de plante cultivée à une autre. Ainsi, on va distinguer trois types de paille de pavot en fonction de leur teneur majoritaire en alcaloïde :

- Les variétés de pavot riches en morphine vont produire une « paille de pavot M ». C'est la matière première qui sert à l'obtention de morphine, mais également dans la fabrication d'autres principes actifs.

- Les variétés riches en thébaïne produiront une « paille de pavot T » dont la thébaïne extraite rentre dans la fabrication de nombreux principes actifs opiacés.

- Enfin, la France depuis 2013 et l'Australie depuis 2010 se sont lancés dans la culture de pavot riche en codéine.

b) Pays producteurs de matière première

En ce qui concerne l'opium, le principal producteur licite depuis des décennies est l'Inde. Elle assure plus de 90% de la production mondiale de ce produit. D'autres pays produisent également de l'opium licite comme la Chine, la République populaire démocratique de Corée ainsi que le Japon. En 2011, 789 tonnes d'opium licites ont ainsi été produits. L'Inde est le seul fournisseur licite d'opium et la majeure partie de sa production est destinée à l'exportation. La concentration en morphine de l'opium qu'elle fournit varie entre 9 et 12,5%. Ce sont les Etats-Unis et le Japon qui sont les principaux importateurs de l'opium indien (respectivement 62% et 29% des importations). L'Inde tout comme ces deux derniers états, utilisent l'opium à des fins d'extractions d'alcaloïdes dont la morphine.

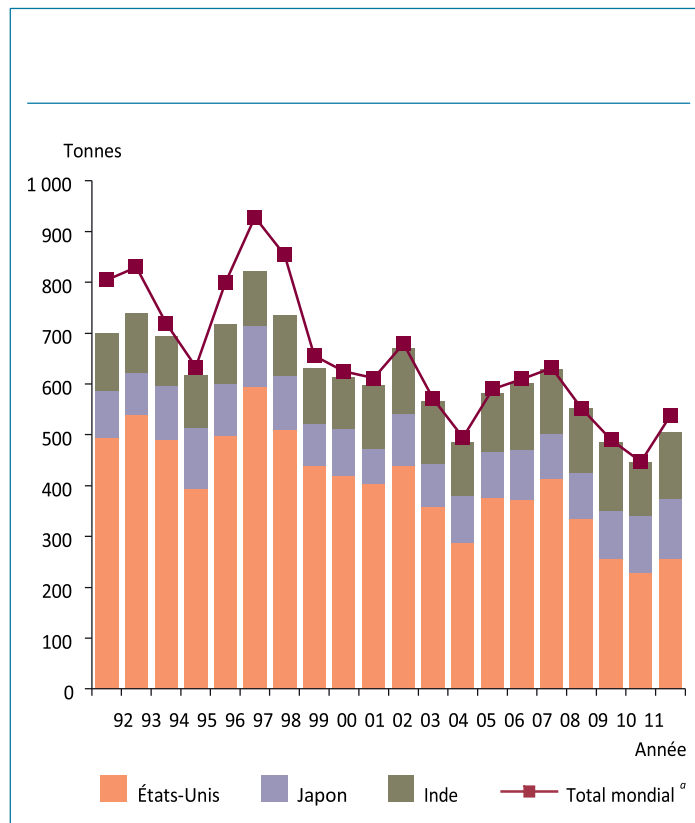


Figure 36 : Utilisation de l'opium pour l'extraction d'alcaloïdes de 1992 à 2011 (Référence W)

En ce qui concerne l'autre matière première, la paille de pavot riche en morphine, les pays producteurs sont complètement différents des précédents. La production a beaucoup fluctué ces deux dernières décennies principalement en raison des conditions climatiques mais également en fonction de la demande. Cependant, la production de paille de pavot (M) a suivi une tendance à la hausse sur cette période pour atteindre une production de 480 tonnes en 2011. Les principaux pays producteurs de cette matière première sont toujours les mêmes, seules les quantités produites par chacun varient d'année en année. Ainsi, en 2011, la Turquie était le premier producteur (avec 164 tonnes équivalent morphine, soit 34% de la production mondiale), suivie par l'Australie (113 tonnes, soit 24%), l'Espagne (73 tonnes, soit 15%) et la France (71 tonnes, soit 15%). Les autres gros producteurs de paille de pavot (M) cette année-là ont été la Chine, la Hongrie et le Royaume-Uni, qui ont contribué ensemble pour plus de 10% à la production mondiale exprimée en équivalent morphine.

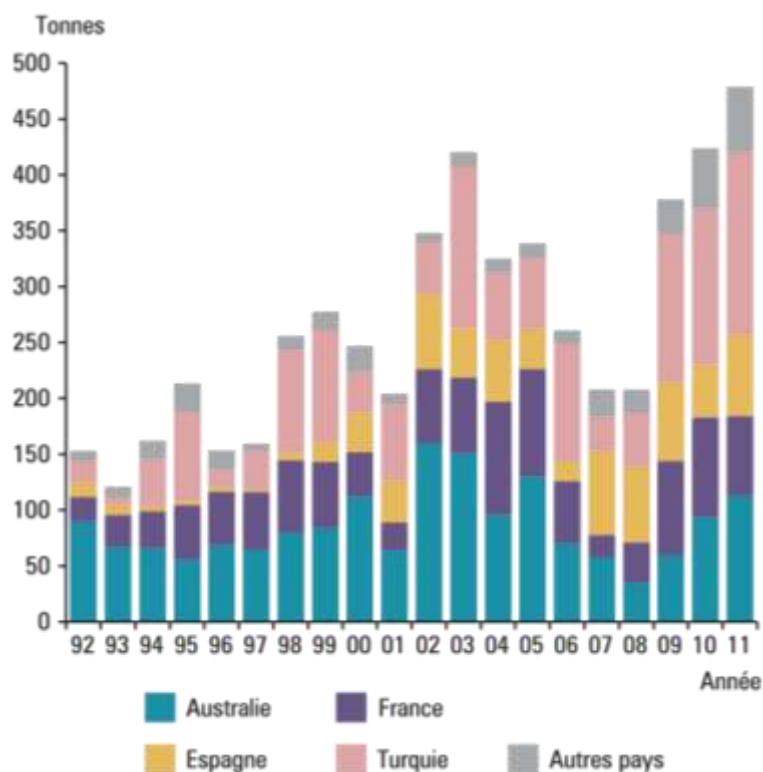


Figure 37 : Production de paille de pavot (M) de 1992 à 2011 (Référence W)

En ce qui concerne la France, elle est avec l'Australie, le pays qui produit les trois types de pailles de pavot (riche en morphine, riche en thébaïne et riche en codéine). C'est le laboratoire FRANCOPIA, filiale de Sanofi-Aventis, qui est en charge de cette activité. Les cultures se situent principalement en Champagne-Ardenne mais aussi en Charente. Elles sont extrêmement réglementées et placées sous surveillance policière afin d'en éviter tout trafic. En moyenne, la surface de culture du pavot est de 12 000 hectares en France, ce qui représente presque trois fois la superficie de la ville de Bordeaux (49,36 km²) ! La répartition en fonction du type de la paille de pavot est différente. Le pavot riche en morphine est de loin le plus répandu. Ainsi en 2014 ce sont 9060 hectares de pavots à opium riches en morphine qui ont étéensemencés, 908 hectares de pavots riches en thébaïne et 1859 hectares de pavots riches en codéine. Cela représente donc 11 827 hectares qui sontensemencés de pavots en France en 2014, ce qui reste tout de même loin derrière la Turquie avec ses 39 976 ha de pavots ainsi que l'Australie et ses 25 174 ha de pavots cultivés.

c) Les pays producteurs de morphine

La paille de pavot riche en morphine ou paille de pavot (M) n'est que la matière première de la synthèse de la morphine. En effet, avant sa transformation finale, cette matière première est transformée en concentré de paille de pavot puis en morphine anhydre. En ce qui concerne les pays qui assurent la production de morphine anhydre, il n'est pas surprenant de retrouver les mêmes pays qui produisent la paille de pavot (M). Ainsi en 2011, la Turquie en a produit 102,2 tonnes, soit 26% du total mondial de 394 tonnes, suivie par l'Australie (94,3 tonnes, soit 24% du total), la France (79,6 tonnes, soit 20% du total) et l'Espagne (76,8 tonnes, soit 19% du total).

Cette morphine anhydre est largement exportée par ces pays producteurs et deux pays en importent d'importantes quantités. Il s'agit du Royaume-Uni et des Etats-Unis qui à eux deux absorbent plus de 73% de la production mondiale. Cela s'explique par le fait que la morphine anhydre rentre dans la fabrication de plusieurs principes actifs par l'industrie pharmaceutique.

Les autres grands pays importateurs étaient, dans l'ordre décroissant, la Norvège, l'Afrique du Sud, la Slovaquie et même la France alors que celle-ci en produit déjà une importante quantité sur son territoire.

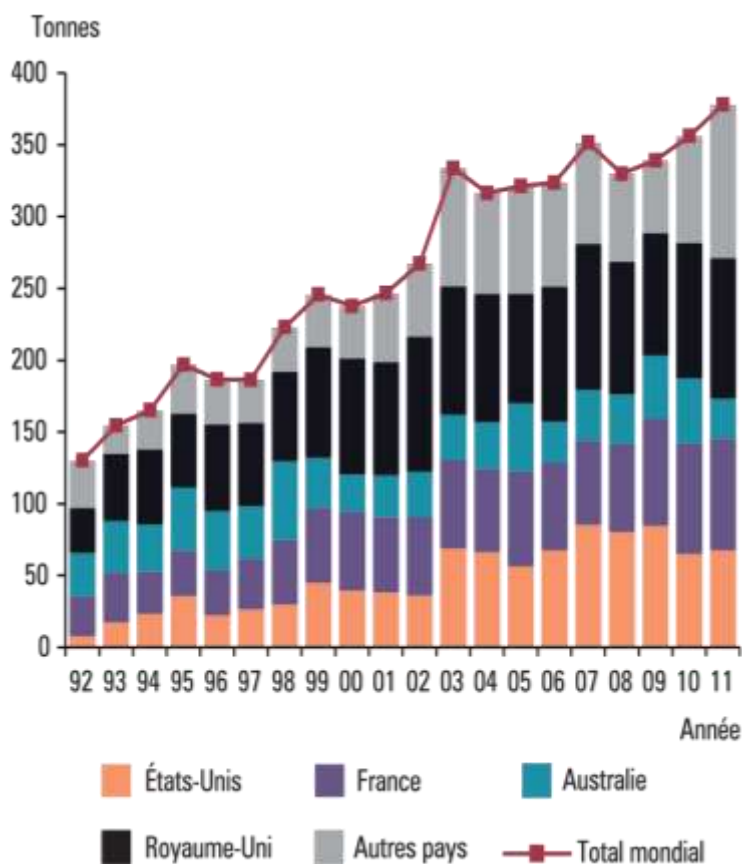


Figure 38 : Quantité de morphine anhydre utilisée pour la fabrication d'opiacés de 1992 à 2011 (Référence W)

Le stade ultime de la synthèse est la production de sels de morphine. En 2011, on a atteint le niveau record de production de 440,3 tonnes de sels de morphine. Cependant, 90% de la morphine produite est transformée en d'autres dérivés dont une majeure partie en codéine, seule les 10% qui restent vont être utilisés en tant que morphine à usage médical. Du fait de leur importation massive en intermédiaire, le Royaume Uni et les Etats-Unis sont de ce fait les plus gros producteurs de morphine.

En 2011, le Royaume-Uni a été le premier fabricant de morphine (107,3 tonnes, soit 24% de la production mondiale), suivi par les États-Unis (87,8 tonnes, soit 20%), la France (81,1 tonnes, soit 18%), l'Australie (33,4 tonnes, soit 8%) et la République islamique d'Iran (20 tonnes, soit 5%). Ces cinq pays ont représenté ensemble 74% de la production mondiale.

3. Production de morphine [68] ; [69] ; [70]

Il existe deux méthodes de fabrication de la morphine, l'une utilise pour matière première l'opium, l'autre se fait à partir de la paille de pavot.

a) Extraction de la morphine à partir de l'opium

Cette méthode est sensiblement la même que celle vue dans la synthèse de l'héroïne (voir la partie I.1)d)). Cependant, les techniques industrielles utilisent de plus grands volumes et des solvants différents que ceux utilisés par les laboratoires clandestins.

La morphine est extraite de l'opium par percolation et/ou chauffage d'une solution basique alcoolique, de préférence du méthanol, à pH 9. Le pH est ajusté par une base minérale. Le méthanol permet de solubiliser tous les alcaloïdes. La base augmente le rendement de l'extraction des alcaloïdes et limite la solubilisation des impuretés.

Une fois que l'extraction est terminée, la solution est filtrée pour éliminer les particules non dissoutes qui peuvent être réutilisées à l'étape précédente.

L'alcool est ensuite séparé des alcaloïdes par évaporation sous vide, il peut être réutilisé pour une nouvelle extraction. Des adjuvants de filtration peuvent être ajoutés avant la distillation pour éviter que l'alcool ne bouillonne.

Le résidu qui contient les alcaloïdes est mélangé avec une solution aqueuse de pH>11. Cela transforme la **morphine basique** en sa forme anionique c'est-à-dire la forme **morphinate** qui est soluble dans des solutions aqueuses basiques de pH>11. Les autres alcaloïdes sont relativement insolubles et précipitent.

Après avoir éliminé tous les précipités par filtration, les alcaloïdes restants sont séparés de la morphine par un solvant non miscible avec l'eau comme le toluène. Les précipités peuvent être lavés avec la solution aqueuse basique pour s'assurer de récupérer toute la morphine. Environ 8% de morphine passe dans ce solvant. Il est possible de l'extraire avec une solution basique.

L'eau et le solvant peuvent entraîner la formation d'une émulsion, on ajoute un sel avant l'extraction et on filtre de nouveau pour éliminer le sel non dissous.

Enfin, la morphine est précipitée par réduction du pH du filtrat jusqu'à 8,5 – 9,5 (la meilleure valeur étant 9,1) avec un acide minéral ou organique,

préférentiellement de l'acide acétique à 50%. La morphine est finalement récupérée par filtration ou décantation, puis lavée avec de l'eau avant d'être séchée.

Le rendement et la pureté de la morphine ainsi obtenue sont économiquement satisfaisants. Elle peut ensuite être purifiée ou directement utilisée dans un autre procédé pour par exemple la convertir en codéine.

