



HAL
open science

Héroïnomanie et traitements de substitution disponibles en officine

Magali Dumon

► **To cite this version:**

Magali Dumon. Héroïnomanie et traitements de substitution disponibles en officine. Sciences pharmaceutiques. 2002. dumas-01242854

HAL Id: dumas-01242854

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01242854>

Submitted on 14 Dec 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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

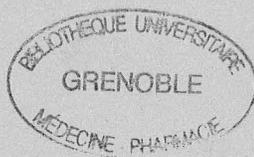
Année 2002

N°: 7007

**HEROÏNOMANIE ET TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION
DISPONIBLES EN OFFICINE**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

DUMON MAGALI
Née le 06 novembre 1975 à VALENCE (26)



THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 4 AVRIL 2002 A 19 HEURES

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

- Mr Le Professeur BENOIT-GUYOD J-L, Président du jury,
- Mr Le Docteur ROSSI Stéphane,
- Mr CLAIRET Georges.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2002

N°:

**HEROÏNOMANIE ET TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION
DISPONIBLES EN OFFICINE**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

DUMON MAGALI

Née le 06 novembre 1975 à VALENCE (26)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 4 AVRIL 2002 A 19 HEURES

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Mr Le Professeur BENOIT-GUYOD J-L, Président du jury,

Mr Le Docteur ROSSI Stéphane,

Mr CLAIRET Georges.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	Josette	Chimie Analytique
BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-technique
CUSSAC	Max	Chimie Thérapeutique
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Générale
DEMENGE	Pierre	Physiologie/Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Microbiologie-immunologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GOULON	Chantal	Physique-Pharmacie
GRILLOT	Renée	Parasitologie
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
RIBUOT	Christophe	Physiologie-Pharmacologie
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacie Galénique

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

MAITRES DE CONFERENCE DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie
ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique
BARTOLI	Marie-Hélène	Pharmacie clinique et biotech.
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie
BURMEISTER	Wilhelm	Physique
CARON	Cécile	Biologie Moléculaire
CHARLON	Claude	Chimie Pharmacie
DELETRAZ	Martine	Droit Economie Pharmaceutique
DIJOUX-FRANCA	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
DURMORT-MEUNIER	Claire	Virologie moléculaire structurale
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique
FAURE	Patrice	Biochimie C
FAURE-JOYEUX	Marie	Physiologie-Pharmacologie
FOUCAUD-GAMEN	Jacqueline	Bactériologie-Virologie
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique
GUIRAUD	Pascale	Biologie Cellulaire
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique
HINNINGER-FAVIER	Isabelle	LBSO-Biochimie C
KRIVOBOK	Serge	Botanique-Cryptogamie
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique
PERA	Marie-Hélène	Chimie Organique
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique Alimentaire
PINEL	Claudine	Parasitologie
RAVEL	Anne	Chimie Analytique
RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie
RICHARD	Jean-Michel	Chimie Toxicologique-Ecotoxicologie
RIONDEL	Jacqueline	Physiologie-Pharmacologie
TAILLANDIER	Georges	Chimie Organique
VILLEMANN	Danièle	Physique Pharmacie
VILLET	Annick	Chimie Analytique

Merci ...

A Monsieur le Professeur **Jean- Louis BENOIT-GUYOD,**

qui nous fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Avec toute ma reconnaissance pour les conseils que vous m'avez prodigués au cours de ce travail.

A Monsieur le Docteur **Stéphane ROSSI,**

pour avoir accepté d'encadrer cette thèse et m'avoir aidé dans sa réalisation.

Je te remercie pour tous tes conseils et du grand soutien que tu m'as apporté au cours de ce travail et durant toutes mes années d'études.

A Monsieur **Georges CLAIRET,**

Pour avoir bien voulu se joindre aux membres du jury.

Je vous remercie de vos nombreux conseils et de la formation professionnelle que vous m'avez apportée.

A mon Grand- Père.

A mes parents,

Vous m'avez donné la chance de pouvoir choisir ma profession et m'avez permis de poursuivre au mieux ces six longues années d'études. Je vous remercie également pour votre soutien tout au long de ce travail.

A Jérémi, ma grand-mère, et ma famille.

Pour leur soutien affectif.

A Stéphane,

Sans ton aide et ton soutien, je n'aurai jamais passé le cap de cette première année.

A mes Amis,

A Sophie, Bénédicte, Florence, Alexandra, Marina, Isabelle, Eva, Yoann, Gêrôme, Benoît, Julien et Yama,

Présents à tous les moments, les meilleurs, comme les plus difficiles.

SOMMAIRE

1^{ère} Partie : Héroïne et Opioides.....	12
1. Produits, origines, propriétés générales.....	14
2. Historique.....	21
3. Les modes d'utilisation.....	23
4. Aspects pharmacologiques.....	25
4.1. L'action cellulaire: récepteurs et opiacés endogènes.....	25
4.2. L'activité sur le système nerveux central.....	32
4.3. L'activité somatique.....	33
4.4. Tolérance et dépendance.....	35
5. Aspects pharmacocinétiques.....	38
2^{ème} Partie : Les Traitements de Substitution Disponibles en Ville.....	40
1. Généralités.....	42
1.1. Objectifs.....	42
1.2. Principes.....	42
1.3. Intérêts somatiques.....	43
1.4. Intérêts psychosociaux.....	44

2. La Méthadone®	45
2.1. Propriétés chimiques et pharmacologiques de la Méthadone®	46
2.3. Posologie et mode d'administration	50
2.4. Contre-indications.....	51
2.5. Mises en garde et précautions d'emploi	51
2.6. Interactions médicamenteuses.....	53
2.7. Grossesse et allaitement.....	55
2.8. Effets indésirables.....	55
2.9. Conditions de prescription et de délivrance.....	57
2.10 Intérêts de la prescription de Méthadone®.....	60
3. Le Subutex® ou Buprénorphine	63
3.1. Propriétés chimiques et pharmacologiques de la buprénorphine.....	64
3.2. Posologie et mode d'administration	70
3.3. Contre-indications.....	73
3.4. Précautions d'emploi	73
3.5. Mises en garde	74
3.6. Grossesse et allaitement.....	74
3.7. Effets indésirables.....	75
3.8 Conditions de prescription et de délivrance.....	76
4. Le choix du produit de substitution	80

3^{ème} Partie :

Le toxicomane, complications et prise en charge de la toxicomanie	84
1. Définitions	85
2. Clinique de l'intoxication Chronique	88
2.1. Stade 1 : Contamination.....	88
2.2. Stade 2 : quand la toxicomanie est installée	89
2.3. Stade 3 : stade de toxicomanie évoluée	91
3. Le syndrome de manque.....	92
4. Toxicomanie et complications	95
4.1. Les complications médicales	95
4.2 Les complications sociales.....	107
5. La prise en charge médicale.....	108
5.1. Le contrat de soins	110
5.2 La première consultation chez le généraliste	112
5.3 Les centres spécialisés de soins aux toxicomanes	116
Conclusion	120
 Conclusions.....	 121
 BIBLIOGRAPHIE.....	 124

Introduction

De tous les temps, les hommes ont cherché dans la consommation de substances psychotropes un moyen de s'exprimer, de se dépasser, de se mettre en prise directe avec le divin, mais aussi un plaisir accessible immédiat.

La plupart des substances psychoactives ont une existence millénaire.

Les toxicomanies occupent une place prépondérante dans l'actualité médico-sociale depuis plus d'une vingtaine d'années. Les dépendances aux opiacés, et particulièrement à l'héroïne, sont parmi les plus graves.

La politique de lutte contre la toxicomanie se conçoit dans le cadre d'une prise en charge globale d'un problème de santé publique associant prévention, soins, accès aux soins et réinsertion.

La commercialisation de la méthadone et d'un fort dosage de buprénorphine comme traitements de substitution a permis de mettre en place une politique de réduction des risques infectieux et des risques liés à la délinquance.

Le but de ce travail va être de se familiariser avec le produit toxique, les traitements substitutifs disponibles en officine de ville et le toxicomane.

1^{ère} PARTIE**HEROÏNE ET OPIOÏDES**

Généralités

Le but du présent travail est de rassembler les différentes thérapeutiques disponibles en officine dans le cadre de la substitution aux morphiniques. Cette première partie va nous permettre de nous familiariser avec l'héroïne qui dans ce type de toxicomanie est particulièrement incriminée et quelques autres opioïdes dont le mode d'action est similaire.

Le terme d'opioïdes est volontairement employé de préférence à celui d'opiacés. SEINDENBERG A. et HONEGGER U. dans leur ouvrage intitulé "*Méthadone, héroïne, et autres opioïdes*" des éditions Médecine et Hygiène, publié en 2001, insistent sur la différence entre de ces deux termes.

Le terme d'**opiacés** regroupe toutes les substances dérivées de l'opium, c'est à dire extraites du suc de la capsule de pavot (*Papaver somniferum*).

Celui d'**opioïdes** regroupe tous les agonistes morphiniques, qui se lient aux récepteurs opioïdes et ont une activité intrinsèque.

Tous les alcaloïdes de l'opium ne possèdent pas d'effet agoniste morphinique et ne se lient pas forcément aux récepteurs endogènes. Tous les opioïdes ne sont pas des opiacés ; ils appartiennent à différents groupes chimiques.

Actuellement les opioïdes sont classés en :

- Opiïdes naturels ;
- Opiïdes semi-synthétiques ;
- Opiïdes synthétiques ;
- Métabolites actifs de l'héroïne et de la morphine ;
- Peptides opioïdes endogènes.

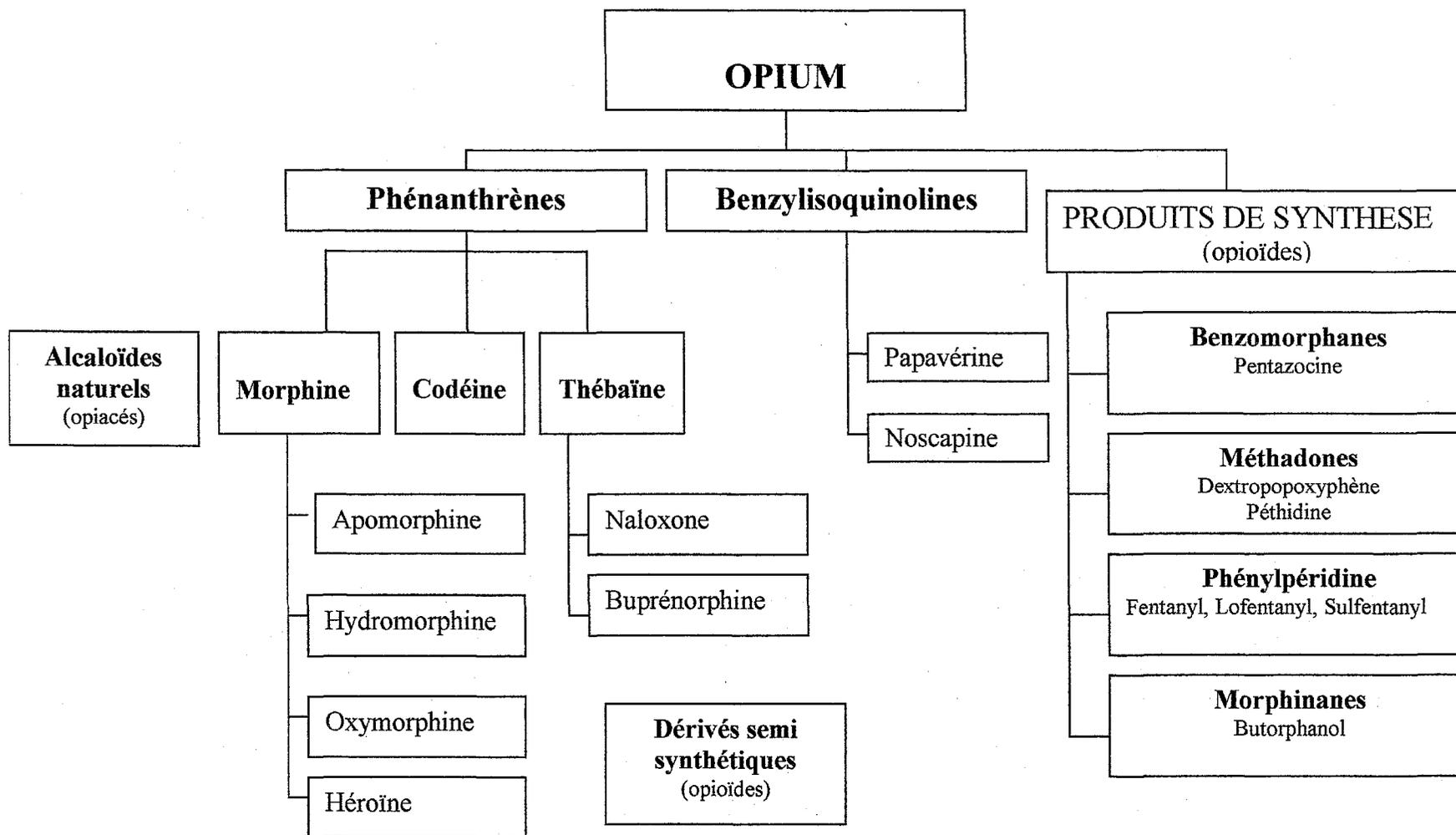


Figure n°1 : Dérivés de l'opium (JAFTE J.H., 1990)

1. Produits, origines, propriétés générales

L'héroïne est une substance obtenue à partir de la morphine, alcaloïde naturel de l'opium.

Il s'agit d'une morphine-base estérifiée sur les carbones 3 et 6 : cette double estérification en milieu sulfurique justifie sa désignation chimique après chlorhydratation, de chlorhydrate de diacétylmorphine. Les deux fonctions acétyle augmentent la solubilité de la molécule dans les lipides et expliquent la rapidité de son action dans le cerveau, essentiellement constitué de phospholipides. Cette singularité physico-chimique explique donc la précocité et la violence de son action après injection (il s'agit du "flash" recherché par les toxicomanes).

La morphine est un alcaloïde provenant de la plante *Papaver somniferum*. La famille des papavéracées est constituée de six espèces distinctes dont *Papaver somniferum* n'est qu'un des représentants cultivés. Il existe au moins une espèce sauvage, *Papaver setigerum*, qui contient également des quantités significatives de morphine. De nombreux hybrides de la plante sont apparus et les fleurs vont du blanc au violet en passant par le rose et le rouge (L'aspect général est voisin du coquelicot de nos régions à la taille près).

On en incise la capsule pour recueillir l'exsudat contenant la morphine : l'opium.

Le rendement des cultures permet d'obtenir dans des régions humides et ensoleillées environ 10 kg d'opium par hectare, au minimum. Le cycle complet de la semence à la récolte de l'opium prend environ 3 mois.

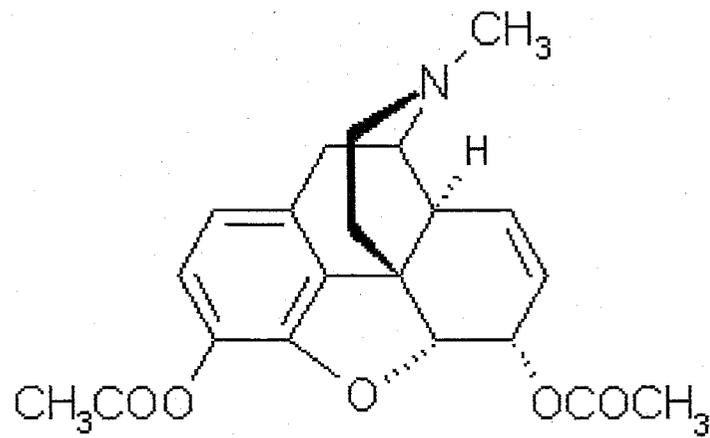
Les principaux dérivés de la morphine, outre l'héroïne, sont:

- la 3-méthyl-morphine ou codéine. C'est le plus important des alcaloïdes de l'opium après la morphine. Sa teneur dans l'opium varie de 0,3 à 3 % ;
- la 3-éthyl-morphine ou codéthylène ;
- la morpholinyléthylmorphine ou homocodeine ou pholcodine.

La codéine, la codéthyline et la pholcodine possèdent des propriétés antitussives et sont des précurseurs métaboliques de la morphine.

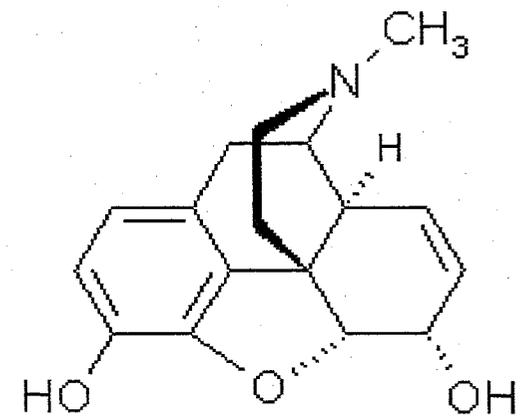
D'autres substances telles que la péthidine (Dolosal®), la buprénorphine (Subutex®), le dextromoramide (Palfium®), le dextropoxyphène et la méthadone dont la structure chimique est proche, ne possèdent pas dans leur structure le noyau morphinane, mais ont une action pharmacologique proche.

Structure chimique des molécules de morphine et d'héroïne



Héroïne

Figure n°2



Morphine

Figure n°3

Molécules morphinomimétiques

(d'après FONTAA V. et SENNINGER J-L. Le médecin et le toxicomane, Collection reflexe, 1998, p. 65)

Agonistes purs		Agonistes partiels	Agonistes/ Antagonistes	Antagonistes
Agonistes forts	Agonistes faibles			
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Morphine (Moscontin®, Skenan®) ◆ Péthidine (Dolosal®) ◆ Méthadone (Méthadone®, LAAM®) ◆ Fentanyl® ◆ Alfentanyl (Rapifon®) ◆ Sufentanyl (Sufenta®) 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Codéine (Néocodion®, Nétux®, Codoliprane®...) ◆ Dihydrocodéine (Dicodin®) ◆ Dextropoxyphène (Di-Antalvic®, Propofan®) ◆ Codéthyline® 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Buprénorphine (Subutex®, Temgésic®) 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Pentazocine (Fortal®) ◆ Nalbuphine (Nubain®) ◆ Nalorphine (Nalorphin®) 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Naltrexone (Nalorex®) ◆ Naloxone (Narcan®)

Tableau n°1

L'héroïne n'est jamais un produit pur à 100%.

Elle contient divers adjuvants qui signalent généralement sa provenance et son élaboration. Ses procédés de fabrication sont nombreux, ce qui explique les différentes qualités d'héroïne rencontrées sur le marché.

⇒ L'héroïne n° 3 ou brown-sugar est traditionnellement utilisée comme drogue à fumer. Il s'agit d'une substance granuleuse de couleur brune ou grise, ressemblant à de la litière pour chats. Elle est obtenue par acétylation directe de la poudre d'opium ou de la morphine non purifiée. Le rendement de cette opération est très médiocre et l'on obtient en pratique un mélange titrant 50 à 70% d'héroïne. Cette héroïne contient une importante proportion d'impuretés telles que la strychnine, la quinine, la scopolamine, l'aspirine et la caféine, ou des impuretés opiacées elles mêmes plus ou moins acétylées comme la codéine, la noscapine, et la papavérine.

Cette héroïne très appréciée en Asie du sud-est et plus spécialement à Hongkong, doit être normalement fumée, mais en Europe, les toxicomanes prirent l'habitude de la prendre par injection intraveineuse après l'avoir réduite en poudre. L'héroïne n° 3 n'a pas connu, en France, une grande vogue chez les héroïnomanes qui lui ont toujours préféré l'héroïne n°4.

⇒ L'héroïne n° 4 désigne, en fait, la poudre blanche très fine et légère obtenue en poussant un peu plus le raffinage de la morphine. En effet, après acétylation, l'héroïne est ensuite chlorhydratée puis lavée de ses impuretés et blanchie par une procédure faisant appel au charbon de bois ou au noir animal. Purifiée à l'éther, elle est ensuite mise à sécher sur des plateaux contenant de la chaux.

Cette héroïne, souvent très pure, nous parvient surtout des laboratoires du "Triangle d'or" (aux frontières de la Birmanie, du Laos et de la Thaïlande), mais aussi du Liban, de Syrie et, de plus en plus, du Pakistan. La couleur du produit, sa finesse ainsi que sa pureté dépendent du pays d'où elle est originaire ; blanche et très pure en Thaïlande, blanche au Liban, elle sera brune ou beige en Syrie, au Pakistan, ou encore en Iran.

Le Mexique produit de plus en plus une héroïne n°4 de couleur brune, mais elle est généralement écoulée sur le marché nord-américain et notre pays n'est pas encore touché.

L'héroïne "de rue" contient en fonction des pays entre 5 et 25% de produit pur. Elle est "coupée" par mélange à la caféine, à la diphenhydramine, à la quinine, à la procaine, mais aussi au talc, à la strychnine, au mannitol, au lactose, au dextrose, au plâtre. Le pourcentage variable de produit pur, et les produits de coupage, sont responsables de nombreux accidents.

De plus, l'héroïne s'hydrolyse spontanément lorsqu'elle n'est pas conservée dans des conditions adéquates et donne successivement de la monoacétyl-morphine puis de la morphine. Cette dégradation dépend notamment du pH (elle est maximale pour un $\text{pH} > 4$) et de la température.

2. Historique

L'opium, extrait du pavot indien, fut utilisé à des fins thérapeutiques de la plus haute Antiquité au début du XX^{ème} siècle, notamment pour induire une sédation des douleurs. C'est à partir de la seconde moitié du XIX^{ème} siècle que l'on repère une sensible augmentation des cas d'usage abusif de préparations médicales à base d'opium (laudanum et autres opiats) ou de l'opium lui-même, fumé sous forme de chandoo. Les premiers témoignages sur les signes de tolérance et de dépendance accompagnant son utilisation se multiplient et les intellectuels de l'époque publient des descriptions édifiantes sur leurs ivresses thébaïques.

L'alcaloïde à l'origine des propriétés analgésiques de l'opium, la morphine, a été isolé par Sertürner quelques décennies auparavant, en 1819.

Rapidement, l'invention de la seringue hypodermique par Charles-Gabriel Pravaz, va permettre de l'utiliser par voie parentérale. Cette véritable révolution de la thérapeutique des affections douloureuses constitue par ailleurs le point de départ de la toxicomanie moderne aux opiacés.

Dès le début du XX^{ème} siècle, l'usage de la morphine est abandonné au profit de celui de l'un de ses dérivés, l'héroïne. Cet ester de la morphine a été synthétisé en 1874 au Saint Mary's Hospital de Londres par C. R. A. Wright. Un chimiste allemand de la firme Bayer, Heinrich Dreser, reprend en 1898 les travaux entre temps abandonnés par Wright, affine le procédé de synthèse, et, rapidement expérimente la nouvelle substance sur l'homme (BACHMANN C., COPPEL A., 1989).

L'héroïne est désignée comme diamorphine dans les pharmacopées anglo-saxonnes et comme héroïne par abus de langage puisque le terme est en fait une véritable marque déposée, un nom de spécialité, protégeant un brevet déposé à la fin du XIX^{ème} siècle par la firme Bayer. L'industrie pharmaceutique la proposait alors comme... antitussif chez les tuberculeux, comme remède contre les pneumonies. L'héroïne fut d'emblée présentée comme une substance d'administration aisée, ne donnant pas lieu à tolérance ou dépendance, indiquée donc pour guérir des pathologies qui engendrent un sentiment de crainte intense dans l'imaginaire populaire de l'époque : les maladies pulmonaires.

De plus, elle semblait alors constituer un traitement radical des... morphinomanes qui, bien sûr, abandonnaient rapidement la « fée grise » pour se tourner vers l'alcaloïde de synthèse, plus puissant. Morel Lavallée le soulignait bien en 1900 : « *La morphine remplacée par l'héroïne ; pas d'euphorie, plus de toxicomanes : traitement héroïque de la morphinomanie* ».

Heinrich Dreser lui-même fut probablement abusé par le fait que la diacétylmorphine pouvait être utilisée à des doses bien moindres que la morphine.

Pendant une dizaine d'années environ, l'héroïne fit l'objet d'une campagne publicitaire sans précédent, y voisinant volontiers avec l'aspirine découverte à peu près à la même période. L'héroïne médicale suscitera de nombreux cas de dépendance : ainsi le nombre d'héroïnomanes est estimé à environ 500 000 dans les Etats-Unis des années 10, où elle est venue remplacer l'opium largement utilisé par la population d'origine chinoise. Bien que de nombreux travaux alarmants aient été publiés déjà, l'industrie pharmaceutique réussit à empêcher que la diacétylmorphine ne fasse l'objet d'une condamnation lors du Congrès de Shanghai en 1909. (BACHMANN C., COPPEL A., 1989)

Les dangers que présente son usage n'échappèrent cependant pas longtemps aux médecins et l'héroïne fut inscrite sur les premières listes de substances toxicomanogènes soumises à contrôle, aussi bien en droit international (1912) qu'en droit français (1916). (CABALLERO F., BISIYOU Y. ; *Droit de la drogue*, Dalloz, Paris, 2000)

Après avoir figuré au Codex français à partir de 1898 comme simple sédatif, la diacétylmorphine fut inscrite au tableau des stupéfiants dès 1916 et son usage médical tomba rapidement en désuétude.

Toute administration thérapeutique est interdite en France depuis 1962 et l'héroïne a été supprimée de notre Pharmacopée en 1971. Son classement juridique la désigne aujourd'hui comme l'une des substances soumises à la prohibition la plus rigoureuse. La Convention Unique de 1961 la fait figurer dans la liste I des stupéfiants mais également dans la liste IV des stupéfiants ne présentant pas d'avantages thérapeutiques. Des dispositions spécifiques restent néanmoins prévues, susceptibles d'autoriser l'usage d'héroïne dans le cadre de traitements de désintoxication.

3. Les modes d'utilisation

L'**opium**, recueilli après incision des capsules de pavot est sous forme d'un latex blanc qui coagule, sèche et brunit au soleil. Pétri et raclé en pains, on obtient l'opium brut. Dissous, il peut être mangé ou bu, mais il est consommé généralement par inhalation. A partir de l'opium, sont obtenus une vingtaine d'alcaloïdes, dont la morphine et la codéine.

La **morphine** s'injecte par voie intraveineuse, s'absorbe oralement et peut également être inhalée (sniffée) ou fumée. Par voie orale, l'action pharmacodynamique est plus lente à se manifester, mais dure plus longtemps .

La **codéine** qui entre dans de nombreuses préparations pharmaceutiques , s'absorbe par voie buccale ou, en solution, s'injecte par voie intraveineuse. Elle sert souvent de substitutif aux héroïnomanes et morphinomanes en état de manque.

L'**héroïne** sous forme de sel hydrosoluble (chlorhydrate, sulfate) est en général injectée par voie intraveineuse (shoot), plus exceptionnellement par voie sous cutanée, après avoir été diluée dans un peu d'eau chauffée et souvent acidifiée de manière à augmenter sa solubilité. Cette injection intraveineuse constitue le fix.

En pratique, la dose d'héroïne en poudre est disposée dans un petit récipient, une cuillère le plus souvent ; après avoir ajouté un peu d'eau, le mélange est chauffé afin de diluer cette pâte. La solution peut être filtrée à travers un morceau de coton dans une seringue. Cette filtration qui doit retirer toutes les impuretés, est en fait une source supplémentaire de corps étrangers sous la forme de fibres de coton.

La solution préparée est ensuite aspirée dans une seringue et injectée. Généralement, l'héroïnomanes tente d'aspirer du sang dans la seringue car l'injection rapide de l'héroïne d'abord mélangée au sang est sensée provoquer un " flash" plus intense (méthode de la tirette). Tous les abords (bras, cheville, jambe, base du cou...) sont utilisés de façon à masquer au maximum les stigmates des injections.

L'administration orale est impossible car l'activité est trop réduite pour les toxicomanes : l'héroïne subit un effet de premier passage hépatique souvent important venant considérablement limiter sa biodisponibilité.

L'héroïne peut être « sniffée », le produit franchissant alors la muqueuse nasale avant de gagner le sang. Ce type de consommation permet de résorber en quelques minutes le tiers molécules inhalées à travers la muqueuse nasale.

L'héroïne sous forme de base libre peut être quant à elle fumée, tout comme la cocaïne base popularisée sous la désignation de *crack*. « Chasser le dragon » consiste à inhaler des vapeurs d'héroïne chauffée au-dessus d'une flamme, le plus souvent sur du papier d'argent (STRANG J. et al, 1997).

La consommation d'héroïne fumée est signalée dès le début des années 20 à Shanghai. Elle se développe ensuite dans le reste de l'Asie et aux Etats-Unis rapidement, pour s'y généraliser dans les années 30. Il s'agit d'une méthode considérée comme raffinée et élitiste dans les années 50. Elle devient courante en Europe dans les années 70 puis dans le sous-continent indien dans les années 80. Le développement de cette forme particulière de toxicomanie tient au moindre risque qu'elle fait courir vis-à-vis de la transmission des maladies infectieuses, notamment du SIDA, à des considérations culturelles et à la qualité des héroïnes disponibles, l'héroïne brune (souvent pakistanaise) étant plus appropriée à ce type d'usage. Ce mode d'administration de la drogue n'est pas reconnu dans certaines régions du globe (Etats-Unis, Australie) comme constitutif d'un véritable problème d'héroïnomanie contrairement à l'usage par voie intraveineuse.

L'héroïne est souvent utilisée dans un contexte de polytoxicomanie. Il est impossible de cerner tous les aspects de cette pratique. Soulignons toutefois la fréquente association d'héroïne et de cocaïne appelée *speed-ball* : dans ce cas, les effets stimulants de la cocaïne visent à limiter les effets dépresseurs de l'opiacé.

4. Aspects pharmacologiques

Les opiacés, qu'il s'agisse des alcaloïdes naturels (morphine, codéine), synthétiques, ou de peptides opiacés endogènes (endorphines, enképhalines), agissent au niveau des cellules après fixation sur des structures membranaires spécifiques, les récepteurs opioïdes.

4.1. L'action cellulaire: récepteurs et opiacés endogènes

(DHAWAN B. et al, 1998 ; FONTAA V. et SENNINGER J-L., 1997 ; FOWLER C. et FRASER G., 1994 ; GIROS B. et SCHWARTZ J-CH., 1987)

Les récepteurs aux opiacés ont été mis en évidence en 1973. L'existence de ces sites récepteurs suggéra la présence de substances endogènes capables d'interagir avec eux. Les découvertes suivantes ont permis de définir un peu plus précisément le système opioïdérique qui est constitué de peptides opioïdes endogènes, de voies métaboliques spécifiques pour ces ligands endogènes, de récepteurs membranaires spécifiques et par un site de fixation non spécifique.

Récepteurs opioïdes

Comme tous les opiacés, l'héroïne exerce son action en se liant à des récepteurs exprimés sur la membrane des neurones et de divers autres types de cellules, notamment les cellules sanguines. Il existe plusieurs types de récepteurs aux opiacés : μ , κ , δ , ϵ . Les progrès récents en pharmacologie laissent penser qu'il existe des sous-types au sein de chaque catégorie, et même qu'il pourrait exister des complexes récepteurs constitués de sous-unités de catégories différentes.

- Les récepteurs μ (mu comme morphine) dominent largement et les opiacés susceptibles de donner lieu à usage abusif présentent une forte affinité pour ces récepteurs.

Des études menées sur des souris démunies de récepteurs μ montrent qu'elles ne réagissent pas à l'action analgésique de la morphine et ne deviennent pas dépendantes de la morphine après administration répétée. L'administration de naloxone ne précipite pas de signes de sevrage. Le récepteur μ constitue donc vraisemblablement la cible privilégiée des morphiniques (Nature, vol. 383, 31 octobre 1996.). Pour autant, ces souris mutantes ne sont pas plus sensibles à la douleur que les souris de référence, ce qui laisse à penser que l'organisme compense ce déficit congénital.

Il existerait deux sous-types de ce récepteur, les récepteurs μ_1 et μ_2 .

μ_1 aurait une affinité équivalente pour les enképhalines et la morphine, alors que μ_2 présenterait une affinité préférentielle pour la morphine.

- Les récepteurs δ (delta comme DADL-enképhaline) ont une plus grande affinité pour les enképhalines endogènes que pour la morphine.
- Les récepteurs κ (kappa comme Kétocyclacozine) sont plus spécifiques des dynorphines. A l'inverse des deux premières catégories, ces récepteurs présentent peu ou pas d'affinité avec la β -endorphine. Il existerait également plusieurs sous-types: κ_{1a} , κ_{1b} , κ_2 , κ_3 .
- Le récepteur ξ est encore hypothétique. Certains auteurs estiment qu'il s'agit en fait de récepteurs κ_2 , ou de complexes récepteurs composés de sous unités distinctes de types différents.

Les récepteurs sont des structures protéiques relativement constantes chez de nombreuses espèces de mammifères. Ces récepteurs appartiennent à la grande famille des récepteurs couplés à une protéine G, mais les mécanismes de transduction membranaire permettant à la molécule opiacée de déclencher une réponse à l'intérieur même de la cellule restent encore mal élucidés : dans la plupart des cas, la stimulation des récepteurs opiacés détermine une hyperpolarisation cellulaire (souvent liée à des modifications de conductance ionique), ou l'inhibition de systèmes enzymatiques.

Les conséquences de l'activation ou de l'inhibition cellulaires induites par action sur ces récepteurs sont multiples:

- inhibition du relargage des neurotransmetteurs des voies nociceptives afférentes (analgésie),
- inhibition de neurones inhibiteurs, des voies dopaminergiques notamment ainsi que des interneurons GABAergiques (d'où hyperdopaminergie et renforcement positif de l'expérience expliquant le développement d'une dépendance psychique majeure).

Les récepteurs μ sont, nous l'avons vu, probablement responsables des effets analgésiques majeurs des morphiniques, des effets euphorisants, dépresseurs respiratoires et de l'induction de la pharmacodépendance.

Les récepteurs μ et δ participent plus ou moins directement au contrôle de l'humeur, aux effets de renforcement, à la régulation de la fonction ventilatoire, au contrôle de certaines fonctions endocriniennes et digestives, au contrôle de la nociception dans des proportions mal élucidées.

Les dérivés de la morphine qui activent les récepteurs après fixation sont des agonistes opiacés (morphine, codéine, héroïne, méthadone, LAAM, etc.) alors que ceux qui se fixent mais ne donnent ensuite aucune action sont des antagonistes (naloxone, naltrexone). Certaines molécules sont à la fois agonistes et antagonistes selon les types de récepteurs (buprénorphine).

Ces divers opiacés peuvent se fixer sur les récepteurs avec une affinité variable, c'est-à-dire avec une puissance variable.

Les récepteurs aux opiacés se trouvent essentiellement localisés dans le striatum, le tronc cérébral (noyaux du raphé et du trijumeau en particulier), ainsi que dans la moelle, en particulier au niveau de la corne postérieure et de la substance gélatineuse. Ils sont également présents dans les plexi neuraux, au niveau du tractus gastro-intestinal et dans diverses zones du système nerveux autonome, ainsi qu'au niveau des globules blancs.

Il n'est donc pas étonnant que l'administration d'opiacés induise des effets pharmacologiques et cliniques très variés.