Le schéma suivant décrit cette extraction :

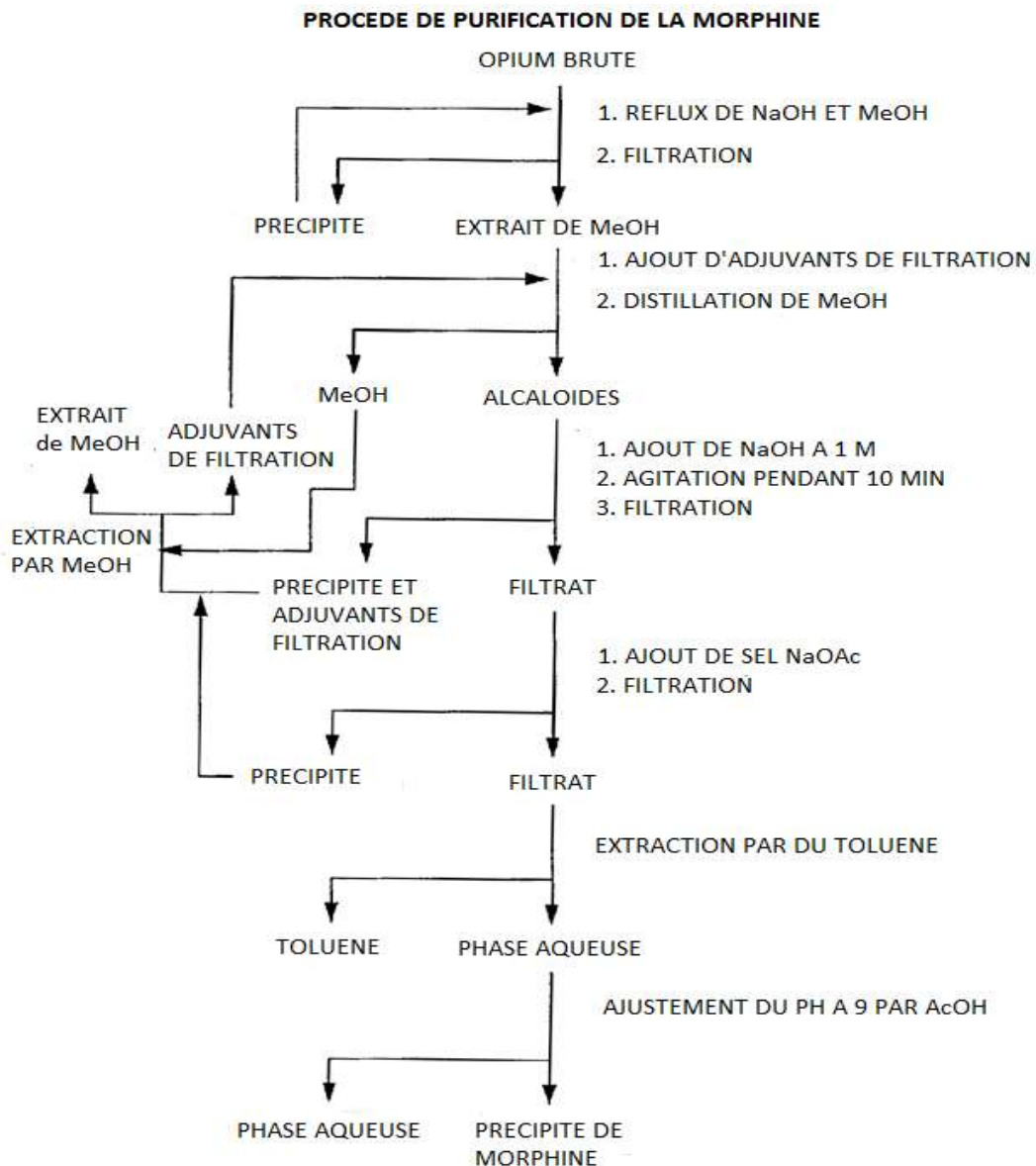


Figure 39 : procédé d'extraction de la morphine à partir de l'opium (Référence X)

Ce mode d'extraction se pratique en Inde notamment mais également, et cela est logique, dans tous les pays importateurs d'opium Indien et en particulier aux Etats-Unis.

b) Extraction de la morphine à partir de la paille de pavot

Ce mode de production a été inventé par un hongrois János Kabay en 1925. Il a conçu un procédé, qui porte son nom, et développé une usine, Alkaloida, dans son pays où il assurait une certaine production de morphine. Le procédé Kabay est le suivant :

Les capsules de pavot (avec les tiges de 10 cm de longueur maximale) sont séchées puis traitées avec un liquide d'extraction qui est constitué d'une solution de bisulfite de sodium dans l'eau. L'extrait aqueux résultant est concentré sous vide jusqu'à ce qu'elle atteigne la consistance d'un sirop un peu pâteux. On neutralise l'acidité par l'hydrate de chaux, ce qui va donner des sels insolubles. La substance pâteuse ainsi obtenue, qui présente une teneur en morphine de 1% à 1,2%, est ensuite traitée avec de l'alcool ou un autre solvant organique, ce qui précipite les gommages, mucilages et autres sucres de la plante. La solution est ensuite distillée, ce qui donne un extrait ayant une teneur en morphine de 2% à 4%. On y ajoute de la soude pour maintenir la morphine en solution, puis après filtration, on acidifie le filtrat.

A partir de ce mélange d'alcaloïdes, de la base de morphine peut être précipitée en traitant le mélange avec du sulfate d'ammonium en présence de benzène. En effet la morphine est très peu soluble dans le benzène. Le produit aura une teneur en morphine de plus de 50%, et, par précipitation ou par cristallisation répétée, il est possible d'obtenir un meilleur rendement.

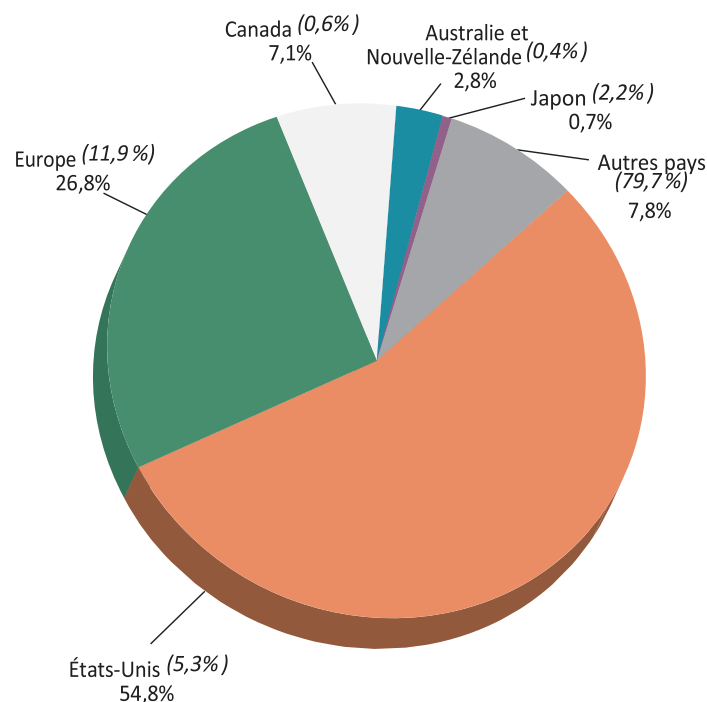
Le procédé présente l'inconvénient d'un rendement très faible, car avec ce procédé, seule une partie de la morphine dans la plante est extraite. On a amélioré ce système au fil du siècle, en changeant les solvants organiques, en utilisant des résines échangeuses d'ions... mais cette extraction de morphine à base de paille de pavot est le système le plus répandu actuellement dans le monde (et notamment en France) pour obtenir de la morphine. En effet, elle a le gros avantage de ne pas passer par un intermédiaire de synthèse qui est l'opium comme dans la méthode précédente. De plus, de nos jours les rendements sont bien supérieurs à ceux produits par l'industriel hongrois. Et

enfin, c'est un procédé qui fonctionne en continu permettant ainsi de fournir d'importantes quantités.

4. Consommation mondiale de morphine [66] ; [71]

La consommation de morphine, au niveau mondial, a plus que quadruplé entre 1992 et 2011, passant de 10 tonnes à plus de 42 tonnes. Cependant il existe de nombreuses variations de volumes utilisés entre les pays, du fait de leur réglementation ou de l'utilisation dans la prise en charge de la douleur entre autres.

En 2011, ce sont les Etats-Unis qui ont consommé le plus de morphine. Avec plus de 23,1 tonnes, ce pays a absorbé plus de la moitié de la production mondiale (55%). Ensuite, on retrouve le Canada et le Royaume-Uni (chacun 3 tonnes, soit 7% du total), la France (2 tonnes, soit 5%), l'Autriche et l'Allemagne (chacun 1,9 tonne, soit 4%) et l'Australie et la Chine (chacun 1 tonne, soit 2%).



**Figure 40 : Répartition de la consommation de morphine en 2011
(Référence W)**

Cependant, si on étudie le détail de cette consommation, un paramètre est important : c'est le nombre de doses quotidiennes consommées par million d'habitants et par jour. On se rend compte alors que ce ne sont plus les Etats-Unis qui occupent alors la tête du classement mais l'Autriche.

L'explication de la forte consommation de morphine par ce pays est très simple. En effet, la morphine y est utilisée pour le traitement de la douleur mais également pour le traitement de substitution de la dépendance aux opioïdes. L'Autriche commercialise deux spécialités, la première à base de sulfate de morphine Substitol©, et la deuxième le Compensan© à base de chlorhydrate de morphine pour cette indication. Elles existent sous deux posologies l'une à 120 mg et l'autre à 200 mg, contenant chacune un sel de morphine à libération prolongée.

En France les 2 tonnes de morphine consommées se répartissent sur différentes spécialités.

5. Spécialités à base de morphine commercialisées en France [7]

En France, il y a 46 spécialités contenant de la morphine qui sont commercialisées. On la retrouve toujours sous forme de sels. Il existe deux sels de morphine dans ces spécialités, le sulfate de morphine et le chlorhydrate de morphine trihydraté. La différence entre ces spécialités outre leurs posologies, c'est la forme galénique. En effet, la morphine peut se présenter sous forme injectable, sous forme de sirop et sous forme de gélules/comprimé. En ce qui concerne les formes gélules/comprimé, il y a là aussi une distinction à faire entre les formes à libération immédiate et les formes à libération prolongée.

a) Morphine sous forme de solution injectable

Seul le laboratoire Lavoisier commercialise la morphine en solution injectable sous sa forme sulfate. Il la commercialise sous deux posologies, l'une à 1mg/ml dans des ampoules de 1ml et l'autre à 50 mg/ml dans des ampoules de 10 ml. Le laboratoire Lavoisier commercialise aussi de la morphine sous sa forme chlorhydrate dans des ampoules contenant 10 mg/ml de morphine sous

forme d'ampoule de 1 ou 5 ml. Il commercialise également des ampoules de 5 ml contenant 20 mg/ml de morphine.

Le laboratoire Renaudin commercialise la morphine en ampoule de 20 mg/ml sous forme d'ampoules de 1 ou 5 ml, et en ampoule de 10 ml contenant 40 mg/ml. On trouve également des ampoules de 1 et 5 ml de 10 mg/ml de chlorhydrate de morphine, des ampoules de 1 et 10 ml à la posologie de 1 mg/ml et des flacons de 50 ml à la même posologie. Il commercialise également des poches de perfusion de 100ml contenant soit la posologie de 1 mg/ml, 10 mg/ml soit la posologie de 20 mg/ml.

Le laboratoire Aguetant commercialise 6 types d'ampoules contenant du chlorhydrate de morphine. On trouve des ampoules de 5ml à la posologie de 0,1 mg/ml, des ampoules de 10 ml, de 1 ml et de 5 ml contenant 10mg/ ml de morphine, des ampoules de 1 ml contenant 20 mg/ml et des ampoules de 10 ml avec 40 mg/ml.

Le laboratoire Cooper ne commercialise qu'une seule posologie à 10 mg/ml sous forme d'ampoules de 1, 2, 5 ou 10 ml.

Certaines de ces formes injectables ne peuvent pas se retrouver en officine et sont donc réservées à une utilisation hospitalière. C'est le cas de toutes les présentations à base de morphine du laboratoire Cooper et de toutes celles du laboratoire Renaudin à l'exception des poches de perfusion 100 ml aux posologies de 10 mg/ml et de 20 mg/ml.

b) Morphine sous forme de sirop

Il n'y a qu'un seul laboratoire, NORGINE PHARMA, qui commercialise la morphine sous cette forme galénique. La spécialité qu'il produit porte le nom d'Oramorph®.

La morphine y est présente sous la forme de sulfate. Il s'agit d'une solution buvable conditionné en récipient unidose. On trouve différentes posologies : 10 mg/5ml, 30 mg/5ml et 100 mg/5ml. Ces trois posologies se retrouvent dans des unidoses de 5 ml. Il existe une dernière forme de cette spécialité qui est une solution buvable de 20 ml à la posologie de 20 mg/ml.

c) Morphine sous forme de gélule ou comprimé à libération immédiate

On trouve dans cette catégorie l'ACTISKENAN® disponible sous les posologies de 5mg, 10 mg, 20 mg et 30 mg. Il s'agit de gélules qui contiennent des microgranules de sulfate de morphine. Chacune de boites contient 14 gélules à libération immédiate.



(Figure 41)



(Figure 42)



(Figure 43)



(Figure 44)

Figure 41 à 44 : boîtes d'Actiskenan® (Référence

Il existe une autre spécialité qui est le SEVEDROL® qui contient du sulfate de morphine à libération immédiate. Les posologies sont de 10 mg ou 20 mg et

à la différence de l'ACTISKENAN®, cette spécialité se présente sous forme de comprimés pelliculés. Là aussi, les comprimés sont conditionnés sous plaquettes de 14 comprimés.

d) Morphine sous forme de libération prolongée

Deux laboratoires se partagent la commercialisation de la morphine sous cette forme, il s'agit de MUNDIPHARMA et d'UPSA.

Le premier produit la morphine sous le nom de MOSCONTIN LP® avec 5 posologies possibles pour cette spécialité : 10mg, 30mg, 60mg, 100 et 200mg.

Le second laboratoire produit une autre spécialité nommée SKENAN LP® qui est disponible sous les mêmes posologies que la spécialité précédente. En fait, la différence entre les deux spécialités c'est la forme galénique. Le MOSCONTIN® se présente sous forme de comprimés enrobés à libération prolongée, le SKENAN LP® est sous forme de gélules contenant des microgranules à libération prolongée. Les deux spécialités sont présentées sous forme de boîtes contenant 14 unités.



(Figure 45)



(Figure 46)



(Figure 47)

Figure 45 à 47 : Boîtes de SKENAN L.P. ® (Référence Z)

Que ce soit pour les formes à libération immédiate ou prolongée, toutes les formes orales contenant de la morphine présentent un code couleur différent

d'une posologie à l'autre comme on peut le voir sur les deux figures précédentes. Cela permet en plus de la posologie inscrite de clairement les différencier. De plus les gélules ou comprimés ont également un code couleur (le même que celui de la boîte) et la posologie inscrite dessus. Tous ces détails permettent de limiter au maximum les erreurs de posologies par le patient.

6. Pharmacologie de la morphine [7] ; [72] ; [73] ; [74]

Les spécialités à base de morphine n'ont qu'une seule indication en France, le traitement de la douleur. Cet antalgique de palier 3 est en effet indiqué « dans les douleurs persistantes, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, qu'elles soient néoplasiques ou non ». C'est la seule AMM attribuée à la morphine.

a) Mécanisme d'action dans la douleur

La définition de la douleur est « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en des termes évoquant une telle lésion ». La perception de la douleur, ou nociception comprend trois étapes correspondant au cheminement des voies nerveuses nociceptives :

- 1) La première étape de la nociception est l'élaboration en périphérie d'un potentiel d'action au niveau des récepteurs de la douleur, les nocicepteurs. Ce sont des récepteurs sensoriels qui correspondent aux extrémités des fibres nerveuses sensibles de la peau et des organes internes. Leurs corps cellulaires sont situés dans les ganglions rachidiens à la racine dorsale des nerfs rachidiens. Il existe différents types de fibres, les fibres C sont fines, non myélinisées et donc à transmission lentes, responsables de douleur diffuses de type brûlure. Les fibres A δ sont également fines, faiblement myélinisées, à vitesse moyenne et responsables des douleurs vives et localisées de type piqûre. On trouve sur les extrémités périphériques de ces deux types de fibres des canaux TRPV1. Une fois stimulés, le potentiel d'action est généré par l'ouverture de ces canaux TRPV1, ce qui permet alors la transmission de l'information nociceptive vers la moelle épinière. On trouve également des récepteurs

μ à proximité de ces canaux. Leur stimulation, à l'inverse des précédents, diminue le signal algogène en empêchant la phosphorylation des canaux TRPV1. En agissant sur ces récepteurs μ , la morphine exerce une **antalgie périphérique**. Il existe d'autres fibres, $A\alpha$ et $A\beta$, qui elles sont myélinisées et répondent aux stimulations mécaniques modérées comme le toucher.

- 2) La deuxième étape de la nociception est le relais du signal algogène dans la corne dorsale de la moelle épinière. Ce relais fait intervenir des interneurones, qui dans le cas des fibres $A\alpha/\beta$, libèrent des enképhalines. Celles-ci vont agir sur les neurones intégrateurs, dont le rôle est de se projeter vers le cerveau. Les neurones intégrateurs sont pourvus de récepteurs μ qui une fois activés, notamment par la morphine, diminuent le signal nociceptif. On trouve à ce niveau une autre propriété de la morphine après l'antalgie périphérique, qui est **l'antalgie spinale**. A l'inverse, pour les autres fibres C et $A\delta$, l'interneurone stimule les neurones intégrateurs qui continue alors la transmission du signal nociceptif vers le cerveau.
- 3) Enfin la troisième étape de la nociception va être la transmission du signal algogène de la moelle épinière vers les différentes structures du cerveau, essentiellement le noyau ventrocaudé du thalamus et le cortex. Après modulation du signal, celui-ci parcourt alors les voies descendantes dont la substance grise péri-aqueducule et la moelle épinière. Dans chacune de ces structures du cerveau on retrouve des récepteurs μ qui vont être responsables de **l'antalgie supra-spinale** de la morphine. En effet dans ces sites, les opioïdes vont inhiber directement les neurones mais aussi stimuler d'autres neurones qui vont envoyer des prolongements médullaires inhibiteurs des neurones nociceptifs. De plus, la voie descendante aboutit à la libération de sérotonine qui stimule les interneurones sécréteurs d'endorphines vues précédemment. L'apport d'opioïdes exogènes comme la morphine, stimule la libération d'opioïdes endogènes, ce qui augmente les effets antalgiques des opioïdes exogènes.

La répartition des récepteurs μ dans toutes les étapes de la voie nociceptive permet donc de comprendre les propriétés antalgiques périphériques, spinales et supra-spinales de la morphine.