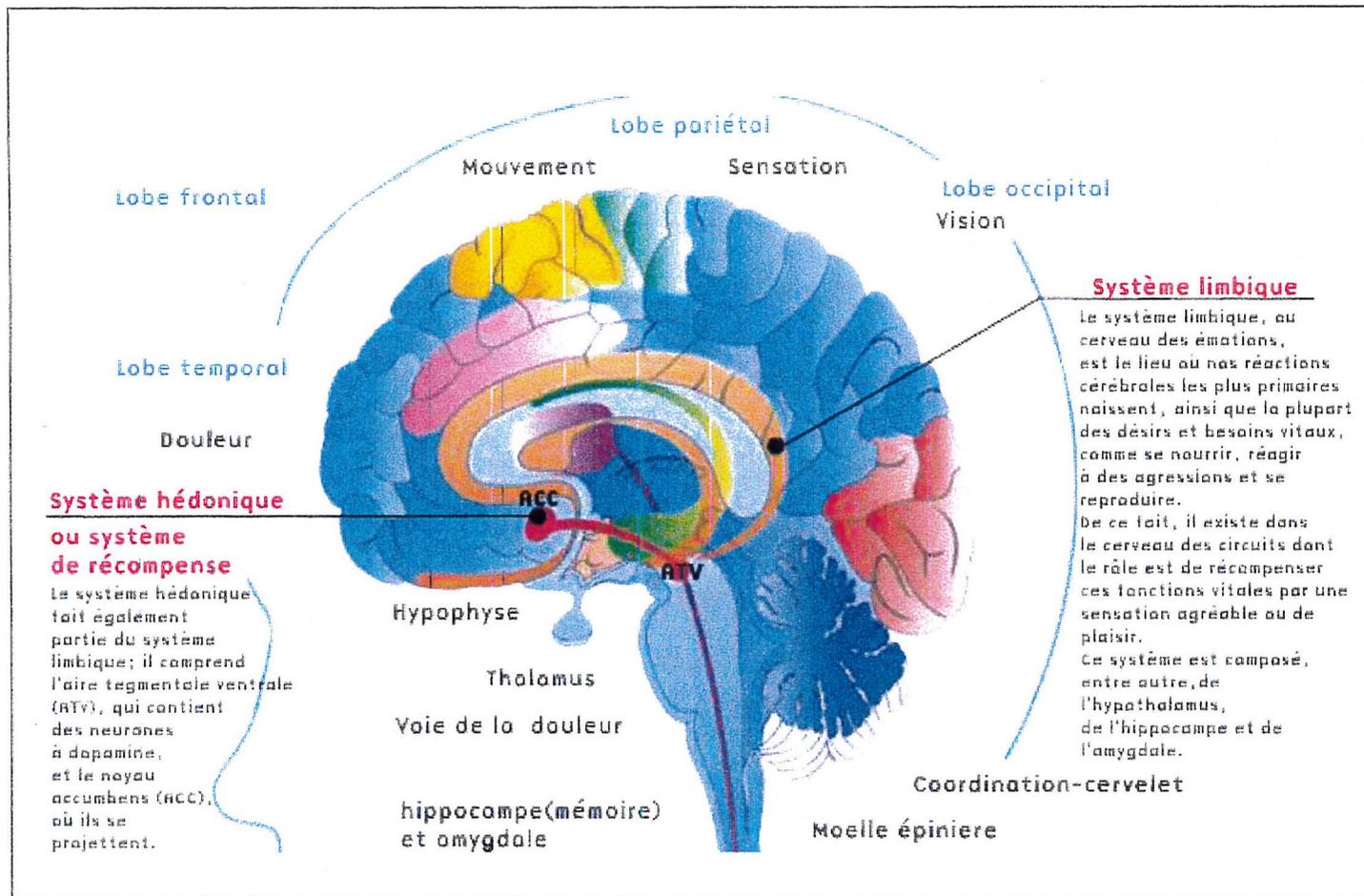


Figure n°4 : représentation schématique du cerveau (Source Internet : www.drogues.gouv.fr , le 15.11.2001)

Récepteurs aux opiacés dans le cerveau

(d'après Snyder, les drogues et le cerveau)

Tableau n°2

Localisation	Fonctions influencées par les opiacés
<i>Moelle épinière</i>	
Couche I et II	Perception de la douleur (corps)
<i>Tronc cérébral</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Substance gélatineuse de la partie caudale du noyau du trijumeau • Noyau du faisceau solitaire, noyau commissural, noyau ambigu • Area postrema • Locus coeruleus • Habenula-noyau interpédonculaire • Aire prétectale (noyaux optiques interne et externe) • Tubercules quadrijumeaux supérieurs • Noyau ventral du corps genouillé externe • Noyaux terminaux dorsal, externe et interne de la voie optique accessoire • Noyau cochléaire dorsal • Noyau parabrachial 	Perception de la douleur (tête) Réflexes vagues, dépression respiratoire, arrêt de la toux, hypotension orthostatique, diminution des sécrétions gastriques Nausées, vomissements Euphorie Effets limbiques agissant sur les émotions, euphorie Myosis Myosis Myosis Effet endocrine par modulation de la lumière Inconnue Euphorie liée au locus coeruleus
<i>Diencéphale</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Infundibulum • Partie externe du noyau thalamique interne, lames interne et externe du thalamus, noyau périventriculaires du thalamus 	Sécrétion D'ADH Perception de la douleur
<i>Télelencéphale</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Amygdale • Noyau caudé, putamen, pallidum, nucleus accumbens • Organe sous-formical • Noyau interstitiel de la strie terminale 	Effets sur l'état émotionnel Rigidité motrice Effets hormonaux Effets sur l'état émotionnel

Endomorphines

Les endomorphines appartiennent à trois familles différentes, correspondant chacune à trois précurseurs différents.

- Les endorphines dérivent d'un précurseur, la pro-opiomélanocortine (POMC), qui est également le précurseur de l'hormone corticotrope (ACTH). Les taux circulants de ces substances sont dépendants du niveau de stress vécu par l'organisme. La POMC est synthétisée dans l'antéhypophyse, le noyau arqué de l'hypothalamus, le bulbe rachidien et le placenta.
- Les deux autres familles sont celles des enképhalines et des dynorphines. Ces neuropeptides sont largement distribués dans les neurones cérébraux.

Les enképhalines (Met-enképhaline et Leu-enképhalines) dérivent, après activité de l'enképhalinase et de l'aminopeptidase M, de la proenképhaline. On les trouve également dans la moelle épinière, au niveau de la substantia gelatinosa.

Le précurseur des dynorphines (et des néoendorphines) est la prodynorphine.

Tableau n° 3

Caractérisation pharmacologique des principaux récepteurs aux opiacés			
Récepteur	μ	δ	κ
Sous-classes	μ_1, μ_2	$\delta_1, \delta_2, \delta_{cx}, \delta_{ncx}$	$\kappa_{1a}, \kappa_{1b}, \kappa_{2a}, \kappa_{2b},$ κ_3
Ligands endogènes	enképhaline	(leu)-enképhaline (Met)-enképhaline	dynorphine
Agonistes	Morphine Méthadone Sufentanyl	DPDE DADL DPLPE	U50, 488H R-84760 CI-977
Antagonistes	Naloxone Naloxonazine	Naltrindole ICI174,816	Norbinaltrophinine WIN44,441

Effets de différents opioïdes sur les récepteurs

(HONEGGER S., SEINDENBERG A., 2001)

Opioïdes agonistes

	Effets intrinsèques sur les récepteurs opioïdes		
	μ	δ	κ
β-endorphine	+++	+	+
Héroïne	+++	+	+
Méthadone	+++	+	+
Morphine	+++	+	+
Codéine	+	+	+
Buprénorphine	++	-	-?

Tableau n°4

Antagonistes aux opioïdes

Naloxone	Antagoniste Bloque l'effet des opioïdes Pendant 1 heure Elimination : 1 heure
Naltrexone	Antagoniste Bloque l'effet des opioïdes Pendant 10 à 48 heures Elimination : 10 heures

Tableau n°5

4.2. L'activité sur le système nerveux central

Les effets qualitatifs induits par l'administration d'héroïne sont exactement superposables à ceux induits par celle de morphine. Les différences d'action entre les deux alcaloïdes s'expriment en terme de délai, de durée d'action et d'intensité de l'effet.

L'activité analgésique de l'héroïne est deux fois plus importante que celle de la morphine. Son installation est plus précoce et sa durée moindre : 3 heures en moyenne contre 4 à 5 pour la morphine. Cette action, intéressante en thérapeutique, entraînerait moins d'effets périphériques digestifs (nausées et vomissements) qu'avec la morphine.

L'héroïne possède une action psychotrope puissante et une injection intraveineuse unique peut induire des effets euphorisants importants. Cet effet reste transitoire : l'héroïne, comme la morphine ou les autres agonistes opiacés, est un **dépresseur du système nerveux central** :

- Elle induit "*in fine*" une action thymoleptique (dépressive) sur l'activité du cervelet, avec ataxie ;
- Elle déprime les centres de régulation thermique, avec hypothermie ;
- Elle perturbe les capacités de réflexion, de mémorisation et d'attention, induit de l'apathie et des troubles du sommeil ;
- Elle induit, lors d'une utilisation abusive, un comportement addictif précoce, résultante de la juxtaposition des effets euphorisants et de l'instauration de mécanismes d'adaptation complexes de l'organisme face à l'arrivée massive de la drogue.

4.3. L'activité somatique

Certains effets d'expressions périphériques découlent d'une action centrale.

Il en va ainsi pour:

- la dépression respiratoire, à l'origine des décès par intoxication aiguë (overdose). Cette dépression respiratoire est principalement due à une diminution de la sensibilité des centres respiratoires à l'élévation du CO₂ dans le sang. Cette dépression agit en synergie avec l'action sédatrice. Cet effet dose-dépendant peut même survenir à faibles doses.
- le myosis (rétrécissement pupillaire caractéristique de l'usage de drogues opiacées). Cette constriction est due à une stimulation du nerf oculomoteur.
- les nausées et vomissements résultants de la stimulation de la CTZ (chemoreceptor trigger zone) de la médulla. A posologies élevées, il y a prédominance des vomissements du fait de la dépression du centre bulbaire.
- La toux, elle possède une excellente activité antitussive à faible dose, par action inhibitrice sur le centre de la toux au niveau du bulbe rachidien. A doses plus élevées, il y a diminution de l'activité ciliaire bronchique.

D'autres effets sont le résultat d'une action plus locale :

- Au niveau du système cardio-vasculaire, on observe parfois une chute brutale de la tension artérielle expliquant la survenue de collapsus cardio-vasculaires parfois graves, voire fatals. Cet effet, lié à une dilatation artério-veineuse et à l'effet inhibiteur des barorécepteurs, s'accompagne d'une réduction du rythme cardiaque.

- Au niveau des fibres musculaires circulaires : leur tonus est augmenté, avec constitution d'un état spastique presque permanent, entraînant une réduction de la diurèse par augmentation du tonus de l'uretère, et, expliquant les propriétés antidiarrhéiques des opiacés par augmentation du tonus du colon et du sphincter anal.
- Au niveau bronchique, on observe une bronchoconstriction liée à une libération d'histamine.
- Au niveau du tissu cutané : rougeurs, prurits, et sudations sont le résultat d'une vasodilatation.
- A propos du système endocrinien, on note une augmentation de la libération d'hormones antidiurétique, de prolactine, et de somatropine. A l'inverse, il y aurait une diminution de la libération d'hormone lutéinisante.
- Au niveau du système immunitaire, les opiacés seraient considérés comme dépresseurs des fonctions immunitaires par action directe sur les cellules immunocompétentes.

4.4. Tolérance et dépendance

(RICHARD D. et al, 2001)

L'administration régulièrement reconduite d'un agoniste opiacé puissant comme la morphine ou l'héroïne induit une rapide diminution du nombre (ou de l'affinité) des récepteurs aux opiacés.

Il s'agit d'un phénomène bien connu des neurobiologistes que l'on appelle la *down-regulation*. Il vise à empêcher une stimulation excessive du neurone qui risquerait d'épuiser ses capacités de réponse aux stimulations. (SIMON E.J., 1992)

La *down-regulation* explique, pour le neurobiologiste, la tolérance (besoin d'augmenter les doses de drogue pour maintenir à peu près constants ses effets) et une part de la dépendance (nécessiter de pérenniser l'usage de drogue afin, simplement, de pouvoir maintenir des fonctions physiologiques normales).

Lorsque le toxicomane suspend les administrations, l'augmentation de la population des récepteurs conjuguée à une carence en endomorphines (la chronicité des injections d'héroïne ayant pour conséquence de limiter de façon réversible leur synthèse physiologique) provoque le syndrome de manque. Le sujet est alors devenu dépendant, puisque, en l'absence de drogue, il ressent des signes physiques désagréables qu'il s'efforce de réduire en se réadministrant le produit. (SIMON H., 1998)

D'autres types de mécanismes sont également à prendre en compte pour expliquer le phénomène de tolérance, car il apparaît avant même que l'on ne puisse constater une sensible diminution du nombre des récepteurs.

La désensibilisation des récepteurs, qui survient de façon précoce, est transitoire. Elle se traduit par une diminution de l'affinité du récepteur par une probable modification de sa conformation spatiale (de ce fait, l'agoniste se fixera moins sur lui) ou de son découplage avec les structures cellulaires efficientes. On a pu montrer chez des animaux tolérants aux opiacés qu'il existait des altérations des processus de couplage entraînant une désensibilisation croisée avec d'autres types de récepteurs. (MELLO N.K. et al, 1981)

Toutefois, ce raisonnement repose sur des études conduites sur des modèles animaux et ne peut à lui seul prendre en compte l'aspect spécifique de la toxicomanie, étroitement lié à l'environnement et à la personnalité de l'usager de drogue.

Par exemple, le traitement de la douleur par des administrations répétées de morphine n'induit chez l'homme de conduite toxicomaniaque que dans 4 cas sur 10000.

La dépendance psychique se manifeste par un comportement compulsif de recherche de drogue et de ses effets euphorisants, oniriques, etc. Sa persistance même chez des sujets totalement sevrés et donc désintoxiqués explique les fréquentes rechutes et vient souligner l'importance extrême de l'environnement dans la genèse du processus addictif chez l'homme.

Ce type de dépendance est presque exclusivement sous-tendu par le plaisir éprouvé lors de la consommation de drogue. Ce plaisir est lié à l'activité de l'héroïne sur le système de récompense cérébral innervé par des neurones dopaminergiques.

La dépendance psychique serait donc liée aux effets hédonistes de l'héroïne selon le schéma suivant : la première consommation du produit active le système de récompense et entraîne une sensation de satisfaction, de plaisir. Le sujet est donc motivé pour réitérer l'expérience. Le processus s'enclenche et s'auto-entretient dès lors.

Ce modèle est intéressant dans le cas de l'héroïne, mais, d'une façon plus générale, il convient de souligner que nombre de substances addictives, comme la nicotine ou les anxiolytiques, ne donnent pas lieu à effets de récompense significatifs ; les hallucinogènes induisent même presque uniquement des états dysphoriques. Par ailleurs, les effets de la drogue, vécus initialement comme plaisants, sont souvent rapidement dépassés par les conséquences péjoratives de son usage prolongé : le toxicomane lui-même traduira sa souffrance d'avoir ainsi aliéné sa liberté. La question de la dépendance n'est donc pas réductible à des considérations neurobiologiques.

Dépendance physique comme psychique à l'héroïne sont soumises à un conditionnement. La dépendance est associée à des stimuli environnementaux dont l'importance est clairement démontrée dans les modèles animaux d'addiction. Chez l'homme, ces stimuli peuvent être de différente nature : il pourra s'agir d'un environnement particulier (lieux, fréquentations, etc.), des sensations induites par une autre substance addictive, des effets sensoriels du rituel de la consommation ou encore des effets subjectifs d'une faible quantité de produit.

Dopamine et circuits de récompense

C'est en 1954 que l'équipe de Olds et de Milner a pu mettre en évidence chez l'animal des comportements d'auto-stimulation du système limbique (une région du cerveau particulièrement impliquée dans les phénomènes de mémorisation, de vécu émotif et de renforcement des comportements). Un rat, chez lequel on a implanté une électrode capable de délivrer de faibles quantités de courant électrique, se met à appuyer sur un levier relié à l'électrode pour se stimuler lui-même. Ce comportement ne satisfait aucun besoin physiologique réel : au contraire, l'animal consacre son temps et son énergie à s'auto-stimuler jusqu'à négliger ses besoins élémentaires (faim, soif, sommeil).

Ces auteurs firent dès lors l'hypothèse qu'il existait dans le cerveau un système dit de « récompense » dont la stimulation produisait une « satisfaction » cérébrale.

Les endomorphines, nos « opiacés » physiologiques, sont particulièrement abondantes au niveau du système limbique où elles participent à la régulation de la neurotransmission dopaminergique et semblent très impliquées dans l'expression des émotions.

Les drogues addictives partagent la propriété de stimuler (directement ou non) les voies neuronales contenant de la dopamine, neuromédiateur impliqué notamment dans le contrôle des conduites affectives, dans la régulation des émotions et tout spécifiquement dans celle du plaisir. Cette convergence de l'effet des différents produits addictifs sur les circuits dopaminergiques explique pourquoi un toxicomane peut assez aisément interchanger les substances qu'il s'administre. Elle explique la dépendance psychique et le comportement de recherche quasi compulsif, irrésistible, du produit afin de ressentir, ou de chercher à ressentir à nouveau, le plaisir de son action.

L'intervention des voies dopaminergiques dans les effets hédonistes des drogues n'est cependant pas probablement exclusive (l'alcool n'a pas en lui-même de cible spécifique dans le cerveau).

Les peptides opiacés physiologiques et leurs récepteurs sont très concentrés dans le système limbique et y jouent un rôle important dans le contrôle des émotions : leurs interactions à ce niveau avec la médiation dopaminergique expliquent probablement les effets hédonistes tout à fait singuliers des alcaloïdes opiacés.

5. Aspects pharmacocinétiques

(BEAUVÉRIE P. et al, 1995)

Les aspects cinétiques ne doivent pas être négligés car, s'agissant de l'héroïne, ils expliquent à la fois la puissance de son action, et l'analogie des effets cliniques de son administration avec ceux décrits lors de l'usage de morphine.

L'*héroïne* franchit la barrière hémato-encéphalique plus rapidement que la morphine en raison de sa plus grande liposolubilité.

Une fois dans le cerveau, elle est rapidement hydrolysée en morphine, qui constitue la forme réellement active sur les récepteurs.

Le métabolisme de l'héroïne, tout comme celui des autres opiacés naturels, s'organise autour de la morphine. Elle est rapidement désacétylée en 6-monoacétylmorphine puis en morphine. De ce fait, la demi-vie plasmatique de l'héroïne est brève : elle n'excède guère 3 à 10 minutes suivant les auteurs.

On ne retrouve pas de trace d'héroïne dans l'urine. En revanche, la 6-monoacétylmorphine, signant la consommation de la drogue, peut y être détectée jusqu'à 7 heures après l'usage du produit.

Le terme du catabolisme de l'héroïne est donc la *morphine*, dont la demi-vie varie de 1,5 à 4 heures. Elle subit des réactions de conjugaison la rendant plus hydrosoluble, ainsi que des réactions d'oxydation, la transformant en codéine. Il est donc classique de retrouver dans l'urine de toxicomanes à l'héroïne de la monoacétylmorphine, de la morphine et de la codéine.

Comme pour beaucoup d'autres substances, l'administration répétée d'héroïne induit une tolérance métabolique, due à l'augmentation de l'activité de certaines enzymes hépatiques. Le catabolisme de la drogue est alors accéléré.

Cette tolérance n'a cependant qu'une incidence clinique très faible en regard de la tolérance d'origine centrale évoquée précédemment, qui se traduit, elle, par une réduction de la réponse neuronale après une exposition prolongée à la drogue.

La *codéine* est absorbée assez rapidement au niveau intestinal. Sa concentration maximale est atteinte en 60 minutes. La $1/2$ vie plasmatique est courte (3 heures). Elle est métabolisée par le foie en dérivés inactifs glucuroconjugés et en morphine, elle-même métabolisée en dérivés inactifs puis conjugués. Son excrétion est principalement urinaire. Elle nécessite une administration répétée au cours de la journée. Elle ne provoque pas d'effet "flash".

La *buprénorphine* est une molécule synthétique dérivée de la thébaïne. Elle se présente sous forme sublinguale. Après administration, la buprénorphine atteint progressivement un taux maximal en 2-3 heures. Sa biodisponibilité est proche de 75%. La biotransformation s'effectue au niveau hépatique où elle subit une N-désalkylation, une glucuroconjugaison et un cycle entéro-hépatique. Son excrétion s'effectue par la bile et les selles. Le nombre de prises par jour est de 2 à 3.

La *méthadone* est un morphinomimétique de synthèse. Administrée par voie orale, elle est absorbée à 80% en 2 heures. Elle est rapidement et fortement fixée par le foie, puis redistribuée progressivement dans l'organisme. Environ 2% de la fraction absorbée passe la barrière hémato-encéphalique. Un important stockage hépatique, suivi d'un relargage progressif, va assurer une absence de "flash". Une $1/2$ vie de 24 heures permet une seule prise quotidienne chez la plupart des patients.

2^{ème} PARTIE**LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION****DISPONIBLES EN VILLE**

Le traitement des toxicomanes dépendants par des dérivés opiacés n'est pas nouveau. L'héroïne fut proposée à la fin du siècle dernier dans le traitement des morphinomanes. Ensuite, la méthadone mise au point par des allemands au cours de la seconde guerre mondiale à été utilisée dans le traitement de sevrage des morphinomanes pour pallier au manque . Les nombreuses rechutes ont laissé considérer l'expérience comme un échec.

A la fin des années 60, deux américains, Dole et Nyswander, proposèrent d'utiliser la méthadone non plus comme traitement de sevrage, mais comme thérapeutique substitutive dans les dépendances opiacées avérées.

Quelques années avant la découverte des récepteurs endorphiniques, ces auteurs émirent l'hypothèse que chez des usagers réguliers d'héroïne, il apparaît des modifications biologiques durables au niveau des structures cérébrales, responsables des symptômes de sevrage et des rechutes. Un traitement de substitution leur apparut comme le meilleur compromis. Ce dernier éviterait les abus produits par l'héroïne. (HENRION R., 1994)

Actuellement, en thérapeutique médicalement encadrée, la méthadone n'est plus la seule molécule utilisées dans les traitements de substitution. La buprénorphine à haut dosage, soumise à une législation beaucoup plus souple et prescriptible par un médecin de ville est très largement utilisée.

1. Généralités (FONTAA V., SENNINGER J-L., 1996)

1.1. Objectifs

Le terme de substitution signifie "remplacer une substance par une autre". Il ne préjuge pas des effets du produit substitutif employé et ne prend pas en considération la durée du traitement. Ainsi, il est possible d'appeler substitution le remplacement d'une substance opiacé à l'origine de dépendance par un opiacé agoniste ou un opiacé antagoniste.

Les objectifs d'un tel traitement sont :

- Stabiliser l'usager de drogue afin de le réinscrire dans une dynamique de soin ;
- supprimer les signes de sevrage, consécutifs à l'arrêt de l'héroïne ;
- réduire l'appétence à l'héroïne ;
- réduire les risques inhérents à la consommation d'héroïne par :
réduction des risques infectieux, sortie du monde de la délinquance et de la criminalité, amélioration de la qualité de vie, appropriation de repères existentiels, aide à la réinsertion sociale, professionnelle, affective, etc.

1.2. Principes

Le traitement de substitution repose sur une approche globale du sujet prenant en compte sa trajectoire toxicomaniaque et son profil psychique. La substitution n'a de sens qu'intégrée dans un projet thérapeutique pluridimensionnel à long terme (médico-psyco-social) auquel le sujet adhère.

Il faut être motivé et volontaire, même si l'abstinence, tout en restant l'objectif ultime, n'est plus la première étape de la prise en charge du patient.

Délivrer des médicaments de substitution n'est pas en contradiction avec la prise en charge des conduites addictives.

1.3. Intérêts somatiques

Sur le plan somatique, les produits de substitution normalisent les fonctions hormonales et immunitaires perturbées par l'utilisation d'héroïne plus ou moins adultérée, et facilite la prise en charge des patients séropositifs, malade du SIDA et porteurs de maladies chroniques (hépatites virales chroniques, etc.).

La substitution diminue de façon significative la mortalité globale des toxicomanes (Grönblath et Coll) :

- Les toxicomanes non traités présentent un taux de mortalité 63 fois supérieur à celui des sujets du même âge et du même sexe.
- Les toxicomanes ayant quitté précocement un programme de substitution à la Méthadone® présentent un taux de mortalité 53 fois supérieur à celui des sujets du même âge et du même sexe.
- Les toxicomanes traités par Méthadone® présentent un taux de mortalité 8 fois supérieur à celui des sujets du même âge et du même sexe.
- Les toxicomanes sevrés après traitement par la Méthadone® présentent un taux de mortalité 4 fois supérieur à celui des sujets du même âge et du même sexe.

Engager un patient dans une dynamique de soin, c'est permettre de dépister et traiter les complications médicales de sa toxicomanie et de dépister et traiter les complications psychiatriques liées à l'usage de drogue. Libéré d'un produit qui occupait tout son espace psychique, il peut alors prendre le temps d'aborder la question de la place des substances toxiques dans son économie psychique.

1.4. Intérêts psychosociaux

A la suite d'un traitement de substitution, les problématiques personnelles du sujet qui réapparaissent deviennent rapidement des enjeux plus importants que la substitution elle-même. Ces problématiques auparavant occultées par l'usage du produit toxique et l'énergie passée à se le procurer, maintenaient le sujet dans l'illusion que son symptôme (l'usage de drogue) résumait ses problèmes existentiels.

Le traitement de substitution permet au sujet de se donner du temps nécessaire pour préparer l'après substitution par un réaménagement du psychisme mais aussi du cercle relationnel, avec un étayage affectif, social, familial et professionnel de bonne qualité.

La sortie de la toxicomanie se fait par étape et non brutalement, avec des périodes de crises plus ou moins profondes et plus ou moins faciles à gérer.

La reconquête d'une identité, d'une place dans la société, peut passer par des étapes douloureuses (et structurantes parfois) nécessitant une aide psychologique, un accompagnement psycho-social de qualité, voire la prise en charge par des structures intermédiaires.

Il est nécessaire de rompre la logique de vie du toxicomane. En collaboration avec le médecin traitant, les intervenants réussissent à prévenir les rechutes, à ne pas forcer les points de résistance, à corriger les éventuelles dérives, tout en étant vigilants sur ce qui se passe réellement.

Ce qui est thérapeutique, source de changement, ce n'est pas la substance mais bien ce qui peut se mettre en place à partir de la prescription.

La stratégie de substitution est de traiter le toxicomane mais pas la toxicomanie.

Chaque pratique de substitution est unique, spécifique d'un sujet. Dès lors, il n'y a pas un traitement mais *des* traitements de substitution.

2. La Méthadone®

(Source : "*Le Flyer*", n°5, Septembre 2001, distribué par les laboratoires du Dr E.Bouchara)

La méthadone® appartient à la liste des stupéfiants.

Une autorisation de mise sur le marché a été déposée auprès de l'agence du médicament en novembre 1994. Cette demande prévoyait l'emploi de la méthadone dans la prise en charge de certaines toxicomanies.

En décembre 1994, la commission rend un avis favorable à l'utilisation de la Méthadone® pour son utilisation dans " le traitement des dépendances majeures aux opiacés".

L'AMM à été accordée en 1995 pour les 5 dosages suivants:

- Méthadone®, sirop, Flacon unidose 5 mg/ 3,75 ml
- Méthadone®, sirop, Flacon unidose 10 mg/ 7,5 ml
- Méthadone®, sirop, Flacon unidose 20 mg/ 15ml
- Méthadone®, sirop, Flacon unidose 40 mg/ 15ml
- Méthadone®, sirop, Flacon unidose 60 mg/ 15 ml

Le titulaire de L'AMM est AP-HP et elle est exploitée par les laboratoires du Docteur E. BOUCHARA.

Le prix varie de 1,45 E à 1,92 E le récipient unidose, en fonction du dosage en chlorhydrate de Méthadone.

La Méthadone® est agréée par les collectivités et remboursée par la sécurité sociale à 65%.

2.1. Propriétés chimiques et pharmacologiques de la Méthadone®

Chimie (GEISMAR-WIEVIORKA S. et al, 1997)

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

Sur le plan moléculaire, la méthadone s'inscrit dans la filiation morphinique. Elle possède effectivement une structure de base organisée autour d'un atome de carbone quaternaire, lié à un cycle benzénique et relié à une amine tertiaire par l'intermédiaire d'une chaîne à 3 carbones.

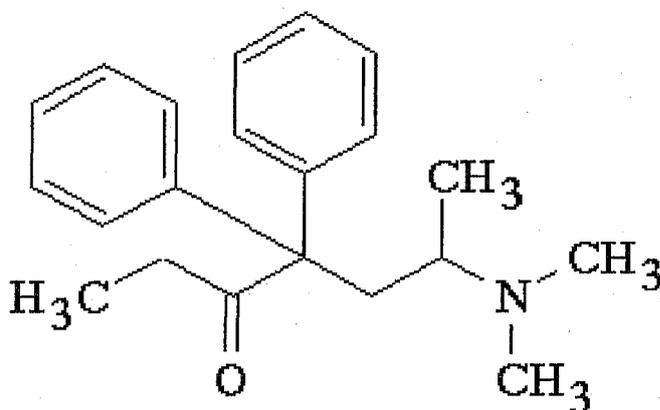


Figure n° 5 : formule développée de la méthadone

Du fait de l'existence d'un carbone asymétrique, il existe deux isomères : la D-méthadone et la L-méthadone. L'activité pharmacologique est presque exclusivement le fait de la L-méthadone, l'autre forme étant presque inactive. En France, c'est la forme racémique qui est commercialisée.

Pharmacologie

Sur le plan pharmacologique, la méthadone est un agoniste fort des récepteurs opiacés qui agit principalement sur les récepteurs μ .

Comme les autres opioïdes, elle possède des propriétés analgésiques et antitussives et entraîne un syndrome de dépendance pharmacologique qui se traduit par les symptômes du manque (retardés et prolongés par rapport à ceux observés par l'héroïne et la morphine) à l'arrêt de son administration. Cependant, ses propriétés euphorisante seraient faibles.

La méthadone possède une tolérance croisée avec les morphiniques, de type dose-dépendante et peut supprimer les symptômes de sevrage opiacé.

Absorption

Du fait de son caractère liposoluble, la méthadone administrée par voie orale est bien absorbée par le tube digestif. Sa biodisponibilité est d'environ 80% en 2 heures. Elle subit un effet de premier passage hépatique. Elle est rapidement et fortement fixée par le foie puis relarguée progressivement (d'où nécessité d'une instauration progressive d'un traitement par la Méthadone®). Elle agit en 30 mn.

Après une absorption unique, sa demi-vie plasmatique est de 15 heures en moyenne (12 à 18 heures). Après répétition des administrations, la demi-vie plasmatique est de 25 heures en moyenne (13 à 47 heures). Une prise unique quotidienne est suffisante dans la grande majorité des cas.

Diffusion

2 % de la quantité absorbée passe la barrière hémato-encéphalique.

La Méthadone® passe dans le lait et le placenta.

La Méthadone® est fortement fixée aux protéines plasmatiques (ce qui est source d'interactions médicamenteuses et tissulaires) d'où une vitesse d'élimination lente pouvant expliquer le risque de surdosage à la Méthadone® au bout de quelques jours d'initiation si la tolérance a été mal évaluée. Si, au départ, la Méthadone® est délivrée trop rapidement et en quantité trop importante, il y a risque de surdosage.

Métabolisme

Elle est principalement métabolisée par le foie, ce qui est source d'interactions médicamenteuses avec les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P 450.

La méthadone ralentit le catabolisme lié au cytochrome P450.

Elle auto-induit son métabolisme pendant les quatre premières semaines de traitement.

2.2. Effets cliniques :

Cliniquement, elle possède des propriétés euphorisantes faibles et anxiolytiques (sédatif). En début de traitement, alors que la concentration plasmatique n'est pas stabilisée (et que la plupart du temps, il existe encore une prise conjointe d'autres psychotropes et stupéfiants), il est prudent de ne pas conduire de véhicule et de s'abstenir de tâches dangereuses et nécessitant une vigilance parfaite.

En cas de surdosage, surviennent une sédation plus ou moins sévère et un manque de concentration (les patients "piquent du nez").

En cas de surdosage toxique, la symptomatologie est celle d'une overdose aux opiacés avec myosis bilatéral et symétrique, ptose palpébrale, dépression respiratoire, avec risque d'apnée spontanée, œdème pulmonaire lésionnel, bradycardie, hypotension artérielle, somnolence, voire coma.

Chez les patients sous protocole Méthadone®, ce surdosage peut survenir avec une dose habituelle de médicament si sa prise est associée à d'autres psychotropes ou à de l'alcool (par augmentation du passage de la barrière hémato-encéphalique de la Méthadone® et majoration des effets déresseurs sur le système nerveux central).

La Méthadone® entraîne une forte dépendance physique et psychique .

En raison de sa demi-vie d'élimination assez longue, la Méthadone® est responsable d'un syndrome de sevrage, 48 heures après son arrêt.

La consommation de cocaïne, si elle est associée, est d'autant plus difficile à interrompre que les agonistes opiacés en atténuent les effets déplaisants.

La sécurité d'emploi de la Méthadone® chez les moins de 18 ans n'a pas été établie.

2.3. Posologie et mode d'administration

La voie d'administration est la voie orale stricte.

Mise en place du traitement

La première dose quotidienne est habituellement de 20 à 30 mg selon le niveau de dépendance physique et doit être administrée au moins dix heures après la dernière prise d'opiacés.

Adaptation posologique

La posologie est adaptée progressivement jusqu'à 40 à 60 mg en une à deux semaines en fonction de la réponse clinique, pour prévenir les signes de sevrage ou un possible surdosage.

Dose d'entretien

Elle est obtenue par augmentation hebdomadaire de 10 mg et se situe habituellement entre 60 et 100 mg par jour. Des doses supérieures peuvent être nécessaires.

Les modifications de la posologie sont alors déterminées après réévaluation clinique et des prises en charge associées.

Le traitement est administré en une prise unique quotidienne.

Conditions d'arrêt du traitement

L'arrêt du traitement doit se faire par diminution progressive de la posologie, par paliers, au moins hebdomadaires, de 5 à 10 mg. Pendant cette période de diminution progressive des doses, il est nécessaire d'être vigilant à toute reprise de l'intoxication, qui nécessiterait un retour à la posologie antérieure.

2.4. Contre-indications

(Source : Dictionnaire Vidal, 2002)

- ◆ Age inférieur à 15 ans,
- ◆ Insuffisance respiratoire grave,
- ◆ Hypersensibilité à la Méthadone®,
- ◆ Traitement concomitant par un agoniste-antagoniste morphinique (pentazocine, buprénorphine, nalbuphine).

2.5. Mises en garde et précautions d'emploi

(Source : Dictionnaire Vidal, 2002)

Mises en garde

- Le chlorhydrate de méthadone est un dérivé morphinique, dont l'usage est exclusivement réservé au traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés.
- Le succès du traitement est fortement corrélé à la posologie et aux mesures médico-psychologiques et socio-éducatives associées.
- Le traitement peut révéler des troubles psychiatriques nécessitant une prise en charge spécialisée, adaptée à chaque patient.
- L'arrêt brutal du traitement entraîne l'apparition d'un syndrome de sevrage opiacé et une diminution de la tolérance acquise. En cas de reprise du traitement, les mêmes précautions que lors de la mise en place du traitement doivent être prises.

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

Précautions d'emploi

Ce médicament contient du saccharose : environ 2 g par récipient unidose de 3,75 ml, 4 g par récipient unidose de 7,5 ml et 9 g par récipient unidose de 15 ml. En tenir compte, si nécessaire, dans la ration journalière.

Ce médicament contient 14 mg d'alcool par ml de sirop.

A utiliser avec précaution chez les patients à risque : sujets âgés, femmes enceintes ou malades présentant une maladie telle que :

- ◆ asthme,
- ◆ insuffisance respiratoire, rénale ou hépatique grave,
- ◆ insuffisance surrénalienne,
- ◆ hypothyroïdie,
- ◆ hypertrophie prostatique,
- ◆ épilepsie,
- ◆ diabète.

2.6. Interactions médicamenteuses

Associations contre-indiqués

- ⇒ Agonistes-antagonistes morphiniques : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Associations déconseillées

- ⇒ Alcool : majoration de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

- ⇒ Antidépresseurs sérotoninergiques purs (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertaline) : augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec signes de surdosage. Mécanisme invoqué : diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique renforcée : s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la méthadone pendant le traitement par l'antidépresseur et après son arrêt.
- ⇒ Cimétidine \geq 800 mg/j : augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec signes de surdosage. Mécanisme invoqué : diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique renforcée : s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la méthadone pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

- ⇒ Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, primidone, phénytoïne, rifabutine, rifampicine, griséofulvine) : diminution des concentrations plasmatiques de méthadone, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique. Pour le phénobarbital, prendre en compte la majoration de la dépression respiratoire.
- ⇒ Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie de la méthadone.
- ⇒ Efavirenz, névirapine. Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'antiviral. Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie de la méthadone.
- ⇒ Ritonavir, nelfinavir : diminution des concentrations plasmatiques de méthadone, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'antiprotéase. Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie de la méthadone.

Associations à prendre en compte

- ⇒ Autres analgésiques morphiniques, barbituriques, benzodiazépines : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- ⇒ Autres dépresseurs du SNC : antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, anxiolytiques et hypnotiques (autres que benzodiazépines), neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, thalidomide, baclofène : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

2.7. Grossesse et allaitement

Grossesse

La méthadone traverse la barrière placentaire. La décision de l'utiliser chez la femme enceinte doit être prise en fonction du rapport bénéfice / risque pour la mère et pour l'enfant. En cours de grossesse, des doses plus importantes de méthadone sont parfois nécessaires pour l'équilibre du traitement.

Des mesures sont à prendre après l'accouchement pour prévenir chez le nouveau-né les effets d'un sevrage brutal en méthadone.

Allaitement

La méthadone passe dans le lait maternel. La décision d'allaitement dépend de l'évaluation bénéfice / risque pour l'enfant. La méthadone pourrait prévenir chez le nouveau-né la survenue d'un syndrome de sevrage consécutif à une imprégnation opiacée "in utéro".

2.8. Effets indésirables

➤ Chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés lors de la mise en place du traitement par la méthadone, les effets indésirables les plus fréquents sont : euphorie, vertiges, somnolences, nausées, vomissements, constipation, sédation, hypersudation, dysurie, œdèmes.

➤ Chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés traité par la méthadone en phase d'entretien, les effets indésirables sont : hypersudation, nausées, constipation.

➤ Chez le sujet non dépendant physiquement aux opiacés, la méthadone entraîne les mêmes effets que tous les morphiniques.

Les effets indésirables les plus sévères sont : dépression respiratoire, hypotension sévère, arrêt respiratoire, choc, arrêt cardiaque.

Les autres effets sont :

- **Système nerveux central** : euphorie, maux de tête, insomnie, agitation, altération de la perception visuelle ;
- **Tube digestif** : bouche sèche, anorexie, spasmes des voies biliaires ;
- **Système cardio-vasculaire** : flush facial, bradycardie, palpitations, hypotension artérielle symptomatique ;
- **Appareil génito-urinaire** : rétention urinaire, diminution de la libido ;
- **Allergie** : prurit, urticaire, rashs cutanés, œdèmes.