De plus, la morphine va agir sur les deux composantes de la douleur, l'une sensitive l'autre émotionnelle, et en particulier la composante émotionnelle.

Enfin, il faut préciser que l'action analgésique de la morphine est dose-dépendante.

b) Pharmacocinétique

➤ *Résorption*

La morphine, comme la plupart des antalgiques opioïdes, est bien résorbée lors d'une administration par voie sous cutanée, intramusculaire et par voie orale. Cependant, elle subit un fort effet de premier passage hépatique, ce qui explique par exemple que les posologies par voie orale doivent être bien plus importantes que pour la voie parentérale afin d'obtenir la même analgie. Cet effet de premier passage hépatique est dû aux groupements hydroxyles libres présents dans la morphine. Ainsi la biodisponibilité par voie orale par rapport à la biodisponibilité par voie sous cutanée est de 50%, et de 30% par rapport à la voie parentérale.

➤ *Distribution*

Après résorption, la morphine est liée aux protéines plasmatiques à raison de 30%. Elle se localise ensuite dans des tissus fortement vascularisés à de fortes concentrations. Ainsi, elle se concentre principalement dans le cerveau, les poumons, le foie, la rate et les reins. Il faut noter également que la morphine traverse le placenta.

➤ *Métabolisation*

La morphine est métabolisée de façon importante en dérivés glucuronoconjugués qui subissent un cycle entéro-hépatique. On trouve essentiellement deux composés issus de cette réaction qui se produit sur les groupements hydroxyles. Le premier métabolite est la morphine-3-glycuroconjugué (M3G), qui a des propriétés neuro-excitatrices. Le deuxième métabolite est la morphine-6-glycuroconjugué qui est un métabolite environ 50 fois plus actif que la substance-mère. La morphine est également déméthylée, ce qui conduit à un autre métabolite actif, la normorphine.

➤ *Élimination*

L'élimination des dérivés glucuronoconjugués se fait essentiellement par voie urinaire, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. L'élimination fécale est faible (< 10 %).

7. Posologies dans l'analgésie [75]

Avant de voir la mise en place d'un traitement par la morphine, il faut préciser la différence qu'il existe entre les formes à libération immédiate et les formes à libération prolongée.

Les formes à libération immédiate agissent en 30 minutes, ont un effet maximal obtenu en 45-60 minutes et durent environ 4 heures.

Les formes à libération prolongée ont un délai d'action de 2 heures et une durée de 12 heures. Cela permet une administration orale biquotidienne.

a) Titration de la morphine par voie orale chez les sujets naïfs de morphiniques.

Dans un premier temps, on met en place une dose initiale de charge avec de la morphine L.I. Pour un sujet adulte, cette dose est de 0,3mg/kg et pour l'enfant de 0,1 à 0,2mg/kg. Pour les patients cancéreux, il est possible de démarrer d'emblée par une forme L.P. à la posologie de 10 à 30mg toutes les 12 heures.

Puis, après une heure, on évalue le traitement. Si celui-ci est efficace, on renouvelle la dose initiale toutes les 4 heures (6 heures si la personne est fragile comme les personnes de plus de 70 ans/ insuffisance viscérale/mauvais état général ou hypoprotidémie). Si cela n'est pas efficace, on administre 1/6 de la dose de la journée toutes les heures jusqu'à efficacité sans dépasser 4 prises successives en 4 heures. La somme de la dose initiale et des interdoses sur les 4 premières heures ayant entraîné une efficacité sera répétée toutes les 4 heures.

A la fin de la période de titration, la dose totale de morphine reçue sur 24h sera convertie en dose de morphine à libération prolongée quotidienne donnée toutes les 12h ou 24h. Des interdoses de morphine à libération immédiate seront toujours possibles à titre de bolus et selon la règle de 1/6 à 1/10 de la dose quotidienne, et accessible toutes les 4 h.

b) Titration de la morphine par voie intraveineuse chez les sujets naïfs de morphiniques.

La dose de charge en intraveineux est de 0,1mg/kg chez l'adulte et de 0,05 à 0,1mg/kg chez l'enfant. La morphine concentrée à 1mg/ml est injectée lentement, 1 à 5 minutes sont nécessaires pour l'administration de la dose charge. Si cette dose n'est pas efficace, on peut administrer 2 à 3 mg toutes les 5 minutes pour l'adulte et 0,1mg/kg toutes les 15 minutes pour l'enfant.

Il n'y a pas de doses maximales pour la morphine, tant que les effets indésirables sont contrôlés.

Ensuite l'entretien peut se faire selon deux possibilités. Soit on fait des réinjections toutes les 4 heures correspondant à la somme de la dose charge et des titrations supplémentaires. Chez la personne âgée, l'insuffisant rénal ou hépatique, la dose des réinjections est réduite de 50% par rapport à la dose initiale et injectée toutes les 6 heures. Une formule simple permet d'avoir la posologie de 24 heures en fonction de l'âge :

$$\text{Dose des 24 h} = 100 - \text{âge}$$

Soit les réinjections sont faites par le patient, par PCA (patient Controlled Analgesia). Cette technique permet l'administration intraveineuse de morphine par petits bolus déclenchés par le patient lui-même en fonction de l'intensité de sa douleur. Grâce à cette technique, on individualise la posologie et on ajuste rapidement la quantité de morphine délivrée en fonction de la douleur du patient.

Quel que soit la titration, il existe des équivalences de dose entre les différentes voies d'administration de la morphine. Ainsi, le médecin peut passer d'une voie à une autre grâce à ces équivalences :

Tableau 3 : équivalence des doses selon la voie d'administration (Référence A1)

Voie orale	SC	IV	péridurale	intrathécale
1 mg	1/2 à 1/3 mg	1/2 à 1/3 mg	1/10 à 1/20 mg	1/50 à 1/200 mg

8. Effets indésirables [72] ; [76] ; [77]

Les récepteurs opioïdes étant présents dans beaucoup d'organes, on observe différents effets indésirables suite à une administration de morphine. La morphine et l'héroïne agissant toutes deux sur les mêmes récepteurs, il n'est donc pas surprenant de retrouver des effets semblables entre ces deux molécules.

Au niveau du système nerveux central, l'administration de morphine va induire :

- ✓ **Somnolence et sédation** avec peu ou pas d'amnésie. Elle bouleverse les rythmes normaux de sommeil. Ces effets sont fréquents en début de traitement et vont régresser en quelques jours. Ces effets sont favorisés par le terrain et notamment l'âge, ainsi que la prise de psychotropes déprimeurs centraux.
- ✓ **Une dépression respiratoire** peut apparaître due à l'action dépressive des opioïdes sur les centres respiratoires du tronc cérébral. Elle est cependant rare si la titration a été correctement effectuée. Une surveillance accrue doit être effectuée chez l'insuffisant rénal et l'insuffisant pulmonaire.
- ✓ **Un myosis** va apparaître comme pour toute administration d'opioïde, par action sur les voies parasympathique.
- ✓ **Des nausées et vomissement** par une action sur la zone gâchette chémoréceptrice du tronc cérébral (*trigger-zone*), une action sur le tractus gastro-intestinal et une augmentation de la sensibilité de l'appareil vestibulaire de l'oreille. Ce sont des effets indésirables fréquents, d'où la co-administration d'antiémétiques lors de la mise en place du traitement.
- ✓ Des troubles psychiques tels qu'une **confusion mentale, excitation, hallucinations, vertiges et cauchemars**. Ces phénomènes sont observés lors de la mise en place du traitement ou lors de l'augmentation des posologies. Ils sont plus fréquents chez les personnes âgées et chez les épileptiques. Ils régressent habituellement en quelques jours.
- ✓ **Une dépendance psychique et physique avec accoutumance** peut apparaître après une à deux semaine de traitement. On observe un

syndrome de sevrage à l'arrêt brutal de ce médicament : bâillements, anxiété, irritabilité, insomnie, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, anorexie, crampes abdominales, diarrhées, myalgies, arthralgies. Le mécanisme d'action est le même que celui vu pour l'héroïne. Ces troubles vont s'estomper au bout de 4 à 5 jours après l'arrêt du traitement.

Au niveau périphérique, les effets indésirables de la morphine vont être :

- ✓ **Une constipation**, qui est fréquente et surtout qui va persister. Elle est due à une action à la fois centrale et périphérique avec des conséquences sur tout le système digestif. En effet, la morphine a une action sur l'estomac en diminuant sa motilité ainsi que sa sécrétion d'acide chlorhydrique. On a donc un retard de la vidange gastrique. Le tonus de l'intestin grêle est augmenté, accompagné de spasmes. Le tonus du colon est également augmenté, et tout comme dans l'intestin grêle, le péristaltisme est diminué. Cela retarde le passage du bol fécal et augmente la résorption d'eau, conduisant ainsi à cette constipation. Un traitement préventif doit être mis en place avec de conseils hygiéno-diététiques et médicamenteux avec des laxatifs.
- ✓ **Une bradycardie ainsi qu'une hypotension** peuvent survenir. Plusieurs mécanismes dont la libération d'histamines et la dépression centrale des mécanismes de régulation vaso-cardiaque, vont provoquer une dilatation périphérique veineuse et artérielle. De plus, on observe une modification de la circulation cérébrale avec une dilatation vasculaire cérébrale qui a pour conséquence une augmentation de la pression intracrânienne.
- ✓ **Une rétention urinaire** due à l'action de la morphine sur la fonction rénale. Celle-ci diminue la pression artérielle et le débit de filtration glomérulaire. De plus, le tonus vésical ainsi que le tonus du sphincter urétral vont être augmentés. Ces mécanismes aboutissent à la rétention urinaire qui sera plus fréquente chez les sujets âgés, pour lesquels un sondage urinaire devra être mis en place.
- ✓ Une augmentation de la pression biliaire car les opioïdes contractent le muscle lisse des voies biliaires. Le sphincter d'Oddi peut se contracter ce

qui entraîne un reflux des sécrétions biliaires et pancréatiques avec augmentation des taux d'amylase et de lipase plasmatique.

- ✓ **Un prurit** peut apparaître. Il est dû aux effets des opioïdes sur le système nerveux central, mais aussi à la libération périphérique d'histamines. Cet effet indésirable est plus fréquent lors d'injection péri-durale et surtout lors d'injection intrathécale. Les zones particulièrement touchées sont le visage et en particulier le nez.
- ✓ Des sueurs nocturnes et profuses peuvent apparaître. Elles sont rares mais particulièrement gênantes pour le patient.
- ✓ Une sécheresse buccale peut être observée lors du traitement.

Les effets indésirables vont donc dépendre de l'âge du patient, puisque beaucoup d'entre eux sont plus fréquents chez la personne âgée. De plus, ils vont dépendre de la voie d'administration. En effet, une administration directe péri-médullaire permet une analgésie locale en réduisant les effets indésirables dus à une action cérébrale (dépression respiratoire, nausées et vomissements, sédation). On limite ainsi les effets secondaires provoqués par une administration générale.

En cas de surdosage, les symptômes sont sensiblement identiques à ceux d'une overdose à l'héroïne avec : la triade **somnolence/dépression respiratoire/myosis extrême**, accompagnée d'hypotension, hypothermie et coma profond. Le traitement est également basé sur l'administration de NARCAN® et d'une réanimation cardio-respiratoire.

9. Précautions d'emploi et contre-indication [77]

La morphine doit être utilisée avec précaution dans les cas suivants :

Hypovolémie : en cas d'hypovolémie, la morphine peut induire un collapsus. L'hypovolémie sera donc corrigée avant l'administration de morphine.

Insuffisant rénal : l'élimination rénale de la morphine, sous la forme d'un métabolite actif, impose de débiter le traitement à posologie réduite, en adaptant par la suite, comme chez tout patient, les doses ou la fréquence d'administration à l'état clinique.

Insuffisant respiratoire : La fréquence respiratoire sera surveillée attentivement. La somnolence constitue un signe d'appel d'une décompensation. Il est important de diminuer les doses de morphine lorsque d'autres traitements antalgiques d'action centrale sont prescrits simultanément, car cela favorise l'apparition brutale d'une insuffisance respiratoire.

Insuffisant hépatique : l'administration de morphine doit être prudente et accompagnée d'une surveillance clinique, puisqu'elle est métabolisée à ce niveau.

Sujet âgé : Leur sensibilité particulière aux effets antalgiques mais aussi aux effets indésirables centraux (confusion) ou d'ordre digestif, associée à une baisse physiologique de la fonction rénale, doit inciter à la prudence, en réduisant notamment la posologie initiale de moitié. Les coprescriptions, lorsqu'elles comportent des antidépresseurs tricycliques notamment, augmentent à fortiori la survenue d'effets indésirables comme la confusion ou la constipation. Une pathologie urétrorprostatique, fréquente dans cette population, expose au risque de rétention urinaire.

Nourrisson, surtout avant trois mois : les effets de la morphine sont plus intenses et prolongés par défaut de maturation de son métabolisme. Les doses initiales doivent être réduites. La surveillance se fera en unité de soins intensifs pour le traitement des douleurs aiguës. L'instauration d'un traitement chronique doit se faire sous surveillance hospitalière.

Constipation : il est impératif de rechercher et de prendre en charge une constipation ou un syndrome occlusif avant et pendant le traitement.

Hypertension intracrânienne : en cas d'augmentation de la pression intracrânienne, l'utilisation de la morphine au cours des douleurs chroniques devra être prudente.

Troubles mictionnels : il existe un risque de dysurie ou de rétention d'urine, principalement avec les voies intrathécale et périurale.

Sportifs : la morphine induit une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Elle est contre-indiquée dans les cas suivants :

-**Insuffisance respiratoire décompensée** (en l'absence de ventilation artificielle).

-**Insuffisance hépatocellulaire sévère** (avec encéphalopathie).

-En aigu : **traumatisme crânien** et **hypertension intracrânienne** en l'absence de ventilation contrôlée.

-**Épilepsie non contrôlée.**

En ce qui concerne les interactions médicamenteuses :

✓ Associations contre-indiquées :

Les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

✓ Association déconseillée :

L'alcool : il y a une majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la morphine.

✓ Associations à prendre en compte :

Les autres dérivés morphiniques (y compris antitussifs et traitements de substitution), **benzodiazépines**, **barbituriques** : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

Les **dépresseurs du système nerveux central**, tels que les autres dérivés morphiniques, les antidépresseurs sédatifs, les antihistaminiques sédatifs, les anxiolytiques et hypnotiques, les neuroleptiques, les antihypertenseurs

centraux, le thalidomide et le baclofène qui vont provoquer une majoration de la dépression centrale.

La Rifampicine : diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif. Il faut donc effectuer une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie de la morphine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

10. Place de la morphine dans la substitution

a) Principe [71] ; [78] ; [79]

Avant les années 1990, il n'existait pas de traitement ayant d'indication pour la substitution aux opiacés. Durant cette décennie, les deux médicaments ayant cette indication, le SUBUTEX® et la METHADONE®, vont faire leur apparition. L'augmentation du nombre d'overdose et surtout le nombre important des usagers de drogues par voie intraveineuse atteints du SIDA, ont conduit les pouvoirs publics français à mettre en place ces traitements de substitution. Avant l'apparition de ces traitements, quelques médecins généralistes, hospitaliers ainsi que des pharmaciens avaient mis en place à la fin des années 1980 des techniques de substitution. Ces techniques se basaient sur l'utilisation de spécialités à base de buprénorphine (TEMGESIC®), et/ou de sulfate de morphine tels que le MOSCONTIN® (commercialisé depuis 1986) et le SKENAN® (commercialisé plus tard en 1992). Ces deux spécialités étaient utilisées pour leur propriétés pharmacodynamiques, puisque ceux sont des agonistes des récepteurs opioïdes μ , et pharmacocinétiques car ce sont des formes à libération prolongée pouvant agir avec une longue durée d'action. Cette substitution se faisait alors que ces différents produits n'avaient aucune AMM pour cette indication, il n'y avait donc aucun cadre légal pour cette utilisation.

L'arrivée des deux MSO sur le marché au milieu des années 1990, va complètement modifier ces pratiques. Les pouvoirs publics ont cherché à répondre au double objectif d'une large accessibilité aux traitements de substitution et à une sécurité suffisante d'emploi. De plus, ils souhaitent aboutir à l'extinction de l'utilisation des sulfates de morphine. En effet, leur crainte

portait sur le mésusage mortel par overdose dont le risque pouvait être augmenté en raison de leur demi-vie plus courte que les deux autres MSO. Les milieux médicaux engagés dans la substitution constataient les bénéfices cliniques des sulfates de morphine, et s'opposaient à leur suppression. De plus, la bonne acceptabilité par les patients ainsi que le grand volume de prescription de ces sulfates de morphine posaient également problème. Ces différentes raisons vont alors conduire à la mise en place d'une dérogation permettant l'utilisation de ces sulfates de morphine comme traitement de substitution aux opiacés (TSO).