En raison de la présence de glycérol, risque de troubles digestifs et de diarrhées (pour une quantité de glycérol >1g/ prise ou 3g/ 24 heures).

Surdosage

Signes : myosis, bradypnée, dépression respiratoire, œdème pulmonaire, somnolence, coma avec hypotension artérielle, bradycardie, apnée.

Le traitement symptomatique de la dépression respiratoire et de l'hypotension doit faire appel aux mesures de réanimation habituelles.

En cas de risque vital, l'administration IV ou IM d'opiacés antagonistes (naloxone) doit tenir compte de la longue durée d'action de la méthadone (36 à 48 heures).

2.9. Conditions de prescription et de délivrance

Le traitement est réservé aux adultes et adolescents volontaires. Les conditions de prescription et de délivrance sont les suivantes :

- ◆ Stupéfiant : prescription (sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999) limitée à 14 jours,
 - dans le cadre de la prescription et de la délivrance de la méthadone en centre de soins spécialisés de soins aux toxicomanes, le traitement est délivré quotidiennement sous contrôle médical ou infirmier. Le médecin pourra en fonction de la situation du patient, et notamment au regard de sa stabilisation, confier au patient jusqu'à sept jours maximum de prescription.
 - Dans le cadre d'une délivrance en pharmacie de ville, la prescription pourra en cas de nécessité préciser que la dispensation par le pharmacien d'officine doit se faire quotidiennement.

- ◆ Médicament soumis à prescription initiale réservée aux médecins exerçant en centre spécialisés de soins aux toxicomanes et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Mise en place du traitement

Les patients sont volontaires et doivent accepter les contraintes de la prise en charge :

- venir régulièrement au centre de traitement,
- se soumettre à des analyses urinaires périodiques de contrôle.

Une première analyse urinaire vérifiera la réalité de l'intoxication actuelle et l'absence de prise de méthadone comportant un traceur spécifique et faisant l'objet de la présente autorisation de mise sur le marché. Ce contrôle urinaire permet de s'assurer qu'un même patient ne bénéficie pas de deux prescriptions de méthadone simultanées.

L'exploitation de ces contrôles urinaires est rendue possible par les mécanismes de métabolisation et d'élimination de la méthadone. Celle-ci est effectivement métabolisée au niveau hépatique où elle subit une N-déméthylation et une cyclisation sans conjugaison. Ces métabolites sont inactifs.

La méthadone est excrétée par filtration glomérulaire puis subit une réabsorption rénale. Sa clairance rénale diminue avec l'augmentation du pH urinaire.

L'excrétion urinaire est dose-dépendante et représente la voie principale d'élimination. Après l'administration d'une dose unique de méthadone, 20 % sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et 13 % sous forme métabolisée. 20 à 40% de la dose initiale sont également excrétés dans les fèces sous forme métabolisée via la bile.

Suivi du traitement

Les analyses urinaires sont ensuite pratiquées une à deux fois par semaine pendant les trois premiers mois de prescription, puis deux fois par mois à l'issue de cette première phase. Les contrôles portent sur : la méthadone, les opiacés naturels et/ou synthétiques, l'alcool, la cocaïne, l'amphétamine, les dérivés amphétaminiques, le cannabis, le LSD. La recherche et le dosage des produits listés ne sont pas systématiques mais sont effectués sur demande du prescripteur.

Le médecin du centre de soins spécialisé aux toxicomanes déterminera, en collaboration avec l'équipe de soin, l'opportunité de l'orientation du patient vers un médecin de ville pour la suite du traitement. Ce médecin de ville sera choisi par accord entre le patient et le médecin du centre, le cas échéant, sur proposition de ce dernier.

La décision d'une telle orientation s'appuiera sur les recommandations de la commission des traitements de substitution, en particulier :

- ⇒ La capacité du malade à gérer de façon autonome son traitement,
- ⇒ Une posologie de méthadone stabilisée,
- ⇒ Des dosages urinaires négatifs aux opiacés.

La nécessité des contrôles urinaires ultérieurs devra être déterminée par le médecin de ville.

La délivrance en officine de ville ne se fait qu'au vu de l'original de la prescription initiale sur une ordonnance sécurisée du médecin du centre, soit de la prescription initiale du médecin du centre et de la prescription du médecin de ville, également rédigée sur une ordonnance sécurisée pour une durée ne pouvant excéder 7 jours.

Le pharmacien devra vérifier que le nom du médecin libéral prescripteur correspond bien à celui indiqué sur l'ordonnance initiale. Dans le cas contraire, le médicament n'est pas délivré.

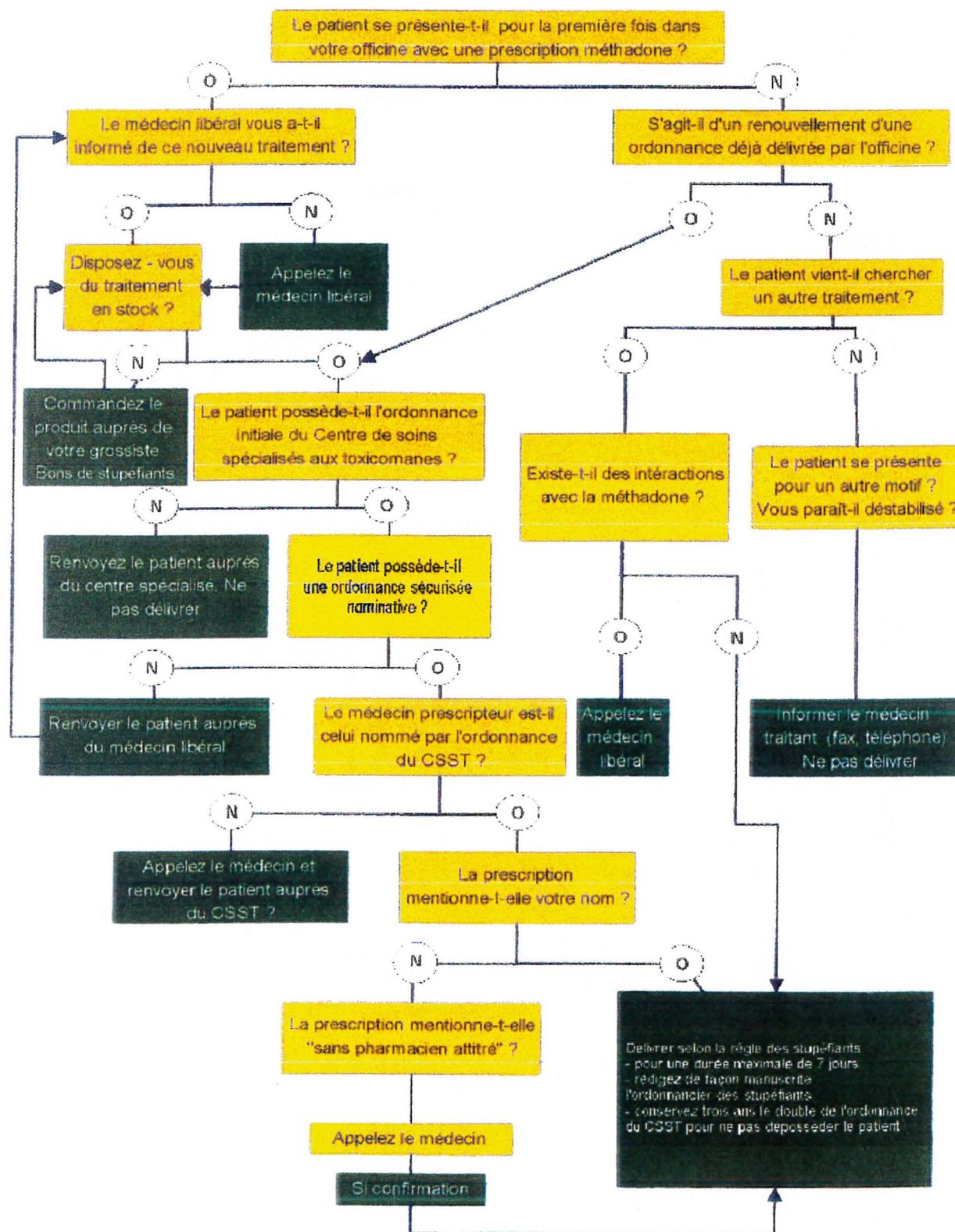
Le médecin doit déterminer, en accord avec le patient, le pharmacien qui réalisera la dispensation du traitement. Le pharmacien doit être contacté par le prescripteur. Le nom du pharmacien qui assurera la dispensation sera inscrit sur l'ordonnance.

Le pharmacien conserve le double de l'ordonnance durant 3 ans, inscrit la délivrance dans l'ordonnancier selon la règle appliquée aux stupéfiants, et gère son stock de méthadone sur le registre des stupéfiants. L'approvisionnement se fait auprès du grossiste habituel avec le carnet des stupéfiants.

Le médecin précise sur l'ordonnance si il souhaite une délivrance fractionnée et dans ce cas selon quel rythme.

Lorsque le patient est stabilisé, en accord avec le médecin et le pharmacien, il sera possible d'assouplir les contraintes de cette délivrance. La prescription pourra alors être de 7 jours et ne plus comporter systématiquement l'identification du pharmacien. Dans ce cas le médecin précisera sur l'ordonnance "pas de pharmacien désigné".

DISPENSATION DE LA METHADONE : ARBRE DECISIONNEL



D'après "La méthadone en pratique" Bulletin Ordre 350, mars 1996, LAMBERT C., ROUSSEL P., BRILLOIT C., CALOP J.

Figure n° 6

2.10 Intérêts de la prescription de Méthadone®

La méthadone se substitue facilement à l'héroïne, mais surtout elle corrige les symptômes déficitaires fréquents et durables se dévoilant après l'arrêt de l'intoxication :

- ⇒ asthénie,
- ⇒ baisse de l'activité,
- ⇒ perte de l'initiative,
- ⇒ ralentissement intellectuel,
- ⇒ désintérêt et indifférence affective.

Par le confort physique et psychologique qu'elle procure, la méthadone permet de médicaliser les toxicomanes, notamment ceux qui sont réticents aux soins.

Grâce à cette médicalisation prolongée, une réelle prise en charge globale du patient devient possible :

- ⇒ sociale pour la réinsertion professionnelle,
- ⇒ psychologique avec un travail institutionnel,
- ⇒ une psychothérapie et,
- ⇒ souvent l'instauration d'un traitement antidépresseur ou neuroleptique.

La méthadone peut aider à supprimer de façon durable la recherche d'opioïdes illégaux et l'usage des seringues. Elle procure ainsi du temps au sujet pour ébaucher le deuil de ses habitudes toxicomaniaques (dealers, amis toxicomanes...) et pour l'extinction progressive des pulsions incoercibles à consommer de la drogue. Ainsi, elle favorise, indirectement, la stabilisation affective et l'insertion socio-familiale.

La prescription de Méthadone® s'accompagne d'une baisse des actes délictueux (Ball et Ross, 1991). Le fait de disposer légalement d'un produit à faible coût, voire gratuit, évite d'avoir à se le procurer à un prix élevé sur le marché parallèle.

D'important travaux ont été réalisés aux Etats Unis et convergent vers la mise en évidence de la baisse, mais non la disparition, des actes de délinquance. L'action de la méthadone serait également bénéfique en ce qui concerne la diminution des actes de prostitution.

Le traitement par méthadone, lorsqu'il est bien contrôlé, permet la diminution des risques d'infections, de surdosage, et de mortalité des toxicomanes. L'instauration d'un traitement de substitution par méthadone permet de réduire l'utilisation de la voie veineuse et de ce fait, de limiter les risques de transmission de maladies telles que le SIDA.

3. Le Subutex® ou Buprénorphine

(NOITON F. et al, 1997)

La buprénorphine a été découverte en 1973 par John W. Lewis et Alan Cowan ; En 1978, des études réalisées chez le singe, par D. Jasinski, ont révélé les caractéristiques pharmacologiques de cette molécule : elles ont prouvé l'efficacité de la buprénorphine en tant qu'analgésique mais aussi en tant qu'agent de substitution.

En 1987, le laboratoire Schering-Plough mettait à profit les propriétés analgésiques de la buprénorphine en la commercialisant sous le nom de Temgésic® avec comme indication le traitement des douleurs intenses en particulier post-opératoires et néoplasiques.

L'efficacité de la buprénorphine en tant qu'agent de substitution étant reconnu dans le monde médical, un arrêté du 2 Octobre 1995 autorisa la délivrance du Temgésic® 0.2 mg, à des doses supérieures à celles prévues dans l'AMM, pour une durée maximale de 28 jours et au regard d'une ordonnance issue d'un carnet à souche (désormais remplacé par les ordonnances sécurisées), dans le cadre d'un traitement de substitution aux opiacés.

L'AMM fut finalement obtenue pour "le traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge globale, médicale, sociale, et psychologique" et en 1996, la commercialisation du Subutex® débutait.

Il s'agit de comprimés sublinguaux disponibles sous plusieurs dosages:

- Subutex® 0.4 mg, boîte de 7 comprimés,
- Subutex® 2 mg, boîte de 7 comprimés,
- Subutex® 8mg, boîte de 7 comprimés.

Le Subutex® est inscrit en Liste I des substances vénéneuses et actives à très faible dose, et est agréé par les collectivités et remboursé par la sécurité sociale à 65 %.

3.1. Propriétés chimiques et pharmacologiques de la buprénorphine

(Sources : "Subutex®, monographie" et "Subutex®, réglementation en ville", distribués par les laboratoires Schering-Plough).

Chimie

La buprénorphine est une molécule de synthèse dérivée de la thébaïne, un des alcaloïdes de l'opium. Elle appartient à la famille des orvinols dont la molécule de référence est l'oripavine.

Elle ne possède pas de noyau morphinane et, par conséquent, ne positive pas les réactions de détection des opiacés.

La buprénorphine dans le produit fini SUBUTEX® se présente sous forme de chlorhydrate.

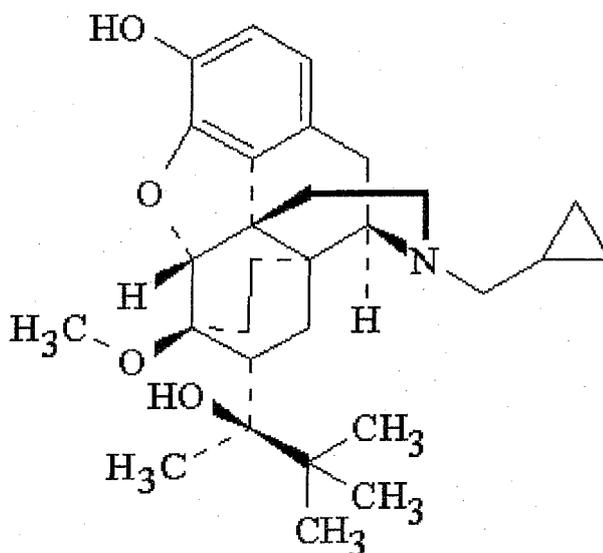


Figure n° 7 : Formule développée de la buprénorphine

Pharmacologie

(FONTAA V., SENNINGER J-L., 1996)

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ et antagoniste des récepteurs κ .

Elle présente une affinité élevée pour les récepteurs opiacés (bien supérieure à celle de la morphine pour le récepteur μ) avec un effet apparent de "blocage" des récepteurs compte-tenu de sa forte affinité et de sa défixation progressive et lente de ces récepteurs. Cela lui confère un effet puissant, stable et prolongé.

Malgré une demi-vie courte, de 3 à 5 heures, la forte fixation tissulaire permet une prise quotidienne unique, avec une durée d'action longue, supérieure à 24 heures.

Comme il s'agit d'un agoniste partiel, il existe une relation dose-effet jusqu'à un plafond, sans risque de surdose en monothérapie.

En raison de cet effet plafond, une dose de 12 mg, par exemple, peut être injustifiée dans la mesure où une dose plus faible permet d'obtenir le même effet.

En raison de sa courte existence plasmatique, il a peu ou pas d'interactions pharmacocinétiques avec les psychotropes. La buprénorphine a un faible potentiel intrinsèque de dépendance physique et psychique. Elle possède un effet sédatif, mais pas d'effet narcotique (produit "neutre").

Outre ses propriétés de longue durée d'action, grâce à sa très lente défixation des récepteurs morphiniques, on note seulement un faible développement de tolérance, et le sevrage est minime et retardé lors de son arrêt (environ 3 fois moins marqué qu'avec la morphine -échelle Himmelbasch- et qui n'apparaît qu'après plus de 10 jours d'arrêt).

(LERT F., 1998)

Quatre caractéristiques pharmacologiques sont à retenir :

- Effet plafond des effets morphiniques,
- Effet plafond du phénomène de renforcement,
- Antagonisation de l'auto-administration des autres drogues,
- Faible niveau du syndrome de manque à l'arrêt du traitement.

L'ensemble des données chez l'animal démontrent que :

La buprénorphine n'est pas un médicament d'abus de choix
(faible pouvoir de renforcement, effets discriminants modérés)

mais

semble susceptible de modifier le potentiel d'abus des autres substances psychoactives.
(suppression de l'auto-administration, réduction des effets discriminants, suppression de la dépendance physique)

((COWAN A., LEWIS J.W., 1995) ; (SIMON H., 1998))

Absorption

Administrée per os, la buprénorphine est largement inactivée au cours du premier passage hépatique, avec un cycle entéro-hépatique marqué suivi d'une excrétion biliaire de buprénorphine conjuguée et une hydrolyse intestinale.

Seule une faible fraction, inférieure à 20% passe dans la circulation systémique après administration orale.

Par voie orale, il faudrait 10 fois plus de buprénorphine que par voie parentérale pour obtenir les mêmes effets pharmacologiques.

L'administration sublinguale permet d'éviter ce premier passage hépatique (retour veine cave supérieure).

On a montré que par l'absorption sublinguale est de :

- 27 à 52% à 2 minutes,
- 30 à 50% à 4 minutes,
- 26 à 81% à 8 minutes.

Par voie sublinguale, la biodisponibilité absolue de la buprénorphine est de 35 à 55%. Ses pics plasmatiques sont obtenus 90 minutes après administration sublinguale et la relation dose-concentration est linéaire entre 2 et 16 mg.

L'absorption de la buprénorphine est suivie d'une phase de distribution rapide avec une demi-vie plasmatique de 3 à 5 heures.

Distribution

Les études de distribution et de fixation tissulaire réalisées chez l'animal avec de la buprénorphine marquée ([³H] buprénorphine) ont montré qu'elle diffuse rapidement dans les tissus (cérébral, pulmonaire, cardiaque, rénale, hépatique). La radioactivité cérébrale mesurée est en rapport avec la forme libre et inchangée de la buprénorphine. Ceci explique pourquoi l'effet pharmacologique régulier est obtenu lors de traitement chronique par voie sublinguale, malgré les grandes variations interindividuelles des concentrations plasmatiques d'équilibre.

La forte fixation tissulaire est responsable de sa longue durée d'action malgré sa demi-vie plasmatique d'élimination brève de 3 à 5 heures.

La buprénorphine est transportée dans le sang sous forme liée aux protéines plasmatiques, essentiellement les globulines alpha et bêta, avec un taux de fixation de 96%.

Elle passe dans le lait et à travers la barrière placentaire.

Métabolisme

Le métabolisme de la buprénorphine est essentiellement hépatique.

Deux voies métaboliques ont été identifiées :

- la N-désalkylation,
- La glucuroconjugaison.

Elles conduisent à 3 métabolites différents qui ne passent pas la barrière hémato-méningée (faible activité agoniste μ) et dont les concentrations sont variables en fonction de l'espèce.

Elimination

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

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

L'insuffisance rénale peut entraîner une augmentation du taux plasmatique de métabolites mais pas du taux de buprénorphine libre.

A des doses analgésiques, l'insuffisance rénale ne provoque aucun changement pharmacocinétique.

Résumé des caractéristiques pharmacocinétiques de la buprénorphine

Administration sublinguale sans risque de surdosage

⇒ Le premier passage hépatique rend inefficace 80% du produit absorbé par voie orale, même à fortes doses.

Efficacité de la voie sublinguale

- ⇒ Absorption rapide : 8 minutes environ,
- ⇒ Délai d'action rapide en 30 minutes,
- ⇒ Durée d'action prolongée au delà de 24 heures,
- ⇒ Pas de fluctuation plasmatique, pas de corrélation entre le taux plasmatique et l'effet clinique.

Métabolisme hépatique sans risque d'accumulation

- ⇒ Métabolites ne passant pas la barrière hémato-encéphalique,
- ⇒ Elimination principalement par voie digestive.

Tableau n°6

3.2. Posologie et mode d'administration

Le schéma thérapeutique se déroule en **trois phases** :

- **L'induction,**
- **La stabilisation,**
- **La réduction et l'arrêt du traitement.**

L'induction

Elle se fait en quelques jours par paliers de 2 mg en prise unique par voie sublinguale.

La posologie initiale est de 2 à 4 mg par jour, en augmentant la dose de 2 mg par jour jusqu'à l'obtention de la dose minimale efficace, ceci en collaboration avec le patient.

La posologie est réévaluée régulièrement et adaptée à l'état psychique du patient.

Au moment de cette phase, le patient doit être revu au moins deux fois par semaine pour évaluer la tolérance et l'efficacité du traitement, adapter la posologie, aider le patient à assumer sa nouvelle vie, tout en favorisant la verbalisation des difficultés rencontrées (travail thérapeutique relationnel). (FONTAA V., SENNINGER J-L., 1996)

Précautions :

En cas de toxicomanie à l'héroïne, il faut attendre les premiers signes du syndrome de manque (jamais moins de 4 heures après la dernière prise), avant l'absorption de la buprénorphine.

Délai minimal de transition (dès l'apparition des signes de manque) :

- Héroïne ⇒ Subutex® = 4 heures,
- Codéine ⇒ Subutex® = 4 heures
- Méthadone / Morphine ⇒ Subutex® = 24 heures
- Si morphine à libération prolongée, réduction des doses de morphine par paliers jusqu'à 180 à 130 mg/j avant transition à 2 à 4 mg/j de buprénorphine, puis induction par paliers de 2 mg.

Stabilisation

Sans employer le terme anglais de "maintenance", cette phase correspond à une réadaptation du patient sur tous les plans, au delà même du traitement pharmacologique.

La posologie moyenne est de 8 mg par jour, elle varie généralement entre 4 et 10 mg par jour, mais elle peut atteindre 16 mg par jour. Une dose supérieure n'est pas plus efficace en raison de l'effet plafond de l'agoniste partiel.

L'obtention de la dose d'entretien est fixée par des critères cliniques de confort du patient. Elle est généralement obtenue en quelques jours.

La persistance de signes de manque, notamment le soir, a minima d'un inconfort physique, témoigne la plupart du temps d'une posologie insuffisante. Il faut s'assurer que le patient a pris correctement son traitement (comprimés entiers en une seule prise sublinguale).

Si le patient doit prendre à la fois des comprimés à 2 mg et à 8 mg, il est préférable de débiter la prise par le comprimé à 8 mg.

Lorsque la posologie est stable (2 semaines environ), la délivrance peut s'effectuer de façon hebdomadaire.

Toujours adapter la posologie à la clinique du patient.

Suivi :

Tout comme avec la méthadone, la pratique d'analyses urinaires pour rechercher la présence d'opiacés, de cocaïne, d'amphétamines, etc., réalisées avec l'accord du patient, peut compléter l'évaluation clinique de l'efficacité du traitement.

En cas de rechute, il convient d'aborder les difficultés rencontrées par le patient afin d'éviter qu'il reste dans la dénégation. Lui faire comprendre que ce n'est pas le produit qui traite la problématique du toxicomane, mais ce qui va s'organiser autour.

La réduction et l'arrêt du traitement

Le but ultime est de permettre une "détoxication" du patient puis à terme, un sevrage de tout opiacé.

La réduction se fait par paliers de 2 mg puis de 0.4 mg, progressivement, sans précipitation, sur plusieurs mois.

Le traitement dure de plusieurs mois à plusieurs années.

Le sevrage s'effectue de façon concertée avec le patient, de manière dégressive, en baissant la posologie par paliers de 2 mg. Il s'étend sur plusieurs semaines (3 à 4 semaines) et à partir de la posologie de 2 mg par jour, il se poursuit avec des comprimés à 0.4 mg.

Au cours des premières semaines, les patients s'apercevant souvent de la disparition des contraintes liées à la quête du produit et de la "galère" qui s'ensuit, identifient leur problématique à celle de la consommation. Il n'en est évidemment rien et ce qu'il prennent souvent pour la cause de leur problématique n'est en fait que sa conséquence.

Il est souhaitable de ne pas réaliser trop tôt le sevrage de buprénorphine, à la faveur d'un mouvement d'humeur ou de l'illusion que la problématique a pu être réglée par l'utilisation d'un produit tout puissant qui soulagerait de tous les maux (comme l'était auparavant l'héroïne). Les patients sont alors dans la même illusion que celle qui a contribué à l'entrée dans la toxicomanie. Entériner cette illusion peut réserver des lendemains difficiles... Pour cette raison, et comme pour le protocole de substitution par la méthadone, l'arrêt du Subutex® ne doit pas être prématuré.

La prise de Subutex® en toute conscience, confronte les sujets à leur dépendance et les pousse, hors de tout court-circuit addictif, à élaborer des solutions mentalisées, de nouvelles formes de compromis existentiels. (FONTAA V., SENNINGER J-L., 1996)

3.3. Contre-indications

- ⇒ Age inférieur à 15 ans ;
- ⇒ Insuffisance respiratoire sévère ;
- ⇒ Hypersensibilité à la buprénorphine ;
- ⇒ Intoxication alcoolique aiguë ;
- ⇒ *Delirium tremens* ;
- ⇒ Association avec un IMAO.

3.4. Précautions d'emploi

Il y a lieu d'utiliser le Subutex® avec prudence en cas :

- ◆ Insuffisance hépatique sévère ;
- ◆ Insuffisance rénale sévère ;
- ◆ De forte dépendance à l'utilisation de la voie intra-veineuse ("piqueurs compulsifs")

Lorsqu'il existe une polytoxicomanie avec dépendance aux benzodiazépines, il est préférable de diminuer progressivement ces dernières en cours de traitement de substitution, par cures contrôlées de un mois à un mois et demi.

3.5. Mises en garde

- ⇒ Risque de syndrome de sevrage opiacé si l'administration date de moins de 4 heures après la dernière prise de stupéfiant ;
- ⇒ Risque de somnolence pouvant être potentialisé par d'autres agents d'action centrale (alcool, tranquillisants, sédatifs, hypnotiques) ;
- ⇒ Risque d'hypotension orthostatique chez les patients ambulatoires ;
- ⇒ Risque de pharmacodépendance (moindre que la morphine) ;
- ⇒ En cas de cytolysse hépatique ou d'autres facteurs associés tels qu'une altération mitochondriale préexistante ou acquise, nécessité de surveillance biologique et de réduction, si possible, des doses.

(VAILLE C., 1996)

3.6. Grossesse et allaitement

Les études chez l'animal montrent que la buprénorphine passe la barrière placentaire et que dans cette situation, il y a une absence de changement de capacité métabolique.

Comme pour la méthadone, la décision du maintien du traitement de la mère doit être prise en fonction du rapport bénéfice / risque pour la mère et pour l'enfant.

Des mesures sont également à prendre après l'accouchement pour prévenir du syndrome de sevrage chez l'enfant.

La buprénorphine passe dans le lait maternel. Il sera donc déconseillé d'allaiter sous traitement.

3.7. Effets indésirables

La survenue des effets indésirables dépend du seuil de tolérance, plus élevé chez les toxicomanes que dans la population générale.

Les manifestations les plus fréquemment observées avec la buprénorphine sont:

- Constipation ;
- Céphalées ;
- Insomnies ;
- Asthénie , somnolence, sensations de vertige ;
- Nausées, vomissements ;
- Lipothymies ;
- Hypotension orthostatique ;
- Sueurs.

Ces effets indésirables surviennent plutôt en début de traitement.

L'existence d'une somnolence témoigne d'un surdosage au Subutex® ou d'une association avec de l'alcool, des tranquillisants, des hypnotiques ou des sédatifs.

Les autres effets indésirables susceptibles d'être observés plus rarement sont:

- Des dépressions respiratoires (notamment en cas de polymédication) ;
- Des atteintes hépatiques cytolytiques et hépatites ;
- De très rares hallucinations.

3.8 Conditions de prescription et de délivrance

L'utilisation du Subutex® est indiquée pour les patients adultes, présentant une pharmacodépendance majeure aux opiacés, dans le cadre d'une prise en charge globale médico-psycho-sociale.

- ⇒ Patients héroïnomanes ayant échoué lors de plusieurs tentatives de sevrage et volontaires pour ce type de prise en charge.
- ⇒ Patients héroïnomanes déjà traités par les comprimés sublinguaux dosés à 0.2 mg de buprénorphine.

Le traitement peut être envisagé en ambulatoire mais le suivi doit être régulier, surtout au début du traitement.

Les contrôles urinaires de traces de produits opiacés ou d'autres substances toxicomanogènes ne sont pas obligatoires mais peuvent être recommandés dans certaines situations et envisagés comme un examen complémentaire et non comme un contrôle coercitif.

Le traitement de la comorbidité psychiatrique doit être envisagé parallèlement et une évaluation spécifique par un psychiatre est recommandée.

Lorsque les patients sont hospitalisés, le traitement doit être poursuivi, éventuellement adapté en fonction des causes et circonstances de cette hospitalisation.

Les facteurs primaires qui influencent l'efficacité de la buprénorphine sont différents pour chaque individu : pour certains les effets opiacés sont plus importants, pour d'autres ce sont les effets de blocage et les moindres signes de manque lors d'une réduction de posologie.

Information du patient

Il y a lieu de bien informer le patient des risques suivants:

- ⇒ Survenue d'un syndrome de sevrage en cas d'utilisation préalable d'opiacés juste avant la prise de Subutex® ;
- ⇒ En cas d'injection intraveineuse des comprimés écrasés : ulcérations aux points d'injection avec nécrose cutanée, thrombose veineuse, nodules sous-cutanés granulomateux, pathologies pulmonaires (granulome à corps étranger), etc.;
- ⇒ Dépression respiratoire en cas d'association avec un autre dépresseur du système nerveux central : alcool, benzodiazépines, etc.

La prescription

Tout médecin peut prescrire, suite à un examen médical, du Subutex® dans le cadre d'une stratégie thérapeutique globale de prise en charge du patient pharmacodépendant aux opiacés.

L'ordonnance sera établie sur une ordonnance sécurisée, conformément à l'arrêté du 20 septembre 1999 (JO n°222 du 24.09.1999) relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base de buprénorphine par voie orale, pour une durée ne pouvant excéder 28 jours. Outre les mentions obligatoires, doivent être écrits en toutes lettres le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage du médicament.

Sauf mention contraire du prescripteur "délivrance en une seule fois", la délivrance doit être fractionnée par périodes de 7 jours.

Le délai d'exécution de l'ordonnance est de 24 heures suivant sa rédaction ou la fin de la fraction précédente. Au delà, délivrance de la quantité exacte de médicament qui correspond à la période restant à courir.

Le chevauchement est interdit sauf mention spéciale du prescripteur.

Le renouvellement d'une telle ordonnance est interdit.

La délivrance

Il est recommandé au médecin de ville de définir, avec le patient, le pharmacien à qui il fera appel. Si aucun n'est désigné, le médecin pourra proposer un pharmacien. Celui-ci doit être consulté par le médecin de ville.

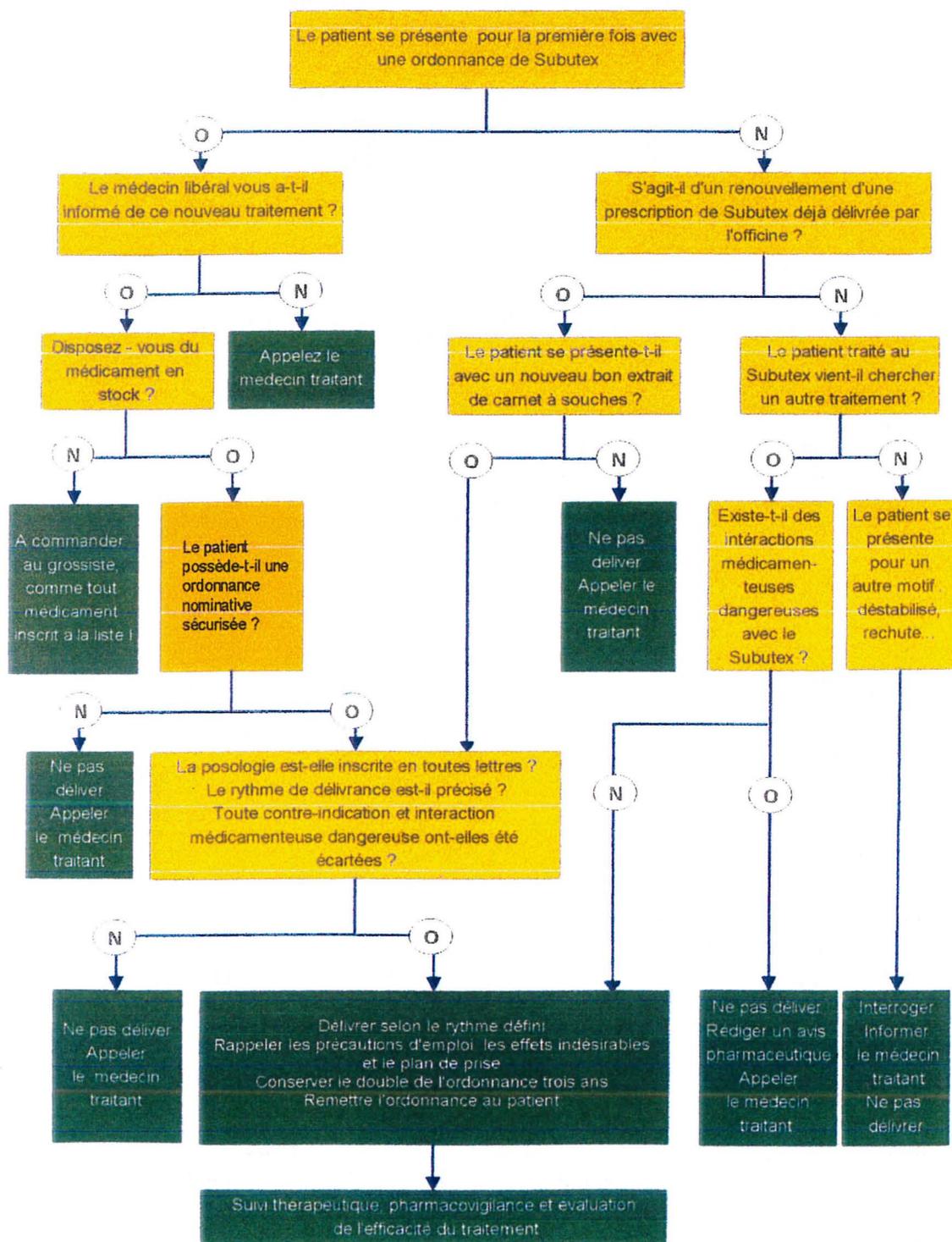
Le nom du pharmacien qui assurera la dispensation sera inscrit sur l'ordonnance.

Le Subutex® étant inscrit sur liste I, son approvisionnement se fait par simple commande au grossiste répartiteur. Ceci représente un avantage par rapport à la Méthadone® qui nécessite l'usage des volets foliotés du carnet à souche.

Le pharmacien conserve pendant 3 ans, la copie de l'ordonnance. Classement par ordre alphabétique de nom de prescripteur et chronologiquement.

L'ordonnancier est à conserver 10 ans.

DISPENSATION DU SUBUTEX : ARBRE DECISIONNEL



D'après "Le Subutex en pratique" Bulletin Ordre 355, Juillet 1997 NOITON F., GUIMIER C., SANG B., CALOP J.

Figure n° 8

4. Le choix du produit de substitution

Le choix d'un produit par rapport à l'autre s'effectue davantage en fonction du cadre thérapeutique choisi (institutionnel ou en médecine de ville) initialement, des places disponibles et des habitudes du praticien, que du profil pharmacologique du produit.

Utilisation couplée Subutex® / Méthadone®

Lors du passage du Subutex® à la Méthadone®, la dernière prise de Subutex® doit dater de 16 heures avant l'introduction de la Méthadone®, qui elle, se fait par paliers à faible dose (20 mg).

Lors du passage de la Méthadone® au Subutex®, il est nécessaire de diminuer la posologie de Méthadone® par paliers pour atteindre une dose de 30 mg par jour. Une fenêtre thérapeutique de 24 heures ou l'attente de l'apparition des premiers signes de manque sont nécessaires avant d'introduire le traitement par Subutex® à 2 ou 4 mg par jour.

Le Subutex® peut être utilisé pour encadrer un traitement par la méthadone® :

- ⇒ en cas d'institution d'un traitement par Subutex® en attendant une place en centre de soins par la Méthadone® ;
- ⇒ En fin de sevrage par Méthadone®, pour rendre plus facile l'arrêt complet de la Méthadone®.

Indications du Subutex® (hors AMM)

En dehors du traitement de la pharmacodépendance majeure aux opiacés, les indications du Subutex® sont :

- ⇒ L'hospitalisation d'un toxicomane aux opiacés non sevré pour cause somatique ou psychiatrique ;
- ⇒ L'attente d'une place de lit de sevrage hospitalier, le temps de préparer correctement le sevrage par quelques entretiens.