Cette dérogation est constituée d'une note d'information ou « circulaire GIRARD » émise par le Directeur Général de la Santé (DGS) en juin 1996, Jean François Girard (Annexe 1). Ce document est adressé aux Préfets de Région et de Département, aux DRASS (Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales) et aux DDASS (Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales). Ce document précise dans un premier temps que l'utilisation des sulfates de morphine en tant que traitement de substitution n'est toléré que jusqu'au 30 juin 1996, date à laquelle un relai par un MSO ayant l'indication doit prendre le relai. Puis dans un deuxième temps, elle stipule que les sulfates de morphine peuvent être utilisés en cas d'échec ou de contre-indication à la buprénorphine et à la méthadone. C'est une utilisation hors AMM dans le traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés. La note d'information précise toutefois les démarches pour pouvoir bénéficier de ce traitement. Le prescripteur doit alors adresser au médecin-conseil de la caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM), une demande de prise en charge au titre d'une affection de longue durée. Après accord de ce dernier, il doit mentionner sur la prescription « en concertation avec le médecin conseil ». Ce sont des stupéfiants analgésiques opioïdes qui suivent la « règle des 28 jours ». Ils sont prescrits sur une ordonnance sécurisée non renouvelable, par tout médecin, pour 7, 14, 28 jours et dispensés quotidiennement, pour 7, 14, ou 28 jours selon la précision écrite du médecin.

Mais cette note d'information des pouvoirs publics, rédigée dans l'urgence, est imprécise et ne donne pas de cadre légal clair. Les avis sur l'utilisation des sulfates de morphine en tant que TSO varient fortement chez les professionnels de santé. En effet, avec cette absence de cadre légal défini et les imprécisions de la note d'information, on observe des positions qui vont varier fortement d'une CPAM à une autre. Cela aboutit à des départements où le nombre de patients bénéficiant de ces traitements est important comme par

exemple les Bouches du Rhône, le Finistère, la Loire Atlantique, Paris et les Yvelines. A l'inverse, un deuxième ensemble de 41 départements est constitué d'un nombre de patients utilisant les sulfates de morphine, dans le cadre de la substitution de façon très faible voire nulle. Entre ces deux catégories se situent des départements avec 10 à 80 patients sous ce type de traitement.

Il faut ajouter qu'aucune évaluation n'a été effectuée sur les pratiques et la demande de mise en place de protocoles expérimentaux n'a pas été prise en considération.

b) Comparaison des sulfates de morphine aux MSO [71] ; [78] ; [79]

Comme cela est détaillé pour les deux MSO, pour être qualifié de traitement de substitution, il faut que les médicaments répondent à un ensemble de critères. Ils doivent comme eux :

- avoir les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le produit à substituer. La morphine est un agoniste des récepteurs μ , tout comme l'héroïne.
- 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 les symptômes de manque. Les formes à libération prolongée de sulfate de morphine ont une durée d'action de 12 heures seulement, elles ne répondent donc pas à cette propriété souhaitée.
- ils ne doivent pas générer (ou peu) d'euphorie, ni d'effet de renforcement pour le produit lui-même et les autres drogues. Malheureusement, on retrouve ces effets avec la morphine.
- 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. La grande majorité des patients sous morphine ne l'utilise pas par voie orale (voir la partie 4).

- ils doivent être compatibles avec une qualité de vie sociale satisfaisante. En ce qui concerne la morphine, cette propriété est validée.
- En outre, ils doivent avoir reçu une Autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication, ce qui n'est pas du tout le cas des sulfates de morphine.

Le tableau suivant présente les propriétés des molécules utilisées dans la substitution :

Tableau 4 : comparaison des critères de substitution (Référence A2)

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

(+) : satisfait aux critères et (-) ne satisfait pas aux critères

Depuis les années 2000, des avis d'experts contradictoires n'ont pas permis de clarifier leur place dans les TSO.

En 2001, le Rapport Montastruc en s'appuyant sur ce tableau, concluait que les sulfates de morphine ne répondaient pas aux caractéristiques d'un TSO puisqu'ils ont notamment une courte durée d'action. Les formes L.P. de sulfates de morphine ne durent en effet que 12h d'où la nécessité d'une administration

deux fois par jour. Ils sont facilement détournés de leur voie normale d'utilisation, et produisent un effet de renforcement positif qui conduit à renouveler leur consommation.

Paradoxalement, un rapport sur l'accès à la méthadone l'année suivante, recommandait de promouvoir des protocoles expérimentaux avec des sulfates de morphine ou d'héroïne par voie injectable.

Certains addictologues comme le docteur William Lowenstein, présente une approche différente des sulfates de morphine dans une étude en 2002. Il évalue les différentes molécules utilisées dans la substitution à l'héroïne, qu'elles présentent une AMM dans cette indication ou non. Il les compare en fonction de leur agonisme (relaxation opiacée, surdose...), de leur antagonisme (mal être et état de manque) et également de l'acceptabilité des patients envers ces molécules. Il en ressort que les sulfates de morphine présentent la meilleure acceptabilité par les patients mais également le risque de surdose le plus élevé par rapport aux autres traitements, comme le montre la figure suivante.

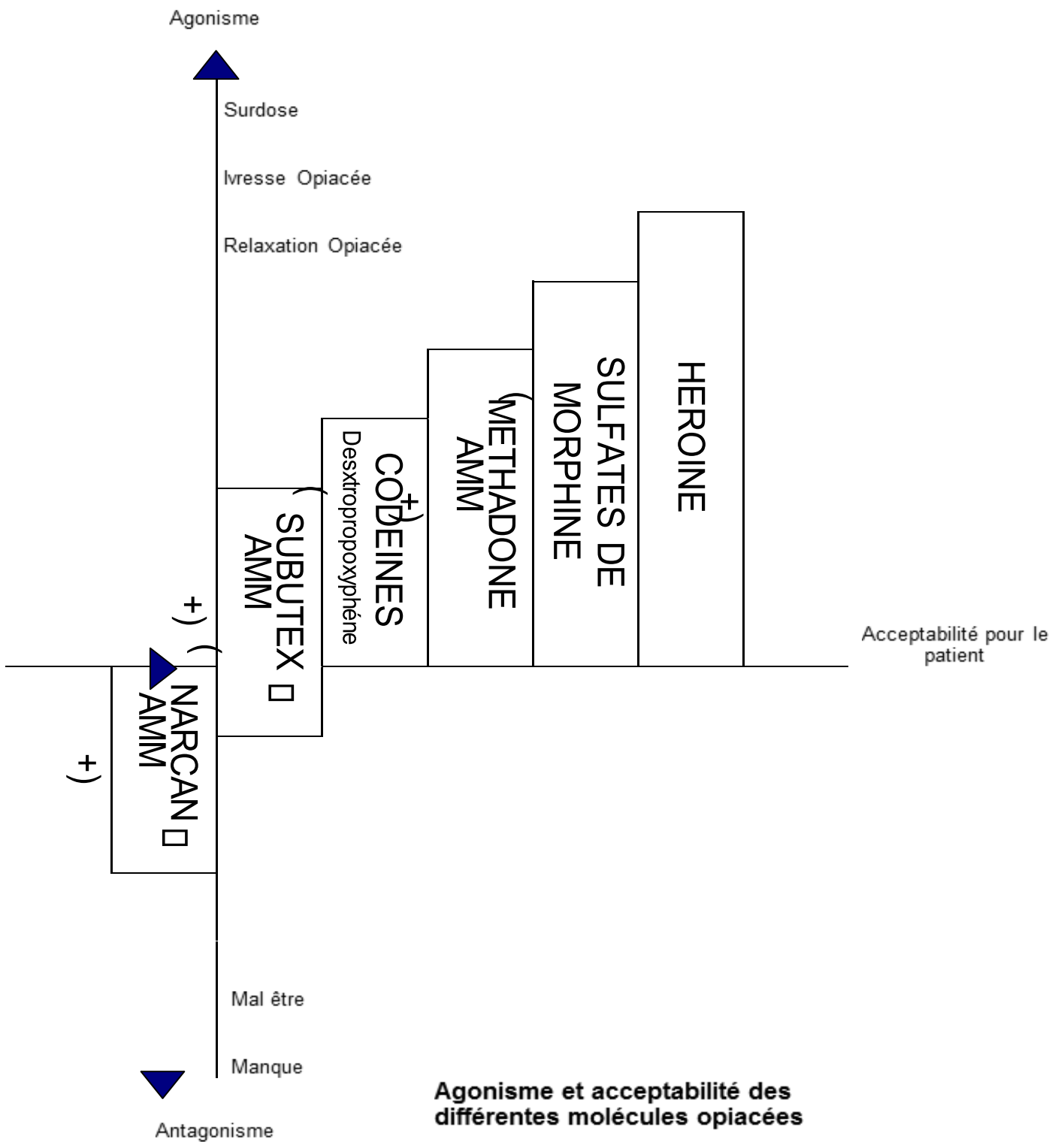


Figure 48: Comparaison de l'agonisme et de l'acceptabilité des opiacés selon William Lowenstein (2002) (Référence A3)

c) Mise en place de la substitution par la morphine [71] ; [80]

La substitution par les sulfates de morphine est basée sur les mêmes principes que pour les MSO : elle consiste à instaurer le traitement, puis à l'adapter individuellement en augmentant les doses de morphine jusqu'à ce que les symptômes de sevrage et le besoin d'héroïne disparaissent. Une fois l'état psychique et physique du patient stabilisé, le traitement doit être poursuivi en conservant la posologie adaptée, qui pourra être ajustée en fonction du tableau clinique. Si l'arrêt du traitement de substitution est prévu, la dose doit être réduite progressivement sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois, selon l'état du patient et l'apparition d'éventuels symptômes de sevrage. Les réductions de la dose ne doivent pas être supérieures à 10% de la dose journalière et ne doivent intervenir que lorsque les éventuels troubles apparus à la suite de la réduction précédente ont disparu.

La « circulaire GIRARD » ne précise en aucun cas la mise en place, les posologies d'entretien et de réduction des doses des sulfates de morphine dans la substitution. Il n'y a donc aucune recommandation en ce qui concerne les posologies à administrer en France. C'est un autre point faible de cette circulaire.

Cela n'est pas le cas en Suisse où la substitution par la morphine existe par le biais d'une spécialité appelée SEVRE-LONG®, dont le principe actif est le sulfate de morphine en libération prolongée. A la différence de la France, ce médicament possède une indication pour la douleur mais également pour les patients dépendants aux opioïdes. Dans ce pays, on peut instaurer le traitement substitutif par la morphine en première intention. La mise en place est alors la suivante :

Chez les patients dépendants aux opioïdes dont la tolérance aux opioïdes n'a pas été assurée dans le cadre d'un traitement de substitution précédent, il est généralement recommandé d'administrer une première dose substitutive de SEVRE-LONG® de 200 mg. Si le patient continue à présenter des symptômes de sevrage, une dose supplémentaire unique de 200 mg peut être administrée le même jour (en respectant un intervalle minimal de six heures afin de s'assurer que la concentration maximale est été atteinte après la première dose). La dose journalière doit être ensuite adaptée individuellement en augmentant quotidiennement la dose de 120 mg (en commençant par une dose fixe de 320 mg le deuxième jour), jusqu'à ce que l'apparition de symptômes de sevrage puisse être prévenue de manière fiable et que le besoin d'opioïdes puisse être

réprimé. En règle générale, la dose journalière adaptée est comprise entre 500 mg et 800 mg, d'importantes variations vers le haut ou vers le bas étant possibles en fonction du tableau clinique.

En plus de ce premier protocole, il en existe un deuxième. Il consiste à mettre en place un relai par ce sulfate de morphine à la place ou en cas d'échec ou d'intolérance à la buprénorphine ou à la méthadone. C'est exactement le cas défini par la « circulaire GIRARD ». La mise en place de ce relai est la suivante :

Le passage d'un traitement de substitution par la méthadone à un traitement par SEVRE-LONG® doit se faire du jour au lendemain, en respectant un rapport de 1:6-1:8 de la dernière dose de méthadone.

Lors du passage d'un traitement par la buprénorphine à SEVRE-LONG®, la posologie adéquate doit être déterminée en se basant sur les paramètres cliniques. Le changement de traitement peut avoir lieu du jour au lendemain.

En cas de besoin et de bonne tolérance du traitement, la dose doit être augmentée progressivement jusqu'à ce que la dose journalière optimale soit atteinte.

En cas d'interruption du traitement pendant une journée, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire. En revanche, en cas d'interruption des prises pendant une plus longue période, la dose suivante doit être réduite de manière proportionnelle, de manière à revenir à la dose initiale de 200 mg cinq jours après l'interruption. La dose doit ensuite être augmentée progressivement jusqu'à l'atteinte de la dose journalière optimale, comme lors de l'instauration du traitement sans traitement préalable.

Cet exemple n'est pas le seul en Europe puisque d'autres pays, comme l'Autriche, pratiquent le traitement des personnes dépendantes aux opioïdes par la morphine avec les spécialités SUBSTITOL® et COMPENSAN®. Les posologies initiales sont de 120 mg par jour en une prise puis la posologie d'entretien recommandée varie de 300 à 600 mg mais peut atteindre 800 mg, voire 1200 mg. Tous ces médicaments possèdent l'indication dans la substitution et donc les posologies de mise en place, ce qui n'est pas le cas en France où l'instauration, l'augmentation des posologies ainsi que leur diminution ne se basent que sur les paramètres cliniques et des équivalences entre les MSO et la morphine (voir le tableau de la partie II.4)

d) Etude de la population sous sulfates de morphine à visée substitutive [71] ; [79]

Il est très difficile de savoir combien de patients sont traités par les sulfates de morphine dans le cadre de la toxicomanie. En effet, le MOSCONTIN® et le SKENAN® ne sont indiqués que pour l'indication de la douleur. Il est donc compliqué d'avoir des statistiques de vente pour une indication qu'ils n'ont pas. De plus, la plupart des patients qui les utilisent dans le cadre de la dépendance aux opiacés ne sont pas remboursés par l'assurance maladie. Pour ces diverses raisons, il est très difficile d'obtenir le nombre de patients substitués par ces spécialités.

Cependant, à défaut d'avoir le nombre exact de ces patients, des estimations sont faites à partir des données de la Caisse nationale d'Assurance Maladie (CNAM). On étudie les cas où les patients sont traités par des posologies de sulfates de morphine dépassant 300 mg. Ainsi, en 2001, un rapport remis au ministre de la santé Bernard Kouchner estimait cette population à 2500 patients, soit environ 26 patients par département (avec des inégalités entre départements). En 2009, un rapport de l'ANSM n'en comptait plus que 1800.

Dans le rapport de 2001, sur les 2.800.000 boîtes de sulfates de morphine vendues, le SKENAN® était préféré 8 fois sur 10 au MOSCONTIN®. Et la proportion des prescriptions liées à la toxicomanie atteignait chez les patients de 20 à 39 ans respectivement 80% pour le SKENAN® 100 mg et 49% pour le SKENAN® 60 mg.

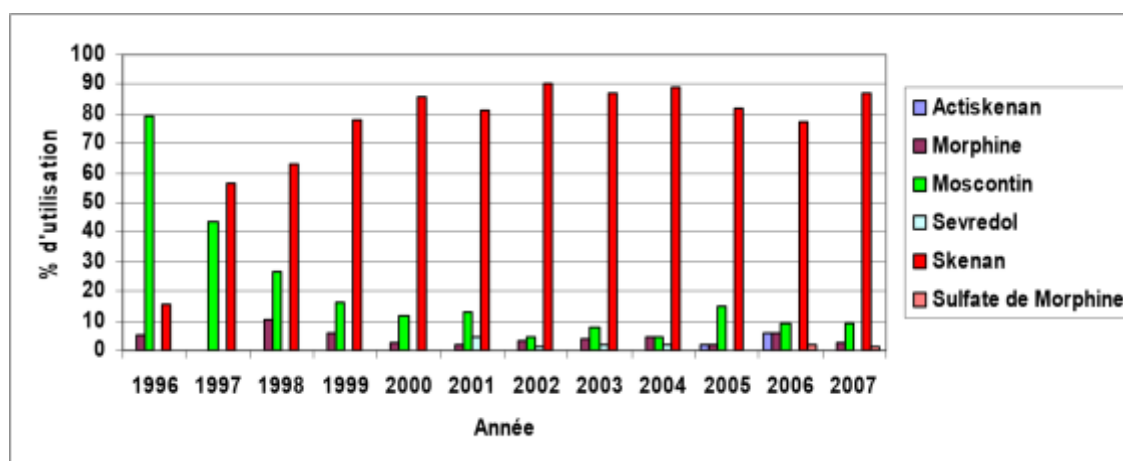


Figure 49 : Evolution évolution des notifications de morphiniques entre 1996 et 2007 (Référence A4)

Cette figure montre que le SKENAN® est devenu le sulfate de morphine le plus vendu au fil des années par rapport au MOSCONTIN® qui a prédominé dans les années 1990.