Les indications de la Méthadone® (hors AMM)

Les indications hors AMM de la Méthadone® sont les femmes enceintes héroïnomanes non sevrées et les malades du Sida.

Pour certains, le Subutex® peut être employé pour aider le toxicomane à passer un cap existentiel très difficile, à quitter momentanément "la galère", alors qu'il ne peut ou ne veut pas entrer dans une demande de soin (la mise sous Subutex® pourrait d'ailleurs permettre d'élaborer une telle démarche).

Comparaison méthadone/buprénorphine		
	Méthadone chlorhydrate	Buprénorphine chlorhydrate
Présentation	Sirop unidose : 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40mg, 60mg	Comprimés sublinguaux (boite de 7) : 0,4 mg, 2 mg, 8 mg
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
Prescription	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Instauration du traitement réservée aux médecins exerçant en CSST ➤ Relais par un généraliste affilié à un réseau ➤ Prescription sur ordonnance sécurisée pour 14 jours au maximum, non renouvelable 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Instauration du traitement par tout généraliste ➤ Affiliation à un réseau recommandée ➤ Prescription sur ordonnance sécurisée pour 28 jours au maximum, non renouvelable
Délivrance	- 7 jours au maximum, sauf mention expresse du prescripteur (souvent quotidienne au début)	- Eventuellement quotidienne (pharmacie), notamment en période d'induction du traitement - Par fraction de 7 jours, sauf mention expresse du prescripteur
Posologie	<ul style="list-style-type: none"> - 20 à 30 mg en une seule prise/j - Au moins 10 h après la dernière prise d'opiacés 	<ul style="list-style-type: none"> - 0,8 à 4 mg/j en une prise - Au moins 4 h après la dernière prise d'opiacés
<ul style="list-style-type: none"> ▸ transition ▸ équilibre ▸ sevrage 	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de 10 mg/semaine - 60 à 100 mg/j, parfois plus - Progressif ou transition par buprénorphine 	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation progressive des doses - 8 mg à 16 mg/j - Progressif
Durée d'action	Supérieure à 24 h	
Délai d'action	30 minutes à 1 heure	
Equivalence	8 mg de buprénorphine équivalent à 60 mg de méthadone ou à 240 mg de morphine LP	
Action pharmacologique	Opiacé agoniste μ	Opiacé agoniste μ partiel et antagoniste κ
Biodisponibilité (%)	80-90 (voie orale)	30 à 55 (voie sublinguale)
Pic sérique (h)	3 à 4 heures	1 heure 30 à 2 heures 30
Demi-vie (h)	15 à 35 heures	2 à 5 heures
Métabolisme	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatique - Métabolites inactifs 	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatique, intestinal - Norbuprénorphine inactive
Elimination dominante	Urinaire	Fécale après cycle entérohépatique

Tableau n°7

Comparaison méthadone/buprénorphine (suite)

	Méthadone chlorhydrate	Buprénorphine chlorhydrate
Effets latéraux classiques :		
▶ initiaux	- Hypersudation, somnolence, vomissements, constipation, vertiges, sédation, lipothymies, hypotension, euphorie, dysurie, œdèmes	
▶ entretien	- Pharmacodépendance (moindre pour la buprénorphine), hypersudation, nausées, constipation (inconstante)	
Intoxication aiguë	Hallucinations, dépression respiratoire, hypotension, choc, arrêt respiratoire	
Contre-indications absolues	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Age < 15 ans ➤ Insuffisance respiratoire sévère 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Age < 15 ans ➤ Insuffisance respiratoire sévère ➤ Insuffisance hépatique sévère ➤ Intoxication alcoolique aiguë et <i>delirium tremens</i> ➤ Allaitement
Grossesse	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Passage de la barrière placentaire ➤ Prévient les accidents liés à l'alternance des phases d'intoxication opiacée et de sevrage 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Passage de la barrière placentaire ➤ Pas d'études disponibles ➤ Administration déconseillée
Allaitement	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Passage dans le lait maternel ➤ Généralement déconseillé 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Passage dans le lait maternel ➤ Réduction de la sécrétion lactée
Suivi du traitement	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Avant l'instauration</u> : analyse d'urine (mise en évidence de la réalité de la dépendance aux opiacés et de l'absence de prise de méthadone) - <u>Instauration</u> : analyse d'urine 1 à 2 fois par semaine pendant les 3 premiers mois de traitement puis 2 fois par mois en moyenne (recherche des molécules absorbées) 	

Tableau n°7 Bis

3^{EME} PARTIE:

**LE TOXICOMANE, COMPLICATIONS ET PRISE EN CHARGE DE
LA TOXICOMANIE**

1. Définitions

En 1977, l'O.M.S. (Organisation Mondiale de la Santé) avait suggéré une définition de la **toxicomanie** se caractérisant par :

- un invincible désir ou besoin de continuer à consommer de la drogue ou de se la procurer par tous les moyens (dépendance psychique),
- une tendance à augmenter les doses (tolérance pharmacodynamique),
- une dépendance physique (syndrome de sevrage),
- des effets nuisibles à l'individu et à la société.

Au fil des années, les experts de L'O.M.S. se sont rendus compte que ces définitions ne s'appliquaient pas à toutes les substances psychoactives. En 1965, ils ont proposé le terme de "dépendance" puis en 1969 celui de "**pharmacodépendance**" qui s'est voulu plus précis et se définissant en ces termes :

"état psychique et quelques fois physique, résultant de l'interaction, entre un organisme vivant et d'une substance, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions qui comprennent toujours une compulsion à prendre le produit de façon continue ou périodique afin d'en retrouver ses effets psychiques et quelques fois d'éviter le malaise de privation. Cet état peut ou non s'accompagner de tolérance. Un même individu peut être dépendant de plusieurs produits."

Les définitions classiques de la toxicomanie mettent en avant deux phénomènes importants :

- Une compulsion à prendre une drogue avec perte de contrôle dans la limitation de la prise, appelée classiquement **dépendance psychique**.
- La **tolérance** et le **syndrome de sevrage** (dépendance physique) à l'arrêt de la prise de drogue.

Pour le DSM IV (1996), la dépendance à une substance correspond au mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisée par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

♦ **Tolérance**, définie par l'un des symptômes suivants :

- besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
- effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de substance.

♦ **Sevrage** caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

- syndrome de sevrage caractéristique de la substance :
 - développement d'un syndrome spécifique à une substance dû à l'arrêt ou à la réduction de l'utilisation prolongée et massive de cette substance ;
 - le syndrome spécifique de la substance cause une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou une altération dans d'autres domaines importants ;

- la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

- ◆ La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévue.

- ◆ Il y a un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance.

- ◆ Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance, à utiliser le produit, ou à récupérer de ses effets.

- ◆ Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importants sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.

- ◆ L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent, susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance.

(Source : American Psychiatric Association. Mini DSM IV. Critères diagnostiques (Washington DC 1994). Traduction française par J.-D. GUELFY et coll., Masson, Paris, 1996, 384 pages.)

2. Clinique de l'intoxication Chronique

2.1. Stade 1 : Contamination

Il s'agit du début de la trajectoire du toxicomane aux opiacés.

Au cours de cette phase, on observe une alternance de périodes d'euphorie et d'anxiété, une modification progressive des pôles d'intérêt et une "*lune de miel*" avec le produit qui dure de quelques jours à quelques semaines.

Le myosis constitue un bon signe d'intoxication Chronique.

D'autres troubles apparaissent progressivement : constipation, pâleur, anorexie, sueurs, prurit et insomnie d'endormissement amenant fréquemment à l'utilisation d'hypnotiques.

Chaque consommation s'accompagne d'une brève sensation d'euphorie (environ 30 minutes) suivie d'une période de somnolence, d'apathie de plusieurs heures, d'un myosis serré bilatéral et aréactif, d'une ptôse palpébrale, de nausées, parfois de vomissements et, dans les heures suivant la prise, d'une pâleur, d'une hypotension et d'une bradycardie.

Ce stade concerne principalement des sujets jeunes.

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

Dans ce cas, la contamination peut être vécue comme une "vaccination".

2.2. Stade 2 : quand la toxicomanie est installée

L'état du sujet oscille entre des phases où il se montre "normal" et d'autres où il est tantôt obnubilé et somnolent (injection récente), tantôt anxieux, tendu (état de manque).

Son espace psychique est envahi par la quête d'héroïne, ce qui rend difficile la poursuite d'un travail régulier et le maintien d'une vie sociale normale.

La marginalité du produit implique un besoin d'argent considérable d'autant plus difficile à satisfaire que l'on travaille peu ou pas. Plusieurs options sont alors possibles : la revente de drogue pour usage, les vols, la vente d'objets familiaux, la prostitution, etc.

Progressivement apparaissent une rupture des liens familiaux, une altération plus ou moins prononcée de l'état général en lien avec le mode de vie clandestin, la dénutrition, les infections, l'alcoolisation fréquente, la prise de psychotropes pour pallier le manque, potentialiser l'héroïne, tenter de se sevrer seul ou de "se défoncer".

Le sujet s'intègre petit à petit à une forme de microsociété régie par des règles de fonctionnement propres au monde de la drogue et de la délinquance, avec ses coutumes, son langage, etc.

Certains patients s'endettent rapidement, d'autant plus qu'ils n'ont souvent plus de ressources légales et qu'ils ont perdu leurs droits sociaux.

Les problèmes de justice (interpellation par les forces de l'ordre avec ou sans incarcération) renforcent les difficultés d'insertion (perte de travail, de logement).

Dés ce stade où le sujet est souvent devenu polytoxicomane, les complications somatiques (infectieuses en particulier) aggravent les complications psychologiques :

- ⇒ état dépressif, anxiété chronique, confusion mentale, peur de l'échec, sensation de contrôle des événements de la vie par utilisation de substances illicites (renoncement à un certain degré de mentalisation) ;
- ⇒ instabilité, impulsivité, intolérance à la frustration ;
- ⇒ perte de l'estime de soi avec sentiment d'impossibilité de mettre en œuvre des comportements adaptés ;
- ⇒ développement de stratégies limitées pour s'adapter aux vicissitudes existentielles ;
- ⇒ difficultés dans les relations interpersonnelles et plus généralement difficultés d'adaptation à la vie sociale.

Certains sujets qui souhaitent quitter la "vie de galère" sans pouvoir accéder à une abstinence, gèrent leur toxicomanie en ayant recours à des produits de "maintenance", sans contrôle médical, pour pallier le manque : utilisation de dérivés opiacés tolérés (codéine le plus fréquemment), de psychotropes, d'alcool, etc.

Ces produits, malgré leur toxicité aux doses utilisées, faciles d'accès et peu coûteux, soulagent certains toxicomanes qui ne se sentent pas prêts à arrêter leur consommation d'héroïne ou qui n'en ont pas eu l'opportunité.

2.3. Stade 3 : stade de toxicomanie évoluée

La marginalisation est plus ou moins consommée, en fonction de l'étayage psychosocial et familial du sujet et de ses propres capacités.

L'humeur est presque toujours altérée (indifférence, état dépressif, euphorie, etc.), de même que la vigilance (détachement, apathie, troubles de l'attention, etc.).

On constate une altération de l'état général somatique et une dégradation de l'état psychique.

Les fonctions supérieures sont fréquemment altérées : troubles mnésiques, apragmatisme, difficultés à la concentration, à la prise d'initiative, de décisions, etc.

A long terme, on se trouve souvent dans des situations extrêmes de survie faisant obstacle à l'émergence d'une demande de soins.

Viser l'abstinence comme stade préalable de la prise en charge semble alors illusoire. Les traitements de substitution peuvent permettre de prodiguer des soins psychiques et somatiques souvent nécessaires, en passant initialement ou non par des "lits de crise" dont l'un des objectifs est d'éviter l'effondrement des individus.

Ainsi, à travers les stades des conduites toxicomaniaques, se dessine la notion de **trajectoire du toxicomane** dont l'appellation (en dehors de toute considération descriptive), se justifie plus par les méthodes de prise en charge à proposer et les moyens à engager que par une définition théorique.

Assez tôt, au cours de l'évolution des toxicomanes, il apparaît qu'une prise en charge pluridisciplinaire et globale soit à même de répondre aux nombreuses conséquences engendrées par la toxicomanie. Cependant, la sortie de la toxicomanie reste périlleuse et incertaine.

3. Le syndrome de manque

Même si il est fortement désagréable, le sevrage isolé aux opiacés ne met pas en péril la vie du sujet adulte.

Le syndrome de sevrage aux opiacés peut se classer en 4 niveaux :

♣ Niveaux 0 et 1 :

Ils surviennent 6 à 8 heures après la dernière prise d'héroïne.

Les signes cliniques sont :

Pour le niveau 0 :

- Anxiété débutante
- Tension excessive
- Appétence aux opiacés

Pour le niveau 1 :

- Bâillements
- Rhinorrhée
- Hypersialorrhée
- Larmolement
- Hypersudation
- Irritabilité

♣ Niveau 2 :

Ils apparaissent 12 heures après la dernière prise d'opiacés.

Les signes cliniques sont :

- Mydriase
- Piloérection ("chair de poule")
- Frissons avec tremblements
- Sensation de chaud et froid
- Anorexie
- Malaise général
- Anxiété croissante
- Syndrome pseudo-grippal

♣ Niveaux 3 et 4 :

Ils apparaissent après 24 à 48 heures d'abstinence.

Les signes cliniques sont:

Pour le niveau 3 :

- Insomnie d'endormissement
- Nausées
- Douleurs abdominales
- Douleurs musculaires
- Polypnée
- H.T.A, tachycardie
- Lombalgie
- Agitation dans un contexte d'irritabilité (akathisie)

Pour le niveau 4 :

- Angoisse intense
- Douleurs abdominales (coliques et intestinales) spasmodiques
- Diarrhée
- Vomissements
- Prolongement de l'insomnie

Dans les cas les plus sévères, il peut y avoir : un syndrome confusionnel, une hypertension artérielle avec tachycardie, une hyperthermie. Sans traitement du syndrome de manque, les signes cliniques décroissent du 3^{ème} au 10^{ème} jour avec retour à un état identique à ce qu'il était auparavant.

Reconnaître un syndrome de sevrage isolé aux opiacés peut être relativement aisé mais cela peut être plus délicat en cas de polytoxicomanie (prise conjointe de benzodiazépines, de psychostimulants, d'alcool) modifiant la symptomatologie de base. En cas de prise de médicament morphinomimétique, en fonction de la demi-vie d'élimination du produit, les signes de sevrage peuvent être retardés : après 24 heures pour la Méthadone® et le Subutex®, moins pour des dérivés médicamenteux contenant des opiacés : Néo-codion®, Nétux®, Dinacode®, etc.

L'intensité et la durée des signes de manque varient en fonction des susceptibilités individuelles et des doses consommées, les signes cliniques étant répertoriés précédemment n'étant donnés qu'à titre indicatif.

La durée du syndrome de sevrage avec la Méthadone® (agoniste fort mais moins que la morphine) est classiquement réputée durer plus longtemps et être moins intense qu'avec l'héroïne. Avec le Subutex®, il est peu intense (agoniste faible) et ne dure que quelques jours.

(FONTAA V., SENNINGER J-L., 1996)

4. Toxicomanie et complications

4.1. Les complications médicales

◆ L'overdose

Les surdoses s'observent aussi bien avec les produits illicites, exceptés le cannabis, qu'avec les médicaments tels que les barbituriques associés ou non à l'alcool.

Elles se rencontrent essentiellement à la suite d'injection I.V d'héroïne entraînant des troubles de la vigilance, un myosis, une dépression respiratoire avec bradypnée et des défaillances cardio-vasculaires pouvant être mortelles.

Comme tous les morphiniques, l'héroïne est à l'origine d'une tolérance qui conduit à augmenter les quantités consommées pour obtenir l'effet recherché. Le plus souvent, elles sont dues soit à l'injection d'héroïne trop pure brusquement apparue sur le marché ou d'héroïne frelatée, soit à la reprise des injections I.V moment au cours duquel l'usager se retrouve en contact avec son milieu et où les dealers sont prêts à toutes les concessions pour récupérer un client.

Il y a aussi des overdoses qui sont des suicides, le sujet ne voyant plus d'issue à ses problèmes.

(REYNAUD, 1984)

Il y a deux types de surdose :

L'overdose non compliquée dont les signes sont :

- myosis serré bilatéral (punctiforme) avec ptôse palpébrale ;
- coma de profondeur variable, aréflexique ;
- dépression respiratoire : fréquence respiratoire inférieure à 10 mouvements/minute, voire apnée de survenue imprévisible (possibilité de polypnée) ;
- cyanose généralisée ;
- hypotension artérielle, hypothermie, bradycardie.

L'overdose compliquée au cours de laquelle peuvent être observés :

- Arrêt cardiaque anoxique, secondaire à l'apnée.
- Œdème aigu du poumon lésionnel avec cyanose, malgré une fréquence respiratoire normalisée. L'O.A.P est parfois de découverte radiologique ou biologique (dosage des gaz du sang). Il peut survenir chez un sujet conscient, à la suite d'une injection.
- Pneumopathie d'inhalation, survenant dans les jours suivant l'overdose avec râles bronchiques unilatéraux, surtout à droite, expectoration abondante, température élevée et pleurésie purulente fréquente.

(FONTAA V., SENNINGER J-L., 1996)

◆ *Le syndrome de manque*

(cf. chapitre 3, Le syndrome de manque.)

Ces manifestations sont variables selon la puissance de la molécule, suivant le mode d'administration, le degré de l'accoutumance et également suivant la susceptibilité de l'individu.

◆ *Les chocs hyperthermiques*

Le toxicomane est souvent atteint de chocs hyperthermiques pouvant évoquer de multiples diagnostics. Dans les heures qui suivent une injection, une réaction fébrile appelée "poussière" par les toxicomanes peut apparaître et disparaître spontanément. Elle serait liée aux impuretés, aux produits de coupe, à une bactériémie. Elle ne se différencie pas du tableau septicémique lui aussi très fréquent chez le toxicomane.

(VIGNOULLE J.L et al, 1996)

◆ Les infections

Les infections cutanées sont très fréquentes. Elles sont liées au matériel d'injection non stérile, à l'utilisation de cuillères, de cotons ou de filtres à cigarette plus ou moins propres, au fait que le toxicomane ne se désinfecte pas la peau et lèche l'aiguille avant l'injection. Les germes les plus souvent impliqués sont les staphylocoques, les streptocoques, les bacilles gram - (*Pseudomonas*, *Serratia*, *Proteus...*), *Candida albicans*.

Ceux-ci provoquent des cellulites, des abcès qui peuvent être responsables de septicémies ou de localisations infectieuses secondaires au niveau du cœur ou des poumons extrêmement graves.