Dans le rapport de 2009, les centres d'addictovigilance ont recueilli 56 cas d'utilisation de sulfate de morphine à visée substitutive dont :

- 40 avec le SKENAN® avec une dose médiane de 600 mg/j. La dose journalière la plus élevée était de 2700 mg/j !
- 12 avec du MOSCONTIN® avec une dose médiane de 500 mg/j et là aussi une dose importante journalière maximale de 1200 mg/j.
- Et plus surprenant 2 cas avec des formes à libération immédiate (ACTISKENAN® et SEVREDOL®)

Ces deux rapports permettent de mettre en évidence :

- La difficulté à estimer le nombre de patients traités par la morphine à visée substitutive.
- La prédominance de la spécialité SKENAN® dans cette utilisation.
- Ainsi que les importantes posologies médianes et maximales journalières utilisées.

e) Evaluation de cette méthode de substitution [71] ; [80] ; [81]

➤ Avantages

La substitution par les sulfates de morphine est une alternative à la contre-indication ou l'échec des traitements à base de méthadone et de SUBUTEX®. Elle est donc un moyen supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique de l'addiction à l'héroïne.

Diverses études menées essentiellement dans les pays utilisant fortement ce moyen de substitution (essentiellement l'Autriche et la Suisse) présentent des avantages par rapport aux autres MSO. En Suisse, le SEVRE-LONG® a subi une

étude comparative avec la méthadone sur un ensemble de 276 patients. Il en est ressorti que sous morphine :

- la consommation concomitante d'autres opiacés été significativement inférieure par rapport aux patients sous méthadone.
- Le désir d'héroïne était également plus faible sous morphine
- la satisfaction du traitement par le SEVRE-LONG® était significativement plus élevée que sous méthadone.

En Autriche, une autre étude a évalué l'efficacité, la tolérance et l'acceptabilité de la morphine à libération prolongée chez des patients intolérants à la méthadone ou avec des symptômes de sevrage. Il s'agissait de patients déjà traités par méthadone et pour lesquels la morphine a été administrée en remplacement. L'efficacité a été jugée d'après la réduction des effets indésirables, la compulsion à consommer de l'héroïne et les symptômes du sevrage. De plus, les symptômes somatiques et psychiques ainsi qu'une évaluation de la qualité de vie des patients ont été surveillés. 28 patients intolérants à la méthadone et 28 patients avec des signes de sevrage malgré une posologie de méthadone supérieure à 90 mg/j ont été inclus. Après 4 semaines de traitement par morphine, il a été montré :

- une diminution significative des effets indésirables observés sous méthadone.
- une réduction des signes et symptômes de sevrage et de la compulsion à consommer de l'héroïne.
- une amélioration de la sensation de bien-être physique et psychologique.
- une bonne tolérance à la morphine.

➤ **Inconvénients**

L'un des principaux problèmes de cette méthode substitutive est réglementaire. En effet l'absence d'AMM et de cadre réglementaire précis ne permettent pas d'évaluer les pratiques. Il n'existe aucune étude référencée sur l'utilisation des sulfates de morphine en tant que TSO en France. Cette absence de cadre réglementaire conduit à des positions très différentes de la part des Médecins conseil des CPAM sur la mise en place de ces traitements. D'une CPAM

à l'autre, on trouve des refus ou à l'inverse des acceptations à toutes les demandes, des requêtes d'expertise ou bien encore de l'indifférence. Cela a pour conséquence le devenir de l'accord en cas de changement de médecin ou de région par exemple. De plus, il n'est pas possible d'identifier les prescriptions qui ont fait l'objet d'un accord préalable.

Un autre problème est le contexte de prescription. La suppression du carnet à souches en 1999 a contribué à l'apparition d'une nouvelle catégorie de prescripteurs moins scrupuleux et parfois irresponsables quant aux posologies prescrites. L'inégalité de l'accès à la méthadone favorise le recours à un autre agoniste pur notamment dans les lieux dépourvus d'établissement hospitalier permettant la mise en place de méthadone.

Mais l'inconvénient majeur des sulfates de morphine reste le mésusage. Que ce soit un mésusage d'acquisition ou un mésusage d'administration par détournement de la voie d'administration, cela reste le principal problème.

11. Le syndrome de sevrage du nouveau-né, une autre utilisation hors AMM de la morphine [82] ; [83]

Comme cela a été vu précédemment, les nourrissons nés d'une mère héroïnomane peuvent faire un Syndrome de Sevrage Néonatal ou SSNN. Les modalités du traitement vont dépendre de la gravité du SSNN qui est appréciée à l'aide du score clinique de Lipsitz. Ce score doit être mesuré dès la naissance, au moins toutes les 3 à 6 heures, chez les nouveau-nés exposés in utero aux opiacés. Pour chacun des symptômes du SSNN, on attribue un score qui dépend de leur gravité et de leur intensité. La somme de ces scores correspond au score clinique de Lipsitz. Une autre méthode, le score de Finnegan se base également sur le même principe mais inclut d'autres symptômes comme la sueur, la polypnée....

En ce qui concerne le score de Lipsitz, si le pic du score est en dessous de 10 ce qui correspond à un sevrage modéré, des mesures simples sont très efficaces pour minimiser le SSNN. Il s'agit de :

- Diminuer des stimuli sonores et lumineux, ne pas réveiller pour les soins ou les repas.

-Mettre en place une alimentation enrichie et fractionnée, éventuellement épaissie, voire gavage gastrique continu ou alimentation parentérale en cas de déshydratation et/ou dénutrition sévères.

-Mettre en place bercement, câlins, peau à peau, au mieux par la mère.

Tableau 5 : Score de Lipsitz (Référence A5)

SIGNES	SCORE			
	0	1	2	3
Trémulations : Activité musculaire des membres	Absentes Normale	Légèrement augmentées par des stimulations ou par le jeûne	Augmentation modérée ou forte au repos, calmée par l'alimentation ou le berçage	Augmentation forte ou continue au repos ± mouvements de type convulsifs
Irritabilité cris excessifs	0	Légère augmentation	Augmentation modérée ou forte par des stimulations ou par le jeûne	Fortes augmentations même au repos
Réflexes	Normaux	Accentués	Très accentués	
Tonus musculaire	Normal	Hypertonie	Rigidité	
Selles	Normales	Liquides, en jet mais de fréquence normale	Liquides, en jet et > 8/j	
Lésions cutanées	0	Rougeurs genoux, coudes	Erosions	
FR/mn	< 55	55 - 75	> 75	
Eternuements répétés	Non	Oui		
Bâillements répétés	Non	Oui		
Vomissements	Non	Oui		
Fièvre	Non	Oui		

Dans la plupart des études sur le SSNN, les auteurs prônent la mise en route d'un traitement médicamenteux à partir d'un score de Lipsitz supérieur à 8 ou 10, chez un nouveau-né non affamé et apaisé, reconstrôlé > 8-10 deux heures après, surtout en cas de troubles digestifs sévères et/ou de convulsions confirmées à l'électroencéphalogramme (EEG). Il existe un protocole mis en place en janvier 2011 dont le traitement est constitué de :

1. Traitement principal :

-**Sulfate de morphine** = **ORAMORPH®** (10mg de sulfate = 7.5 mg de morphine base). On utilise cette solution analgésique per os en flacons monodoses de 10 mg/5ml. Le sulfate de morphine n'a aucune AMM pour cette indication, il est utilisé hors AMM pour le SSNN.

Posologie : dose initiale de 0.5 mg/kg/jour de sulfate de morphine en 6 prises, éventuellement augmentée à 0.75mg voire 1 mg/kg/jour, avec le plus souvent une amélioration spectaculaire du score de Lipsitz. La posologie est ensuite très progressivement diminuée par paliers de 2 à 4 jours selon le suivi au moins biquotidien du score. L'objectif avec cette administration de sulfate de morphine est d'obtenir un score de Lipsitz inférieur à 8.

2. Traitements adjuvants éventuels :

- **le Phénobarbital**, en cas de convulsions authentifiées par l'EEG (rare) ou d'une agitation très intense. Des cas récents suggèrent qu'il peut être efficace, en association avec la morphine, en cas de difficultés à diminuer la posologie de morphine.

Posologie : 3 doses de charge per os de 10 mg/kg espacées de 12h (IV de 20 mg/kg en cas de convulsions) puis dose d'entretien per os de 5 mg/kg/jour. Bien que le phénobarbital ne soit pas le médicament de choix en première intention pour les SSNN après exposition in utero aux opiacés, il pourrait être le médicament de choix pour les SSNN dus à d'autres produits psychoactifs.

- **Le LARGACTYL®** serait surtout efficace sur les troubles digestifs (0.5 mg/kg toutes les 6 heures – 1 goutte = 1 mg). Un temps d'élimination long (demi-vie de 3 jours) et les nombreux effets indésirables limitent son utilisation chez le nouveau-né.

- Par contre **le VALIUM®** et les autres benzodiazépines sont formellement contre indiqués en raison de leur élimination lente et de leur effet aggravant sur les troubles de la succion.

IV. Mésusage des sulfates de morphine

1. Définition de l'usage et du mésusage d'un médicament [84] ; [85] ; [86]

L'article L5111-1 du Code de la santé publique définit le médicament comme : « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* »

➤ **Le bon usage d'un médicament**

Le bon usage du médicament, qui est son usage optimal, validé, et fondé sur les preuves, se définit d'abord comme l'observation scrupuleuse des référentiels par le praticien et le patient, en particulier :

- le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et en tout premier le strict libellé de l'AMM.
- la notice du conditionnement destinée au patient.
- les avis de la commission de la transparence et leurs produits dérivés que sont les fiches de la transparence et les fiches de bon usage du médicament.
- mais aussi les protocoles thérapeutiques temporaires et les recommandations de bonnes pratiques disponibles et actualisées.

Le bon usage est donc à la fois le respect des référentiels, la prise en compte de chaque patient et le souci de l'efficacité dans le cadre de soins de qualité. Autrement dit, le bon usage d'un médicament correspond à l'utilisation du bon médicament, à la bonne dose, pendant la durée nécessaire, et à un patient qui le tolère bien.

➤ **Le mésusage d'un médicament**

Le mésusage d'un médicament est défini par des « *usages inappropriés par rapport aux données de référence pertinentes, survenant au cours de la chaîne des soins, exposant un patient donné à un risque avéré ou potentiel, sans bénéfice corrélatif. Sont notamment considérés comme des données de références pertinentes : le résumé des caractéristiques du produit, les recommandations de Bonnes Pratiques, les conférences de consensus, les fiches de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR), les fiches de transparence, les Références Médicales Opposables, l'avis d'experts, la littérature. »*

On entend par la chaîne de soins, l'ensemble du circuit du médicament - prescription, préparation, dispensation, administration, surveillance - concernant tous les acteurs de santé, le patient et leurs environnements.

Deux aspects du mésusage d'un médicament se distinguent :

- **le mésusage dans le mode d'administration**, où le sujet va utiliser une autre voie d'administration que la voie définie par les RCP du médicament.
- **le mésusage dans le mode d'acquisition**, où le sujet va se fournir le médicament en dehors du cadre réglementaire défini.

➤ **Moyens d'étude du mésusage**

Les sulfates de morphine sont extrêmement concernés par ces deux aspects du mésusage, ce qui fait l'objet de différentes études à leur sujet. L'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanes) a publié un rapport le 10 juillet 2014 sur ce sujet intitulé : *L'usage de sulfate de morphine par les usagers de drogues en France*. Ce rapport s'est déroulé sur les années 2012 et 2013. Il se base sur le dispositif TREND (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues) qui cherche à détecter les phénomènes émergents et les tendances récentes dans le champ des drogues illicites, qu'il s'agisse des produits, de l'offre, des modes d'usage ou des profils des consommateurs. Pour se faire le dispositif coordonne principalement les informations de différentes structures telles que les CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) et les CAARUD (Centres d'Accueil et d'Accompagnement A la Réduction des Risques pour Usagers de Drogues). Ainsi, on obtient dans ce rapport les données suivantes sur le mésusage de ces médicaments :

2. Mésusage dans le mode d'administration [71] ; [87] ; [88] ; [89]

Le SKENAN[®] tout comme le MOSCONTIN[®] sont prescrits afin d'être administrés par voie orale. Cette voie d'administration est en réalité très peu utilisée. En effet, chez les usagers fréquentant les CAARUD, la grande majorité des consommations se font par injection. Ainsi en 2012, 84,3% des usagers de morphine rencontrés dans les CAARUD utilisaient cette voie d'administration. Une autre étude (OPPIDUM) en 2011 montrait également ce phénomène avec plus de 71% d'administration par voie intraveineuse des sulfates de morphine. Plusieurs étapes sont nécessaires avant de pouvoir obtenir une solution de sulfate de morphine à partir de ces gélules. Chacune de ces étapes présente des risques, plus ou moins importants pour les usagers.

Tout d'abord, il faut réduire en poudre le médicament. Dans la majorité des cas c'est le SKENAN[®] qui est utilisé car contrairement au MOSCONTIN[®], il se présente sous forme de gélule contenant des microgranules, il est donc bien plus facilement écrasable que ce dernier. En écrasant ces microgranules, les usagers obtiennent une poudre qu'ils vont pouvoir mettre en solution plus facilement. Pour cela, ils placent la poudre obtenue dans la Stericup[®] ou autre « cup », et la dilue avec de l'eau pour préparation injectable dans la majorité des cas.

Beaucoup de ces usagers vont alors chauffer la « cup ». Ils reproduisent à l'identique, les gestes qu'ils effectuaient lors d'un « shoot » d'héroïne brune. D'autres sont persuadés que cette étape de chauffage est nécessaire à l'obtention d'une solution induisant les effets de « défonce » recherchés lors de l'injection intraveineuse. Hors, il ne faut surtout pas chauffer le mélange SKENAN[®] et eau. En effet, les microgranules diluées dans l'eau vont former une sorte de pâte qui devient impropre à la consommation par voie injectable. De nombreux messages sont diffusés au sein de cette population afin qu'ils n'effectuent pas cette étape de chauffage. Différentes méthodes sont employées pour chauffer : certains préchauffent l'eau avant d'y ajouter le SKENAN[®], d'autres essentiellement Russophones chauffent les microbilles non écrasées avant l'ajout de l'eau. Cette technique de préparation est d'ailleurs appelée « à la russe ».

Une fois le mélange obtenu, qu'il soit chauffé ou non, l'étape de filtration a lieu. Le filtre à cigarette est celui qui est le plus utilisé. Le filtre toupie est utilisé

lorsque la solution n'est pas trop pâteuse, sinon il se bouche très vite. C'est également le cas des Sterifilt® qui colmatent vite.

Une fois filtrée, la préparation est prête à être injectée. Chacune de ces étapes reproduit exactement les gestes d'une injection d'héroïne. Le principal problème dans cette voie d'administration est la perte de la libération prolongée. En effet, administrée par voie orale, le SKENAN® présente une durée d'action d'environ 12 heures. Cette propriété est due à la galénique du médicament. En le broyant, le comprimé perd cette propriété et libère une grande quantité de morphine perdant alors sa longue durée d'action. C'est d'ailleurs ce que va rechercher la plupart de ces usagers, puisqu'en se l'administrant par voie intraveineuse, ils vont rechercher un effet « flash » caractérisé par une euphorie et une sensation de relaxation intense. Cependant, le « flash » de la morphine se traduit également par des fourmillements et picotements dans tout le corps, à la différence de celui procuré par l'héroïne. Cela est dû aux propriétés histamino-libératrices de la morphine. Selon les usagers, le pic ou « flash » surviendrait plus vite et plus violemment que celui de l'héroïne et les effets seraient plus courts (3heures). Comme la durée d'action des formes L.P. va diminuer en les injectant, cela va favoriser des injections multiples quotidiennes. Dans l'étude de l'OFDT, on observe que la multiplication des injections dans la journée en divisant les doses de produit est une habitude répandue. Cela a pour conséquence des risques décuplés liés à l'injection (infections, complications circulatoires...) L'étude cite même le cas d'un usager qui s'injecte jusqu'à dix fois par jour du SKENAN®. A Bordeaux, certains usagers se l'injectent trois fois par jour à raison d'une toute les 6 heures comme dans le cadre d'une prescription.

L'autre inconvénient rencontré provient de la galénique des formes L.P. Que ce soit dans le SKENAN® ou le MOSCONTIN®, on retrouve du talc comme excipient. Lors d'une injection d'une de ces spécialités, le talc va induire la formation de corps étrangers granulomateux. Les injections dans les veines périphériques vont aboutir à un dépôt de ces corps étrangers dans les poumons. Ces granulomes vont se déposer soit dans l'interstice pulmonaire (charpente entourant et supportant les alvéoles), soit dans les artères pulmonaires. Dans le premier cas cela peut aboutir à une fibrose pulmonaire (transformation progressive du parenchyme pulmonaire normal en tissu fibreux), alors que dans le deuxième cas, cela va conduire à une hypertension pulmonaire artérielle. Il faut noter qu'une fibrose pulmonaire peut évoluer en hypertension pulmonaire

artérielle. Cette dernière peut devenir irréversible avec pour conséquence clinique une dyspnée importante.

Le talc n'est pas le seul excipient des sulfates de morphine à provoquer ces pathologies pulmonaires. De plus, ces excipients vont causer des complications circulatoires avec des thromboses, des ischémies et des nécroses veineuses.

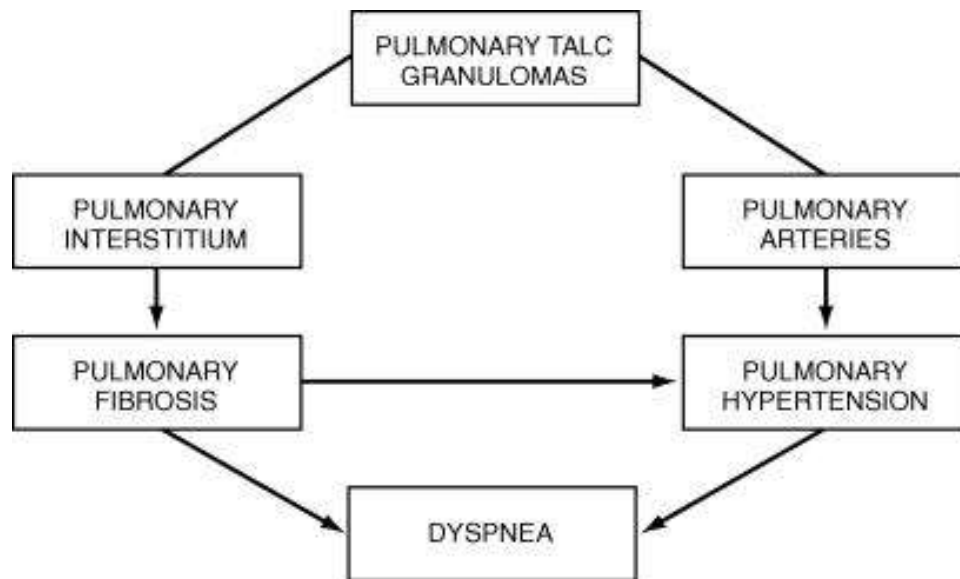


Figure 50 : Conséquences de l'injection de talc (Référence A6)

Mais l'injection n'est pas la seule voie utilisée en cas de mésusage des sulfates de morphine. Dans une moindre proportion, on retrouve 10,1% des usagers dans les CAARUD qui les utilisent en « sniff », un peu plus de 1% qui les consomment en les fumant, et **seulement 15,9%** qui le prennent par voie orale. Cependant, à la différence de l'injection, l'utilisation par voie nasale et inhalée semblent être des consommations ponctuelles.

3. Mésusage dans le mode d'acquisition [71] ; [78] ; [87]

Ce mésusage est défini par l'obtention de morphine par tout moyen ne répondant pas au cadre légal. Les usagers ont développé plusieurs méthodes afin de se procurer ces médicaments. Plusieurs éléments expliquent ce phénomène :

➤ Le « nomadisme médical »

Il est défini par le recours à plusieurs médecins afin d'obtenir plusieurs traitements de substitution. Plusieurs cas sont possibles avec des usagers qui jugent le dosage de leur traitement substitutif insuffisant, ou leur traitement ne couvre pas entièrement leurs besoins. C'est par exemple le cas de beaucoup d'usagers souvent âgés, qui suivent un traitement de substitution souvent à base de méthadone, mais qui présentent des difficultés à arrêter l'injection. L'injection de sulfate de morphine représente un complément dans leur substitution car ils n'arrivent pas à arrêter ce mode d'administration qui est impossible avec la méthadone. Une autre possibilité expliquant le nomadisme médical, est la volonté de l'usager de revendre sur le marché parallèle les spécialités prescrites par les différents médecins. Ce « nomadisme médical » s'accompagne par la fréquentation de plusieurs officines afin de récupérer les différents traitements. En effet, ces traitements présentent souvent des interactions ensemble (comme la méthadone et les sulfate de morphine) ou ne peuvent pas se chevaucher (comme par exemple deux prescriptions de SKENAN® sur la même période). Les usagers doivent donc se procurer les traitements dans différentes pharmacies d'officine.

L'Assurance maladie dispose de données objectives pour étudier les prescriptions et la consommation des médicaments présentés au remboursement. Elle peut en particulier apprécier la régularité du suivi d'un patient, le nombre de médecins consultés pour une même prescription. Les différentes études réalisées par les caisses d'assurance maladie posent cependant un problème d'interprétation de leurs données et de caractérisation du « nomadisme médical », car le décompte du nombre de prescripteurs se fait sur des périodes de référence allant de quatre à six mois. Les indications sur les chevauchements de prescription de plusieurs médecins ne sont pas analysées. Par ailleurs, elles portent uniquement sur les bénéficiaires du régime général de

l'Assurance maladie dont les ordonnances ont été présentées au remboursement par voie informatique. Ces études excluent ainsi les bénéficiaires des autres régimes (agricoles, travailleurs indépendants, etc.), et surtout ceux qui ne bénéficient pas du remboursement.

De plus, dans certaines régions, il est plus facile de se faire prescrire des sulfates de morphine que dans d'autres. Puisque la décision de prescription est propre à chaque médecin conseil des différentes CPAM, on observe une disparité géographique dans l'accessibilité de ces médicaments. De ce fait, les usagers n'hésitent pas à se déplacer dans une région où ces spécialités sont plus accessibles. A Marseille, certains usagers précaires et de passage organisent des voyages entre les villes de la côte comme Nice ou Montpellier, en fonction des possibilités de prescription de SKENAN® tandis que d'autres iraient jusqu'en Espagne pour s'en procurer. À Rennes, les usagers ne pouvant obtenir des prescriptions localement, se rendent dans d'autres villes de Bretagne ou de régions proches en particulier en Normandie, soit encore à Paris. Dans le même temps, Metz signale des usagers venant de Marseille à la recherche de prescriptions alors que les CAARUD de Bordeaux repèrent des usagers arrivant d'autres régions pour des raisons identiques. Ainsi, les zones géographiques considérées comme zones « d'accessibilité » vont subir une pression non seulement de la part des usagers locaux pour leur propre consommation, mais également de ceux venus d'autres régions qui soit vont rechercher directement des prescriptions, soit renforcer le marché parallèle, suscitant, chez d'autres consommateurs, des comportements de revendeurs.

➤ **Les prescriptions sous la contrainte**

Certains médecins se retrouvent débordés par la demande et glissent hors du cadre thérapeutique. Deux facteurs majeurs sous-tendent ces dérapages.

1. Une pénurie locale de médecins assurant le suivi les usagers de drogues : certains médecins acceptent de prendre en charge les usagers de drogues, dans des zones où aucun prescripteur ne les reçoit. Dans ces conditions, le médecin qui accepte d'en prescrire connaît un afflux d'usagers de drogues et peut vite être dépassé. Des cas similaires ont été observés à Rennes et à Toulouse par exemple.

2. Les demandes de prescription seraient parfois très agressives. Des prescriptions obtenues sous la pression des usagers sont en effet rapportées à Bordeaux, à Metz, à Marseille et dans une moindre mesure à Toulouse. Certains médecins prescrivent par peur et la nouvelle peut rapidement se propager, de même que toute fragilité d'un médecin, y compris pour des raisons personnelles, peut être exploitée. Le site lorrain rapporte le cas d'un médecin proche de Nancy qui aurait déménagé pour échapper aux pressions des usagers recherchant de la buprénorphine et du SKENAN® et celui d'un confrère qui se serait défendu à l'aide de tir de balles en caoutchouc, alors qu'un autre aurait dû embaucher un vigile. À Marseille, un usager muni de plusieurs cartes vitales aurait contraint un médecin à lui faire plusieurs prescriptions d'un seul coup.

➤ **Le trafic impliquant des prescripteurs**

Il existe une partie infime de trafic délibéré impliquant des prescripteurs. Certains rares prescripteurs pourraient être impliqués plus nettement dans un trafic lucratif, comme ce fut le cas à Paris en 2008. À Metz, trois médecins, mis en examen fin 2013, sont suspectés d'avoir prescrit abusivement du Subutex® et du SKENAN® dans le cadre d'un trafic de cartes vitales et de pratiquer des consultations fictives. Les prescriptions sont régulées par l'Assurance maladie qui peut, le cas échéant, agir vers les usagers, les médecins et les pharmaciens. À Rennes, les prescriptions, même sous protocole, apparaissent assez contrôlées avec des convocations de l'utilisateur par l'Assurance maladie en cas de doses jugées trop importantes et des refus de délivrances en pharmacie si l'utilisateur n'y répond pas. À Bordeaux, la CPAM adopte également des stratégies de contrôle auprès des patients, en arrêtant notamment les remboursements. Les consommateurs s'adaptent diversement à ces actions, soit en reprenant de l'héroïne, soit en cherchant des MSO auprès des médecins de ville ou en réintégrant un protocole.

4. Le marché parallèle autour du SKENAN® [87]

➤ Analyse du trafic

Le SKENAN® est la principale spécialité à base de morphine, détournée. Le MOSCONTIN® ainsi que l'ACTISKENAN®, forme à libération rapide à base de sulfate de morphine, sont peu présents sur le marché parallèle et semblent peu recherchés. En ce qui concerne le premier, il semble que celui-ci serait plus difficile à préparer en vue d'une injection. Le faible attrait pour les formes à libération rapide s'explique par la faiblesse de leurs posologies. En effet, une gélule de SKENAN® peut contenir jusqu'à 200mg de sulfate de morphine alors que la posologie maximale de l'ACTISKENAN® n'est que de 30mg. C'est pour ces raisons que le SKENAN® est préféré aux deux autres spécialités.

Le trafic est principalement alimenté par des usagers qui réalisent eux même les transactions. La plupart sont traités dans le cadre d'un protocole de substitution et revendent une partie de leur consommation. D'autres réussissent à obtenir une prescription supérieure à leur besoin ou alors diminuent leur consommation afin d'avoir un surplus à vendre. Une autre partie du marché parallèle provient du « nomadisme médical ». Celui-ci peut s'étendre sur plusieurs départements voire dans certains cas plusieurs régions. Certains usagers mais également des trafiquants non usagers, montent de vrais trafics de carte vitale et menacent des médecins pour avoir des prescriptions de SKENAN®. Des cas de cette nature se sont déroulés à Bordeaux ainsi qu'à Marseille. A Bordeaux, on observe également des réseaux de petits revendeurs qui vont alimenter un groupe, une zone ou bien un squat. Enfin, toujours dans cette ville se serait monté une véritable filière constituée de ressortissants de l'Europe de l'Ouest et caucasiens, qui organise un trafic de SKENAN® à destination de leurs pays d'origine. Ce trafic à lui seul constituerait d'ailleurs la partie la plus importante des quantités détournées.

Selon l'enquête OPPIDUM 2012 (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse) de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) et du réseau des CEIP (Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance), menée principalement dans des centres de soins pour usagers de drogues,

76 % des personnes ayant déclaré prendre du sulfate de morphine signalent l'avoir obtenue de manière illégale.

Le SKENAN[®] se retrouve essentiellement dans le milieu urbain, il n'y a qu'à Marseille où on a pu le retrouver en milieu festif en 2013. La forme la plus fréquente du marché noir est constituée d'échange ou de dépannage entre pairs. Cela limite l'accessibilité de cette spécialité à des personnes qui se connaissent préalablement. En 2013, c'est encore le seul marché observé à Bordeaux où l'accessibilité au SKENAN[®] passe surtout par des prescriptions devenues faciles à obtenir. À Rennes où au contraire, les prescriptions sont très limitées, la logique de dépannage est la seule qui prévaut car les usagers en traitement conservent en général leurs prescriptions.

Un véritable marché de rue vient compléter tous ces éléments du trafic. Marseille et Paris disposent depuis des décennies de marché de rue du SKENAN[®]. En 2013, une nouvelle ville a vu se développer ce trafic, il s'agit de Toulouse.

Au contraire de toutes ces villes, il n'y a aucun marché à Lille. En effet, il n'y a peu voire pas de prescription de SKENAN[®] dans des protocoles de substitution. De plus une petite ville du Pas-de-Calais a connu un marché de petite revente mais celui-ci a été arrêté par une action rapide de la CPAM.

➤ Prix retrouvés dans le marché parallèle

Les prix sont très variables selon les sites. Le prix le plus bas pour 200 mg se situe actuellement à Bordeaux (3-5 € la gélule de 200 mg) et le plus élevé, à Toulouse (15 € pour la même quantité), illustrant ainsi l'existence de marchés locaux. A titre de comparaison, une boîte de SKENAN[®] L.P. 100mg se vend en officine à 27,73€ et une boîte de 14 gélules de SKENAN[®] L.P. 200mg se vend à 47,81€, soit de 3,42€ la gélule.

Quel que soit le site, comme sur l'ensemble du marché de rue des médicaments, les prix varient selon le moment de la journée et les jours de la semaine (jusqu'à deux fois plus chers le week-end, en soirée...). Les ventes à la boîte permettent de diminuer le prix de la gélule par exemple à Metz, on peut obtenir une boîte de 14 gélules de SKENAN[®] LP 200 mg pour 80 € et pour 70 € environ à Bordeaux. Ainsi à Metz, où la disponibilité a chuté brutalement courant 2013, la gélule est passée de 5 à 10 € en 2012 à 10 à 15 € en 2013 alors que Bordeaux a connu une évolution inverse : 15 € en moyenne en 2010, 5 € en 2012,

moins de 5 € en 2013. A Paris, les tensions du marché se sont surtout traduites par l'accroissement des fluctuations du prix, amenant, par exemple, celui de la gélule de 100 mg jusqu'à 15 € le week-end ce qui est un prix inhabituel pour Paris. Enfin, quand la transaction peut prendre la forme du troc, par exemple à Metz, une gélule de SKENAN® s'échange contre 3 comprimés d'ecstasy.

Tableau 6 : Prix courant en fonction de l'accessibilité du SKENAN® en 2013 (Référence A7)

Sites	SKENAN® LP gélule	Prix courants	Evolution du prix 2012-2013	Mode d'accès	Disponibilité sur le marché parallèle
Bordeaux	200 mg	3-5 €	↘	- Prescription +++ - Petits réseaux d'approvisionnement	croissante
Lille				- Prescriptions - - Pas de marché perceptible	quasi nulle
Marseille	100 ou 200 mg	10 €	→	- Prescription + - Marché de rue - Réseaux d'usagers - ventes ponctuelles en espace festif alternatif	constante mais insuffisante par rapport à la demande
Metz	200 mg	10-15 €	↗	- Prescription ++ stoppée - échange et dépannage	en baisse à Metz (fin 2013), Nancy (2013) mais croissante dans les Vosges
Paris	100 mg	5-7 €	→	- Prescription + - Marché de rue	en baisse
Rennes	100 mg	7-10 €	→	- Prescription +/- - Marché de rue très circonscrit - Réseaux fermés d'usagers	constante
Toulouse	200 mg	15 €	→	- Prescription - - Réseaux d'usagers- - En 2013 émergence d'un marché de rue	croissante

5. Augmentation de la consommation de SKENAN®

[87]

Depuis les années 2000, on observe un usage du SKENAN® en dehors du cadre thérapeutique. Ce phénomène fluctue au cours du temps, et est très différent d'une zone géographique à l'autre. Plusieurs explications sont avancées.

➤ L'héroïne, un facteur important

En 2011, on a constaté une pénurie d'héroïne en Europe. Cela a eu pour conséquence une baisse sensible de la pureté de cette drogue qui a été extrêmement coupée, avec une chute de pureté de 13% à moins de 8%. Au cours des années 2000, on a pu également voire des chutes de pureté du même ordre apparaître. Lorsque la pureté de l'héroïne diminue, on observe un report de la part de certains usagers vers le SKENAN® puisque cette spécialité a d'une part des propriétés proches de l'héroïne mais surtout une concentration en principe actif qui est stable. L'héroïne trop chère et de mauvaise qualité, est remplacée alors par ce sulfate de morphine possédant toujours la même « pureté ».

Un facteur géographique associé à l'héroïne joue également. L'usage de sulfates de morphine, au cours du mois précédant l'enquête en 2012, concernait à 17 % des usagers des CAARUD (15 % en 2008, comme en 2010). Cette prévalence nationale masque d'importantes disparités géographiques. La carte des prévalences par région montre globalement que celles-ci sont dégressives selon un axe nord-est/sud-ouest ; plus précisément, elles forment une bande de surconsommation traversant la France entre la région Bretagne et la région Rhône-Alpes, centrée sur les régions Auvergne et Limousin. Dans ces dernières, entre 4 et 5 usagers de CAARUD sur 10 avaient pris du SKENAN® au cours du mois précédant l'enquête de 2012.

Afin d'expliquer ce phénomène, on pense que cette bande, éloignée à la fois de la frontière nord-est de la France et de sa frontière espagnole, par

lesquelles transite l'héroïne, constitue une zone où cette dernière est, soit difficile d'accès, soit d'un rapport pureté/prix très défavorable.



Figure 51 : prévalence d'usage déclaré de sulfate de morphine au cours du mois précédent par les usagers. (Référence A8)

➤ **Une image très positive**

Le SKENAN® est avant tout comparé à l'héroïne car les effets s'en rapprochent malgré une cinétique un peu différente. La jeune génération (25-30 ans) en a une vision particulièrement positive. Son statut de médicament rassure les usagers : par rapport à l'héroïne, le sulfate de morphine a l'image d'une substance fiable, sans produits de coupe imprévisibles et même «hygiénique ». Son prix, en pharmacie ou au marché noir est évidemment compétitif par rapport à celui de l'héroïne.

Ce qui est encore plus surprenant, c'est que les manifestations cutanées qui normalement représentent les effets indésirables de la morphine, constituent pour beaucoup d'usagers une composante de l'effet attendu. Cet effet secondaire devient un effet indispensable et recherché lors de l'utilisation du SKENAN®.

Les usagers décrivent que par rapport au SKENAN® la Buprénorphine Haut Dosage (BHD) présente des effets ressentis comme peu attrayant ou nul. Les patients injecteurs notent même des complications cutanées et veineuses plus importantes avec la BHD qu'avec le sulfate de morphine. En ce qui concerne la comparaison à la méthadone, celle-ci présente l'inconvénient majeur de ne pas pouvoir être injectée. Beaucoup d'entre eux suivent une substitution à base de méthadone, mais étant incapable de renoncer à l'injection, ils emploient le SKENAN® en intraveineux.

C'est cette image positive du SKENAN® par ces usagers qui contribue largement à l'augmentation de sa consommation.

V. CONCLUSION

Les sels de morphine à libération prolongée représentent une alternative aux traitements classiques. En cas d'intolérance ou d'échec des médicaments de substitution aux opiacés, leur présence dans l'arsenal thérapeutique est un moyen supplémentaire de lutter contre l'addiction à l'héroïne. Malgré le fait qu'ils ne répondent pas à la définition des médicaments de substitution, leurs propriétés pharmacologiques font qu'ils ont une place légitime dans cette indication. Cela est d'ailleurs confirmé dans les différentes études menées sur les utilisateurs, qui répondent très bien à ces traitements. De plus, l'utilisation de la morphine dans le syndrome de sevrage néonatal (SSNN) a fait ses preuves et demeure le seul traitement existant à ce jour.

Cependant, en ce qui concerne la substitution de l'héroïne par la morphine chez l'adulte, certains problèmes demeurent. Premièrement, il n'y a aucune étude précise sur la substitution de l'héroïne par la morphine. Comme cela a été vu dans les études traitant la substitution, on ne connaît même pas le nombre de patients qui suivent ces protocoles. Deuxièmement, les sels de morphine n'ont pas d'AMM dans cette indication. Cela a beaucoup de conséquences, comme par exemple le fait qu'il n'y ait aucun protocole de mise en place du traitement ou bien encore les posologies d'entretien. Tous ces paramètres sont mis en place en fonction de la clinique et non d'un protocole bien précis comme c'est le cas pour les trois autres MSO. Troisièmement, le principal problème de la substitution par la morphine est législatif. La circulaire GIRARD date d'une vingtaine d'années et c'est le seul élément législatif qui permet l'utilisation de la morphine dans cette indication. Le fait qu'elle soit peu précise et qu'elle ait été réalisée dans la précipitation a d'énormes conséquences puisque comme cela a été démontré, certaines régions vont pratiquer la substitution alors que d'autres non. Cela se fait selon le bon vouloir des médecins des caisses d'assurance maladie régionales qui donnent leur accord ou non. Pourtant si on compare la situation française à celle de certains voisins européens, on se rend compte que leur législation sur ce sujet est clairement définie, les sels de morphine y possèdent une AMM pour cette indication, et leur utilisation y donc très importante. De ce fait, leurs résultats sur le traitement de l'addiction sont bien meilleurs que dans notre pays.

En améliorant la législation sur ce sujet, en donnant une AMM à ces produits dans la substitution et en réalisant différentes études par la suite sur les usagers, on éviterait la principale conséquence néfaste qu'est le mésusage de ces produits. L'injection de ces spécialités présente de lourdes conséquences sur la santé de ces patients. D'ailleurs comme le rappelait le rapport Montastruc à ce sujet, il manque une pièce essentielle dans l'arsenal thérapeutique français dans la substitution, c'est la substitution par voie injectable. D'autres pays comme par exemple la Suisse réalisent des protocoles à base d'injection d'héroïne en suivant des posologies dégressives. La France a mis beaucoup de temps à mettre en place les MSO, alors mettre en place méthode de substitution injectable et surtout avec de l'héroïne relève sans doute de l'utopie.

ANNEXE 1 : Circulaire Girard



MINISTÈRE DU TRAVAIL
ET DES AFFAIRES SOCIALES

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

6 8 5 - - - . .

REPUBLIQUE FRANÇAISE

PARIS, le 27 JUIN 1996

Ministère du Travail et des
Affaires Sociales

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

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

NOTE D'INFORMATION

OBJET : Traitement de substitution pour les toxicomanes.

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

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

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

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

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

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

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

Je vous remercie de votre collaboration active et vigilante.

Le Directeur Général de la Santé,

J. Girard

10/1

Jean-François GIRARD
E, avenue de Ségur - 75350 Paris 07 SP - Tél. : (1) 45 62 43 00 - Télécopie : (1) 45 62 43 54

Bibliographie

1. Histoire de l'héroïne / ASUD

<http://www.asud.org/2013/01/23/histoire-5/> (site consulté en janvier 2015)

2. Histoire des opiacés Riahn Toxenville n°0 – Addictliens

<http://addictionirepsgp.canalblog.com/archives/2013/01/07/26091288.html> (site consulté en janvier 2015)

3. Les origines de l'opium en Chine | ASUD

<http://www.asud.org/2009/03/20/origine-en-chine/> (site consulté en janvier 2015)

4. L'HEROÏNE - CIRDD Alsace

http://www.cirddalsace.fr/docs/revue_toxibase/pdf/dossier_heroine.pdf (site consulté en janvier 2015)

5. JEAN BRUNETON, Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales
4^{ème} édition, LAVOISIER. Pages 1081 à 1089. 2009

6. Le pavot à opium.pdf par Hiba - Fichier PDF

<http://www.fichier-pdf.fr/2013/04/24/le-pavot-a-opium/> (site consulté en janvier 2015)

7. Thériaque

<http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php> (site consulté en janvier 2015)

8. Géopolitique de la production et du trafic de drogues illicites en Asie

<http://geopium.org/?p=189> (site consulté en janvier 2015)

- 9. Les routes de la drogue : Focus sur deux régions productrices: l’Afghanistan et les Andines – Comment réagis l’UE?**
<http://www.geolinks.fr/geopolitique/amerique-du-sud/les-routes-de-la-drogue-focus-sur-deux-regions-productrices-lafghanistan-et-les-andines-comment-reagis-lue/> (site consulté en janvier 2015)
- 10. NOTE D'ACTUALITÉ N°253 LE TRAFIC D'HÉROÏNE, TRADITION ANCESTRALE DU CRIME ORGANISÉ**
<http://www.cf2r.org/fr/notes-actualite/le-traffic-heroine-tradition-ancestrale-du-crime-organise.php> (site consulté en janvier 2015)
- 11. Le Triangle d’Or : les fondements géohistoriques des chemins de la drogue.**
<http://geopium.org/?p=217> (site consulté en janvier 2015)
- 12. OLIVIER GUENIAT, PIERRE ESSEIVA. Le profilage de l’héroïne et de la cocaïne, une méthodologie moderne de lutte contre le trafic illicite.**
Collection sciences forensiques. page 20. Juin 2005
- 13. Héroïne / Diacétylmorphine - Analgésique – WikiBis**
<http://www.analgésique.wikibis.com/heroine.php> (site consulté en janvier 2015)
- 14. Pavot d’Afghanistan : de la fleur à l’héroïne**
<http://www.canal-iscpa.com/Pavot-d-Afghanistan-de-la-fleur-a> (site consulté en janvier 2015)
- 15. L’héroïne**
<http://cyberpharmacie.free.fr/heroine.htm> (site consulté en janvier 2015)
- 16. Produits de coupage des drogues : sortir des idées reçues**
http://www.pistes.fr/swaps/59_238.htm (site consulté en janvier 2015)
- 17. HÉROÏNE TENEURS ET ADULTÉRANTS EVOLUTIONS RECENTES**
http://www.ofdt.fr/BDD/sintes/ir_110525_coupe.pdf (site consulté en janvier 2015)

18. Héroïne composition, prix, connaissances des usagers

<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxelu5.pdf> (site consulté en janvier 2015)

19. Synthèse thématique : héroïne et autres opiacés

<http://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/heroine-et-autres-opiaces/> (site consulté en janvier 2015)

20. Injection héroïne brune en photos

http://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Injection_heroinne_brune_en_photos (site consulté en janvier 2015)

21. Les outils pour l'injection à moindre risque

[http://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Les outils pour l%27injection %C3%A0 moins risque](http://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Les_outils_pour_l%27injection_%C3%A0_moins_risque) (site consulté en janvier 2015)

22. Fumer de l'héroïne

<http://arreter-de-fumer.comprendrechoisir.com/comprendre/fumer-heroine> (site consulté en janvier 2015)

23. Comment chasser le dragon avec du papier aluminium

[http://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Comment chasser le dragon avec du papier aluminium](http://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Comment_chasser_le_dragon_avec_du_papier_aluminium) (site consulté en janvier 2015)

24. Louis Léonard et Mohamed Ben Amar .Les psychotropes :

Pharmacologie et toxicomanie. Les presses de l'université de Montréal. Collection « Médecine » Pages 362 et 363. Novembre 2002.

25. Évolution de l'incidence du VHC chez les usagers de drogues en France

http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/87/Chapitre_6.html#Chap6-bib15. (site consulté en février 2015)

26. TOXICOLOGIE DES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES

<http://www.lecomprime.com/cours/files/2013/09/Addictions-chap-6-toxico.pdf> (site consulté en février 2015)

- 27. ANDRE SEIDENBERG. Méthadone, héroïne et autres opiacés. La prescription des opioïdes en milieu ambulatoire.** Edition Médecine et hygiène_2001
- 28. Modulation et mécanismes régulateurs du récepteur μ -opioïde, des voies de signalisation associées et des neurofilaments dans l'addiction aux opiacés.**
http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2002/FerrerAlconM/these_body.html (site consulté en février 2015)
- 29. Les opiacés et opianalgésiques.**
<http://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/2009-2010/Hermans/1-Opiaces-BW-2.pdf> (site consulté en février 2015)
- 30. Les analgésiques centraux**
http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_20_Les_analgésiques_centraux_septembre_2005.pdf (site consulté en février 2015)
- 31. YVES LANDRY, JEAN-PIERRE GIES. Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique.** Edition Dunod. 2009
- 32. Manifestations cardiovasculaires des substances récréatives : Alcool, cocaïne, amphétamines, ecstasy, héroïne et cannabis**
http://www.srlf.org/rc/org/srlf/htm/Article/2011/20110808-095450-876/src/htm_fullText/fr/0505-Reanimation-Vol14-N3-p186_195.pdf (site consulté en février 2015)
- 33. Recherche de facteurs génétiques intervenant dans la variabilité de la réponse aux opioïdes dans le traitement de la douleur et les traitements de substitution.**
<http://www.hal.inserm.fr/tel-00750878/document> (site consulté en février 2015)
- 34. Morphiniques : Pharmacologies comparées**
http://reanesth.chu-bordeaux.fr/prog/defindex.php?idCor=Cor_120334126c023d6943e9425ba1c86a7d&plein_ecran=1 (site consulté en février 2015)

35. Les antalgiques

http://www.medecine.ups-tlse.fr/du_diu/fichiers/sallerin/antalgiques.pdf (site consulté en février 2015)

36. L'héroïne

<http://www.ulg.ac.be/upload/docs/application/pdf/2013-12/tadam.rapportfinal.i.a.heroine.pdf> (site consulté en février 2015)

37. Vous connaissez... L'héroïne

http://www.camh.ca/fr/hospital/health_information/a_z_mental_health_and_addiction_information/heroin/Pages/vous_connaissiez_lheroine.aspx (site consulté en février 2015)

38. Héroïne et opiacés

<http://csapa.ch-st-vaury.fr/index.php/drogues/34-heroine-opiacés> (site consulté en février 2015)

39. Item 20 : prévention des risques fœtaux toxicomanie et grossesse

http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item20_6/site/html/cours.pdf (site consulté en février 2015)

40. MICHEL REYNAUD. Addictions et psychiatrie. Edition Masson. Pages 7 à 12. 2005

41. Bases neurobiologiques de la récompense.

<http://neurocomp.univ-lille1.fr/Cours%202011-2012/Bases%20neurobiologiques%20de%20la%20r%C3%A9compense%20%28L3%29.pdf> (site consulté en février 2015)

42. Neurosciences de l'addiction

https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.bag.admin.ch%2Fshop%2F00010%2F00509%2F%3Flang%3Dfr%26download%3DNHzLpZeg7t%2CInp6I0NTU042I2Z6ln1ae2IZn4Z2qZpnO2Yuq2Z6gpJCJd4N4f2ym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A--

[&ei=nppcVZb6HMbxUJ6MgfAF&usg=AFQjCNFJSkmkajS_9o2pfMVLXgov96chmA](#) (site consulté en février 2015)

43. Héroïne

<http://www.healthycanadians.gc.ca/healthy-living-vie-saine/addiction/heroin-heroine-eng.php> (site consulté en février 2015)

44. Abus, dépendances et polyconsommation : stratégies de soins

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/audition_publicue_abus_dependance_19-02-07.pdf (site consulté en février 2015)

45. Héroïne, effets, risques, témoignages

http://www.psychosocial.org/psychowiki/index.php?title=H%C3%A9ro%C3%AFne_effets_risques_t%C3%A9moignages (site consulté en février 2015)

46. Les différentes phases de l'overdose à l'héroïne

<http://www.asud.org/2013/01/23/les-differentes-phases-de-loverdose-dheroine/> (site consulté en février 2015)

47. Les overdoses de cocaïne et d'opiacés : les connaître, les reconnaître, les gérer.

http://www.btec.fsi.ulaval.ca/fileadmin/btec.fsi/pdf/cahiers_BTEC/cahier-6-overdose.pdf (site consulté en février 2015)

48. Blog CSAPA quelques définitions.

<http://blogcsapa.blogspot.fr/2012/05/quelques-definitions-dependance-sevrage.html> (site consulté en février 2015)

49. Résultats de l'enquête DRAMES 2008.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9af0810d51b72ba0518900dbc00922da.pdf (site consulté en février 2015)

50. Intoxication / Overdoses opioïdes

<http://www.fosumos.ch/coroma/index.php/fr/heroine/overdose-d-opioides-intoxication-aux-opioides/81-fosumos/designerdrogen-f> (site consulté en février 2015)

- 51. Protocole de traitement de l'intoxication aiguë aux opioïdes.**
<http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/protocole-traitement-intoxication-aigue-opioides.aspx> (site consulté en février 2015)
- 52. Réduction du risque infectieux chez les usages de drogues.**
http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/87/Synthese.html#titre_n1_1 (site consulté en février 2015)
- 53. Lutte contre le VIH/sida et les infections sexuellement transmissibles en France 10 ans de surveillance 1996-2005.**
http://www.invs.sante.fr/publications/2007/10ans_vih/rapport_vih_sida_10ans.pdf (site consulté en février 2015)
- 54. DOCTEUR ALAIN MOREL. Troubles psychiatriques associés à la toxicomanie.** Le Flyer HS N°3 vol.2. Septembre 2004
- 55. Drogues et addictions, données essentielles 2013**
<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/da13com.pdf> (site consulté en février 2015)
- 56. Héroïne-Morphine**
<http://heroine-morphine.toile-libre.org/ImpactSocial.php> (site consulté en février 2015)
- 57. P.ANGEL, D.RICHARD, M.VALLEN, E.CHAGNARD. Toxicomanies_2^{ème} édition.** Edition Masson. Page 251. Octobre 2005.
- 58. Conférence de consensus Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution 23 et 24 juin 2004 Lyon (École normale supérieure)**
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TSO_court.pdf (site consulté en mars 2015)

- 59. Jean-Louis Montastruc, Philippe Arnaud, Catherine Barbier, Ivan Berlin, Chantal Gatignol, Françoise Haramburu, Georges Lagier, Maryse Lapeyre-Mestre, Michel Mallaret et Joëlle Micallef. Critères pharmacologiques d'un médicament pour la substitution de la pharmacodépendance aux opiacés. Thérapie volume 58 n°2 Pages 58 ; 123-125. Mars-Avril 2003**
- 60. RÉDUIRE LES MAUVAISES UTILISATIONS DES MÉDICAMENTS DE SUBSTITUTION DES OPIACÉS. JUIN 2004**
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/opiacés_recos.pdf (site consulté en mars 2015)
- 61. LIONEL GIBEN. Prise en charge des usagers de drogues. Doin Editions. Décembre 1999**
- 62. Les traitements de substitution aux opiacés en France : données récentes.**
<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/efxabua.pdf> (site consulté en mars 2015)
- 63. Portrait historique de la morphine aux 19e et 20e siècles : l'impact des différents courants influençant l'évolution de son utilisation dans les soins palliatifs**
http://www.med.uottawa.ca/historyofmedicine/hetenyi/Morphine_19e-20e_siecle.pdf (site consulté en mars 2015)
- 64. Histoire de la morphine « Une si longue histoire ».**
<http://www.repere-medical.com/article-317.html> (site consulté en mars 2015)
- 65. Morphine.**
<http://www.analgesique.wikibis.com/morphine.php> (site consulté en mars 2015)

- 66. Observatoire sur les statistiques communiquées sur les stupéfiants.**
https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2012/NDR_2012_Part2_Comments_F.pdf (site consulté en mars 2015)
- 67. OFFRE DE MATIÈRES PREMIÈRES OPIACÉES ET DEMANDE D'OPIACÉS POUR LES BESOINS MÉDICAUX ET SCIENTIFIQUES.**
https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2014/ND_TR_2014_3_SD_FR.pdf (site consulté en mars 2015)
- 68. BRUNO HUE. Thèse pour le doctorat d'état de docteur en pharmacie : « Production de morphine en France à partir de la paille de pavot ».**
Pages 57-58-59. Année 1986.
- 69. Manufacture of alkaloids from the poppy plant in Hungary.**
http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1961-01-01_1_page005.html (site consulté en mars 2015)
- 70. Morphine.**
<http://p.arvers.free.fr/AutreSub/heroine.PDF> (site consulté en mars 2015)
- 71. COMMISSION NATIONALE DES STUPEFIANTS ET DES PSYCHOTROPES**
Compte-rendu de la 83ième réunion du 23 avril 2009 Adopté le 23 juin 2009.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7bb0ea04db4b921b5cde23b177a3b548.pdf (site consulté en mars 2015)
- 72. KATZUNG. Pharmacologie fondamentale et clinique.** Edition PICCIN
9^{ème} édition. Chapitre 31 : Analgésiques opioïdes et leurs antagonistes.
Février 2006.
- 73. YVES LANDRY, J-P GIES. Pharmacologie. Des cibles à la thérapeutique.**
Edition Dunod. 3^{ème} édition. Juin 2014

74. Antalgie et morphine.

<http://www.esculape.com/fmc/morphine.html> (site consulté en mars 2015)

75. Protocole de TITRATION de la MORPHINE chez le patient naïf de morphiniques en cas de douleur aiguë (dose initiale et entretien) : Voie orale (ou sous cutanée si voies orale et intraveineuse impossibles) et voie intraveineuse.

http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/16_morphine_titration_vo_et_inj_v4.pdf (site consulté en mars 2015)

76. OBSERVATOIRE DES MÉDICAMENTS, DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES INNOVATION THÉRAPEUTIQUES – RÉGION CENTRE - OMÉDIT - Fiche Bon Usage : Initiation d'un traitement par morphine chez l'adulte.

<http://www.urps-ml-paysdelaloire.fr/APIMED/uploads/pdf/Morphiniques/Fiche%20initiation%20tt%20morphine.Omedit%20Centre.2007.pdf> (site consulté en mars 2015)

77. VIDAL : Morphine

http://www.uvp5.univ-paris5.fr/UV_MED/DUMU/POLYT/medic4.htm (site consulté en mars 2015)

78. Substitution aux opiacés. Synthèse des informations disponibles de 1996 à 2001 en France.

<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxofj6.pdf> (site consulté en avril 2015)

79. L'accès à la méthadone en France. Bilans et recommandations. Rapport réalisé à la demande de Bernard Kouchner. par Marie-Josée AUGÉ-CAUMON Jean-François BLOCH-LAINÉ William LOWENSTEIN Alain MOREL.

<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/024000177.pdf> (site consulté en avril 2015)

80. Information professionnelle du Compendium Suisse des Médicaments Sevre-Long®

<http://compendium.ch/mpro/mnr/7170/html/fr> (site consulté en avril 2015)

81. Le sulfate de morphine est-il un bon médicament de substitution?

Maryse Lapeyre-Mestre. Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance Addictovigilance de Toulouse.

http://www.ths-biarritz.com/wp-content/uploads/2011/12/jeudi_pleniere1_PM_lapeyre.pdf (site consulté en avril 2015)

82. PROTOCOLE DE SOIN POUR LE SYNDROME DE SEVRAGE NÉONATAL APRÈS EXPOSITION IN UTERO AUX OPIACÉS

Claude LEJEUNE, Paris, président du GEGA. Le Flyer n°50, février 2013

<http://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/contextes-de-vulnerabilite/grossesse/746-protocole-de-soin-pour-le-syndrome-de-sevrage-neonatal-apres-exposition-in-utero-aux-opiaces.html> (site consulté en avril 2015)

83. Commission des pédiatres et des puéricultrices Commission des conduites addictives Recommandations sur la prise en charge d'un syndrome de sevrage des opiacés maternels chez un nouveau-né Version du 5 décembre 2011.

https://www.google.fr/webhp?sourceid=chrome-instant&rlz=1C1AVNE_enFR617FR617&ion=1&espv=2&ie=UTF-8# (site consulté en avril 2015)

84. Définition d'un médicament.

<http://www.sante.gouv.fr/definition-d-un-medicament.html> (site consulté en avril 2015)

85. BOUVENOT ET CAULIN. Guide du bon usage d'un médicament. Edition Lavoisier. 2^{ème} édition. Pages 13-14. Novembre 2011.

86. Petit lexique de pharmacovigilance.

<http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/lexique.htm> (site consulté en avril 2015)

87. L'usage de sulfate de morphine par les usagers de drogues en France. Tendances récentes 2012-2013.

<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxatu7.pdf> (site consulté en avril 2015)

88. Pulmonary talc granulomas, pulmonary fibrosis, and pulmonary hypertension resulting from intravenous injection of talc-containing drugs intended for oral use.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1276621/> (site consulté en avril 2015)

89. Morphine, effets, risques, témoignages.

[http://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Morphine, effets, risques, t%C3%A9moignages](http://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Morphine,_effets,_risques,_t%C3%A9moignages) (site consulté en avril 2015)

Références des tableaux et figures

- **Référence A : Quand la France était leader mondial de l'opium**
<http://www.lenouveleconomiste.fr/a-la-une/quand-la-france-etait-leader-mondial-de-lopium-19871/> (site consulté en janvier 2015)
- **Référence B : L'industrie de la drogue : héroïne et société Bayer**
<http://stopdrug-elites.blogspot.fr/2010/09/trafic-drogue-payee-par-la-cia-pour-des.html> (site consulté en janvier 2015)
- **Référence C : Pavot à opium. (*Papaver somniferum* var. album)**
<http://slideplayer.fr/slide/1200509/> (site consulté en janvier 2015)
- **Référence D : Production annuelle d'opium**
<http://www.geolinks.fr/wp-content/uploads/2013/11/Sans-titre41.png>
(site consulté en janvier 2015)
- **Référence E : Pavot d'Afghanistan : de la fleur à l'héroïne**
http://www.canal-iscpa.com/local/cache-vignettes/L453xH297/cartographie_de_l_opium_ok2-8ea89.jpg (site consulté en janvier 2015)
- **Référence F : Synthèse de l'héroïne**
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Synthesis_of_Heroin_from_Opium.svg (site consulté en janvier 2015)
- **Référence G : Injection d'héroïne brune en photos**
http://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Injection_heroinne_brune_en_photos (site consulté en janvier 2015)
- **Référence H : Chasser le dragon.**
http://www.asud.org/forum2012/asud.org/mediawiki-1.12.0/index0cd1.html?title=Image:Chasser_dragon.jpg (site consulté en janvier 2015)

- **Référence I : « up your bottom » ou « plug »**
<http://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Fichier:Annus.png> (site consulté en janvier 2015)

- **Référence J : Consommation d'héroïne en fonction de l'âge et du sexe**
http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/87/Chapitre_6.html#Chap6-bib15 (site consulté en janvier 2015)

- **Référence K : Métabolisme héroïne**
<http://tidsskriftet.no/article/937786/> (site consulté en janvier 2015)

- **Référence L : Comparaison Met-encéphaline / Morphine**
http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_03/i_03_m/i_03_m_dou/i_03_m_dou.html (site consulté en janvier 2015)

- **Référence M : Développement de la tolérance pour différents effets opioïdes. Méthadone, héroïne et autres opiacés.** La prescription des opioïdes en milieu ambulatoire. André Seidenberg. Edition Médecine et hygiène_2001

- **Référence N: Polyconsommation de produits au cours du dernier mois dans les structures de première. Abus, dépendances et polyconsommations : stratégies de soins**
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/audition_publicque_abus_dependance_19-02-07.pdf (site consulté en janvier 2015)

- **Référence O : impact VIH sur UDVI**
<http://www.slate.fr/france/85919/sida-toxicomanie-benefices-massifs-politique-reduction-risques> (site consulté en février 2015)

- **Référence P : spécialités à base de méthadone disponible en France**
http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2012_Besancon_Schaeffer_Muyard_TraitementsSubstitutifs/co/Schaeffer_Muyard_Besancon_2.html (site consulté en février 2015)

- **Référence Q : Subutex® et génériques.**
http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2012_Besancon_Schaeffer_Muyard_TraitementsSubstitutifs/co/Schaeffer_Muyard_Besancon_2.html (site consulté en février 2015)

- **Référence R : Suboxone®**
http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2012_Besancon_Schaeffer_Muyard_TraitementsSubstitutifs/co/Schaeffer_Muyard_Besancon_2.html (site consulté en février 2015)

- **Référence S : Les Médicaments de Substitution aux opiacés.**
L'HEROÏNE - CIRDD Alsace
http://www.cirddalsace.fr/docs/revue_toxibase/pdf/dossier_heroine.pdf (site consulté en février 2015)

- **Thériaque**
<http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php> (site consulté en février 2015)

- **Conférence de consensus Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution 23 et 24 juin 2004 Lyon (École normale supérieure)**
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TSO_court.pdf (site consulté en février 2015)

- **Référence T : Quantités de BHD et de méthadone consommées de 1995 à 2013 et Évolution semestrielle du nombre de personnes remboursées d'un MSO entre 2004 et 2013.**
<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxabua.pdf> (site consulté en février 2015)

- **Référence U : Surdoses mortelles de 1985 à 2007**
<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxejq5.pdf> (site consulté en février 2015)

- **Référence V : solution de tartrate de morphine**
<http://www.med-dept.com/medical-kits-contents/class-9-items-drugs-chemicals-and-biological-stains-morphine-tartrate/> (site consulté en février 2015)

- **Référence W : Statistiques morphine**
https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2012/NDR_2012_Part2_Comments_F.pdf (site consulté en mars 2015)

- **Référence X: le sulfate de morphine**
<http://up.sur-la-toile.com/iYr0> (site consulté en mars 2015)

- **Référence Y : boîtes d'ACTISKENAN®**
<http://marques.expert/bristol-myers-squibb/actiskenan-5-mg-upsa-3938635.html> (site consulté en mars 2015)

<http://marques.expert/bristol-myers-squibb/actiskenan-10-mg-upsa-3938635.html> (site consulté en mars 2015)

<http://marques.expert/bristol-myers-squibb/actiskenan-20-mg-upsa-3938635.html> (site consulté en mars 2015)

<http://marques.expert/bristol-myers-squibb/actiskenan-30-mg-upsa-3938635.html> (site consulté en mars 2015)

- **Référence Z: Boîtes de SKENAN L.P. ®**
<http://marques.expert/laboratoires-ethypharm/skenan-l-p-10mg-ethypharm-4173311.html> (site consulté en mars 2015)

<http://marques.expert/laboratoires-ethypharm/skenan-l-p-30mg-ethypharm-4173311.html> (site consulté en mars 2015)

<http://marques.expert/laboratoires-ethypharm/skenan-l-p-200mg-ethypharm-4173311.html> (site consulté en mars 2015)

- **Référence A1 : Equivalence des doses selon la voie d'administration. VIDAL : Morphine**
http://www.uvp5.univ-paris5.fr/UV_MED/DUMU/POLYT/medic4.htm
(site consulté en mars 2015)

- **Référence A2 : Comparaison des critères de substitution. Substitution aux opiacés. Synthèse des informations disponibles de 1996 à 2001 en France.**
<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxofj6.pdf> (site consulté en mars 2015)

- **Référence A3: Marie-Josée AUGÉ-CAUMON Jean-François BLOCH-LAINÉ William LOWENSTEIN Alain MOREL, L'accès à la méthadone en France. Bilans et recommandations. Rapport réalisé à la demande de Bernard Kouchner, 30 mai 2001**
<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/024000177.pdf> (site consulté en avril 2015)

- **Référence A4 : Evolution des ventes de spécialités à base de morphine**
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7bb0ea04db4b921b5cde23b177a3b548.pdf (site consulté en avril 2015)

- **Référence A5 : Score de Lipsitz**
<http://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/contextes-de-vulnerabilite/grossesse/746-protocole-de-soin-pour-le-syndrome-de-sevrage-neonatal-apres-exposition-in-utero-aux-opiaces.html> (site consulté en avril 2015)

- **Référence A6 : Pulmonary talc granulomas, pulmonary fibrosis, and pulmonary hypertension resulting from intravenous injection of talc-containing drugs intended for oral use.**
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1276621/> (site consulté en avril 2015)

- **Référence A7 : Prix courant en fonction de l'accessibilité du SKENAN® en 2013. L'usage de sulfate de morphine par les usagers de drogues en France. Tendances récentes 2012-2013.**
<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxatu7.pdf> (site consulté en avril 2015)

- **Référence A8 : Prévalence d'usage déclaré de sulfate de morphine au cours du mois précédent par les usagers.**
<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxatu7.pdf> (site consulté en avril 2015)

SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de
l'Ordre des Pharmaciens 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 et 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 des 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*

Rémi MENGARDUQUE, le 3 septembre 2015

Thèse pour l'obtention du **DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
Thèse n°

Discipline : PHARMACIE

LA SUBSTITUTION DE L'HEROÏNE PAR LA MORPHINE

Résumé

Les années 1990 ont été marquées par l'augmentation importante du nombre d'overdose chez les héroïnomanes. Les pouvoirs publics ont alors décidé de mettre en place des traitements pour ces toxicomanes. C'est ainsi que le SUBUTEX® et la METHADONE® ont été mis en place avec une indication nouvelle : le traitement substitutif des pharmaco-dépendances majeures aux opiacés. Jusqu'alors, ces patients suivaient des traitements de substitution basés sur un autre opiacé, la morphine sans qu'elle n'en ait l'indication. Le ministre de la santé de l'époque a mis en place la circulaire Girard de 1996 qui a permis l'utilisation de cette molécule dans la substitution aux opiacés dans des conditions bien précises. Vingt ans après, quelle est la situation de cette substitution par la morphine ?

Mots clés

Héroïne – Morphine – Substitution – Addiction – Overdose – Opium – Méthadone® – Subutex® – Mésusage

Jury

Monsieur Christian TOUSSAINT	Maître de conférences	Président
Madame Isabelle BAUDRIMONT	Maître de conférences	Juge
Madame Odile MARI	Docteur d'Etat en Pharmacie	Juge

Université de Bordeaux
UFR des sciences pharmaceutiques
146 rue Léo Saignat
33000 BORDEAUX