Le principal problème des infections est celui des infections virales : SIDA, hépatites B et C. Les hépatites virales sont très fréquentes. Les facteurs de contamination sont cumulés : partenaires sexuels multiples, échange de seringues, fréquence des injections...

La prévalence des marqueurs sérologiques des hépatites B et C est supérieur à 50% pour la B et 70% pour la C. Une hépatite Delta peut être surajoutée à l'hépatite B.

Peu d'accidents aigus surviennent (hépatite fulminante) ; ce sont surtout les passages à la chronicité, avec risque de cirrhose ou cancer du foie, qui sont à redouter (60% des cas d'hépatites C évoluent vers la chronicité contre 10% pour les hépatites B).

En ce qui concerne les infections du VIH, 23% des malades du SIDA sont toxicomanes ou ex-toxicomanes IV. En France, au 30 Juin 1994, sur 31344 cas de SIDA diagnostiqués depuis le début de l'épidémie, 7317 concernent les toxicomanes.

(ANTOINE D. et al, 1994)

Le risque principal pour les toxicomanes est lié à la contamination par le sang, à l'occasion du partage ou de l'utilisation d'une seringue souillée. Cependant le risque de contamination mais aussi de transmission lié au rapport sexuel non protégé n'est pas négligeable.

Face à cette situation inquiétante, les pouvoirs publics et les professionnels de santé ont développé des campagnes d'information ciblées sur la prévention des risques de contamination portant sur le non-échange des seringues et l'utilisation de préservatifs. L'information des sujets, les tests de dépistage, la libéralisation de la vente des seringues par Michèle Barzach en 1987, les traitements de substitution, la prévention des comportements sexuels à risques ont permis une diminution des risques d'infection.

(LLORCA., SCOTTO., 1995)

◆ **Les complications cardio-vasculaires**

Elles sont surtout le fait de la consommation de cocaïne et de crack. Le crack est particulièrement redoutable non seulement par la rapidité de la dépendance qu'elle entraîne mais aussi par la vasoconstriction des vaisseaux sanguins cardiaques et cérébraux qu'elle provoque, à l'origine d'hypertension sévère, d'infarctus du myocarde et d'hémorragie cérébrale.

◆ **Les complications neurologiques**

- Les neuropathies périphériques surviennent par action directe du toxique, immunologique ou inflammatoire.
 - Il peut s'agir d'une neuropathie tronculaire, par injection directe d'héroïne dans un tronc nerveux superficiel entraînant un déficit et une anesthésie dans le territoire nerveux atteint, après algie et paresthésie lors de l'injection dans le même territoire.
 - Il peut s'agir d'une lésion du plexus brachial entraînant une hyperalgie dans le territoire concerné avec hypoesthésie et déficit moteur définitif.

- Les neuropathies centrales peuvent être séquellaires d'accidents vasculocérébraux (ischémiques par vascularite immunologique) et/ou d'encéphalopathie post-anoxique.

(FONTAA V., SENNINGER J-L., 1996)

Les complications psychiatriques

L'héroïnomanie en particulier, comme la toxicomanie en général, a été et reste probablement une énigme pour la psychiatrie, en tous cas pour ceux qui souhaitent enfermer ce type de pathologie dans les cadres nosographiques classiques.

Tour à tour classée parmi les perversions, puis les psychopathies voire les pathologies du narcissisme, ce vagabondage clinique traduit une double réalité :

- Il n'est pas efficient de vouloir à tout crin isoler la composante psychopathologique de l'héroïnomanie de ces autres composantes, sociale, familiale, économique.
- L'héroïnomanie, comme la toxicomanie peut être le carrefour de toutes les formes de souffrance, en premier lieu parce que l'héroïne est un anxiolytique et un antidépresseur remarquablement efficace, notamment à court terme. Ces sujets en souffrance qui vont devenir toxicomanes en ont fait évidemment l'expérience, et il n'est pas faux de considérer aussi l'héroïnomanie comme une automédication, une réponse d'urgence à une souffrance insupportable.

Ne pas entendre par-là que la psychopathologie n'est d'aucune aide, bien au contraire, Il faut simplement la remettre à sa place, à savoir un rôle d'éclairage, de décryptage de conflits psychiques émergeant sur des tableaux nosographiques différents et variés.

L'héroïne joue alors ce double rôle particulier, à la fois révélateur de cette souffrance dont nous parlons, mais également écran de celle-ci par sa fonction «thérapeutique» et par le fait que tout le discours, les pôles d'intérêt et l'attention du patient sont focalisés par la prise de ce produit.

Tout clinicien devra être attentif à cette organisation fragile, et se demander ce qui est véritablement en jeu, au-delà de l'intoxication si ostensiblement affichée. De ce diagnostic différentiel qui doit être posé, découlera le type de prise en charge ou d'orientation nécessaires au patient. Ce travail est encore plus compliqué dans ces cas intermédiaires où l'on voit les patients, tels des balles de ping-pong, aller en venir entre services spécialisés où «ils jouent les fous» et structures psychiatriques où «ils font les toxicos».

(VAZEILLE et al, 1994)

Héroïnomanie et névrose

De toutes les souffrances, la souffrance névrotique est sans conteste la plus répandue. Il ne faudra donc pas s'étonner qu'héroïnomanie et névrose soient si souvent associées.

La pathologie névrotique est source d'angoisses, de phobies, de dépression, autant de symptômes pour lesquels les effets de l'héroïne vont être recherchés, utilisés par les patients. Ce sont les effets sédatif, anxiolytique et antidépresseur de l'héroïne qui seront utilisés comme prothèse, comme pansement de ces souffrances.

Mais au-delà de ces traductions «objectives», le point central reste cette quête enfin assouvie de dépendance, dépendance véritablement intégrée à l'édifice de leur névrose.

L'héroïnomanie joue le rôle de prothèse narcissique, et peut débiter à tout âge. Le plus classique reste la période de l'adolescence où elle va être utilisée comme but en soi (recherche identitaire) mais aussi comme moyen d'exacerbation et de résolution des conflits. Elle permet d'interpeller l'ensemble de la cellule familiale avec force et efficacité dans un contexte où la théâtralité n'est pas absente.

Depuis quelques années nous sommes également confrontés à des utilisateurs qui inaugurent leur héroïnomanie vers la trentaine (d'après le rapport d'activité de 1996 du centre IMAGINE), âge où classiquement elle s'arrêtait. Les facteurs déclenchants sont souvent les mêmes : deuils ou séparation, perte d'emploi, etc. ...

Cette association toxicomanie-névrose répond généralement bien aux prises en charge de type psychothérapie, qu'elle soit individuelle ou prescrite à toute ou partie de cellule familiale.

Héroïnomanie et psychose

Jean Bergeret (1984) nous a montré que deux types de personnalités psychotiques pouvaient endosser le masque de la toxicomanie : ceux dont la toxicomanie permet de « justifier » leurs représentations délirantes et ceux dont la toxicomanie permet d'éviter les poussées délirantes.

L'articulation entre héroïnomanie et structure psychotique appartient plus particulièrement à ce deuxième type. C'est avant tout l'effet très efficace de l'héroïne contre l'angoisse de morcellement et les productions délirantes qui est alors recherché.

L'héroïne permet de faire face à la maladie. Nous pouvons constater d'ailleurs que pour l'entourage également ce comportement toxicomane est plus facilement admissible que l'évocation d'une pathologie mentale considérée comme lourde et de mauvais pronostic. Un bilan devra mettre en lumière l'importance de la symptomatologie psychotique. Ce type de diagnostic doit être posé, car dans ces cas d'espèces nous pouvons véritablement nous demander dans quelle mesure l'arrêt de l'intoxication est souhaitable, risquant de mettre en jeu l'intégrité psychique de ces patients.

C'est probablement une bonne indication, en tous cas dans un premier temps, pour les produits de substitution et plus particulièrement la méthadone, permettant ainsi de mettre en œuvre par un suivi régulier un traitement neuroleptique adapté (BRIZER D et al, 1985). Dans ce cas la substitution ne se conçoit que comme une cothérapie.

Héroïnomanie et troubles de l'humeur

L'héroïnomane présente une forte prévalence de troubles de l'humeur, plus particulièrement de type dépressif. Quelque puisse être l'origine de cette dysphorie, elle est assez fréquente pour être signalée et peut à nouveau être interprétée comme la tentative de la part du patient de réduire ces affects dépressifs par les effets de l'héroïne.

Ainsi dans les états limites décrits par Bergeret (1984) et qui sont liés à l'angoisse de dépression, l'héroïne joue ce rôle de protection contre la perte d'objet et de ses conséquences, évitant ainsi de sombrer dans la dépression (BISSON T., BARATON P., 1990)

L'origine primaire ou secondaire de ces troubles de l'humeur reste débattue bien que l'on retrouve souvent dans l'anamnèse du sujet des événements pouvant apparaître comme inauguraux : pertes relationnelles (ruptures familiales par exemple) ou deuil réel (décès d'un parent ou d'un ami). Ce diagnostic de troubles de l'humeur, comme précédemment, est important à rechercher. L'entretien devra préciser l'existence ou non d'une asthénie physique et/ou psychique, d'une tristesse, d'une aboulie ou d'idées suicidaires. Comme dans toute symptomatologie dépressive, les troubles sont majeurs au réveil et s'améliorent notamment en

fin de journée. De même dans les antécédents des héroïnomanes nous constatons que près d'un sur trois a au moins fait une tentative de suicide.

Dans deux cas de figure il sera nécessaire d'associer dans le cadre de la prise en charge un traitement antidépresseur :

- s'il y a aggravation de cette symptomatologie dépressive lors de l'arrêt de l'utilisation d'héroïne, entraînant une décompensation grave avec un risque suicidaire authentique. Ce risque peut se traduire par une tentative de suicide, par un suicide «réussi » ou par une overdose.
- ou si la symptomatologie dépressive est massive d'emblée, compromettant toute tentative de mise en route d'une diminution ou d'un arrêt de consommation ou la mise en place d'un traitement de substitution aux posologies respectées.

La notion de comorbidité

Si l'héroïnomanie peut exister indépendamment d'autres troubles psychiatriques, il est légitime de se demander s'il n'existe pas cependant certains liens. L'existence de relations ou d'interactions entre ces troubles entraînent des situations cliniques complexes : ainsi nous avons vu qu'il existait une juxtaposition entre héroïne et dépression, la question étant de savoir si c'est la dépression qui entraîne le recours à l'héroïne ou si la consommation d'héroïne avec tout ce qu'elle implique (alternance défonce/manque, galère, stress, exclusion, etc....) explique la symptomatologie dépressive qui est souvent constatée.

Si l'héroïnomanie est considérée comme une entité clinique, cela nous oblige à étudier son association comorbide avec d'autres troubles psychiatriques qu'ils soient anxieux, dépressifs ou psychotiques. Dans la mesure où ces associations ne préjugent pas d'un lien de causalité direct, nous préférons employer le terme de morbidités associées.

La littérature anglo-saxonne est riche de publications montrant d'une part que les toxicomanes ont une morbidité psychiatrique associée supérieure aux non-toxicomanes, et d'autre part que le fait de présenter un trouble psychiatrique augmente le risque d'abus ou de dépendances à des substances (CHEMTOB A., 1994)

L'héroïnomanie n'échappe pas à ces constatations.

Les traductions de ces morbidités associées peuvent émerger plus particulièrement à deux moments :

- au cours d'un sevrage :

Au traitement spécifique du sevrage des opiacés (voir plus loin), le praticien devra anticiper la venue de troubles associés par une réponse thérapeutique adaptée : traitement anxiolytique, traitement antidépresseur, traitement des troubles du sommeil. De même sera-t-il nécessaire de revoir et d'adapter régulièrement ce traitement : un état dépressif consécutif à un sevrage peut-être transitoire (ce qui est généralement le cas) et/ou accessible à d'autres attitudes thérapeutiques (un soutien et un accompagnement du patient ou une psychothérapie par exemple).

- au décours d'un traitement de substitution :

Cliniquement un patient toxicomane bien équilibré sous substitution se présente comme «sevré», il ne doit ressentir ni euphorie, ni syndrome de manque, ni sédation. Cependant en début de traitement ou dans les mois qui suivent l'instauration de celui-ci, peut être enregistrée «dans un nombre non négligeable de cas», une apparition de troubles psychiatriques ou une majoration de troubles initialement connus. Cela nécessite une vigilance particulière dans le suivi de ces patients.

Dans l'un et l'autre des cas, les troubles interviennent à partir du moment où la dynamique spécifique de l'héroïne est absente. Selon certains auteurs l'émergence de ces troubles pourraient d'ailleurs être due à un profil d'action pharmacologique différent entre l'héroïne d'une part et les produits de substitution tels la méthadone ou le Subutex®.

Enfin, les modifications induites par un sevrage ou un traitement de substitution chez nos patients tant en terme d'image sociale, de modifications de repères, de changement de mode de vie, etc.... peuvent largement ébranler des personnalités fragiles et permettent de comprendre la survenue de ces pathologies.

◆ Les complications materno-fœtales

Il importe de souligner d'emblée l'importance des situations matérielles induites par la toxicomanie, en tant que style de vie, néfastes à la grossesse et indépendantes des propriétés pharmacologiques de la drogue : hyperactivité, absence de repos, prise de risque permanente (illégalité de la pratique, délinquance acquiescive, etc.), ruptures familiales, désinsertion sociale, et professionnelle, contexte de polytoxicomanie (drogues illicites mais aussi alcool, tabac, médicaments), marginalité parfois extrême avec prostitution.

De ce fait, les infections, l'anémie, les troubles psychiques à type de dépression, les troubles de la coagulation sanguine et les signes de toxicité neurologique hypothèquent largement le devenir de la grossesse, sans évoquer la question particulière des diluants de la drogue, souvent toxiques (la quinine, par exemple, est un agent tératogène bien connu).

L'aménorrhée, très fréquente chez la femme héroïnomane, résulte d'une diminution de la sécrétion des gonadotrophines par action suprahypophysaire ou par hyperprolactinémie. Ces troubles du cycle, volontiers associés à un déni psychologique, retardent parfois considérablement le diagnostic de la grossesse, rendant toute I.V.G. impossible si elle est souhaitée.

La grossesse est en général mal suivie, ce qui augmente sensiblement la fréquence et la gravité des complications. Il est donc tout particulièrement important d'essayer d'impliquer l'héroïnomane enceinte, au même titre d'ailleurs que pour d'autres types de toxicomanies, dans un programme de soin, avec souvent mise en place d'une stratégie de substitution.

Les complications de la grossesse sont essentiellement un avortement spontané (15 à 30% des cas environ), un accouchement prématuré (20 à 50% des cas). L'incidence du mode de vie pourrait être déterminante à ce niveau ainsi que les épisodes de manque, à l'origine d'une irritabilité utérine avec contractions préjudiciables au maintien de la grossesse, d'où, ici encore, l'intérêt d'un traitement par méthadone ou buprénorphine.

Soulignons que la méthadone administrée sous couvert médical ne pose aucun problème pendant la grossesse.

L'accouchement se fait sans plus de complications que pour la population générale selon la majorité des auteurs. De même, les complications du post-partum ne semblent pas plus fréquentes que pour les séries de référence.

Les opiacés diminuent les perceptions proprioceptives et inhibent donc une large part des interactions mère-enfant importantes pendant la grossesse. Il arrive que l'enfant soit vécu comme un véritable « substitut » au produit, et que la femme enceinte puisse ainsi diminuer sa consommation de drogue. Souvent aussi, le père de l'enfant est exclu de la relation mère-fœtus et culpabilisé de ne pas assurer sa paternité, d'où aggravation de son intoxication s'il s'agit, ce qui est généralement le cas, d'un toxicomane.

Les effets des opiacés sur le fœtus ont été étudié sur modèle animal mais il est difficile d'extrapoler à l'homme. Il est certain que le fœtus devient rapidement lui-même tolérant à l'héroïne, et que les périodes de sevrage se traduisent à son niveau par des mouvements importants survenant avec un retard d'une demi-heure environ sur ceux ressentis par la mère. Le retard de croissance utérin est quasiment de règle: il est lié aux conditions de vie, au tabagisme associé, à la malnutrition et aux effets propres de l'héroïne.

L'alternance des phases d'intoxication et de sevrage est ressentie par le fœtus comme un stress, dans un environnement utérin peu favorable : l'hypercontractibilité utérine entraîne une insuffisance placentaire et donc une souffrance fœtale.

Le sevrage intra-utérin occasionne à chaque fois un traumatisme pour le futur enfant, bien repéré par l'émission de méconium, l'augmentation des catécholamines dans le liquide amniotique, voire par sa mort.

Inversement, une overdose entraîne une tachycardie et des signes de souffrance.

Les pédiatres rencontrent de plus en plus fréquemment, dans les grands centres, des bébés de mères héroïnomanes.

Les malformations ne semblent pas particulièrement fréquentes: elles résultent des diluants ou de l'abus d'alcool.

La mortalité néonatale est essentiellement due à des troubles respiratoires.

Un syndrome de sevrage peut apparaître chez l'enfant entre quelques heures et quelques jours après la naissance (il est très différé en cas d'usage clandestin de méthadone ou d'association héroïne + barbituriques).

Ses manifestations sont variées, souvent frustrées:

- atteintes neurologiques (instabilité, hyperactivité, hyperexcitabilité, cris suraigus constants, troubles du sommeil),
- troubles respiratoires (tachypnée avec alcalose, apnées),
- troubles digestifs (diarrhée avec déshydratation prise pondérale insuffisante souvent par troubles de la succion).

Le diagnostic n'est pas toujours aisé, d'autant que la toxicomanie maternelle n'est pas forcément connue. De plus, il n'existe pas de marqueur biologique permettant de refléter la sévérité du symptôme.

(BLAZY M., MIGNOT C., 1995)

(LAMBOTTE R. et al, 1995)

4.2 Les complications sociales

(CHAVAGNAT J.J.,1994)

Les conditions de vie des toxicomanes sont très diverses. Certains vivent chez leurs parents, d'autres travaillent et/ou ont un logement. Mais pour beaucoup d'entre eux, la vie avec les produits toxiques va de pair avec le vie dans la marginalité.

L'insertion des toxicomanes dans la vie active est faible. 72% des toxicomanes suivis en Novembre 1994 n'exercent pas d'activité professionnelle et parmi ceux-ci 60% sont au chômage. Par ailleurs, la situation de ceux qui exercent une activité est précaire, puisque plus de la moitié sont en contrat à durée déterminée.

La désertion sociale peut aller très loin avec une perte de la notion du temps, des lieux, de l'identité...Elle est souvent assortie d'une délinquance aux multiples formes : vols, cambriolages, trafics, prostitution, ...

Leurs besoins vitaux sont insatisfaits en permanence. Tous les jours, ils rencontrent des problèmes pour se nourrir, se loger, se laver, se vêtir. La vie dans la rue ou en squats est difficile, il est impossible de garder très longtemps la propriété des objets. A cela s'ajoute la quête du toxique et/ou de l'argent pour le payer. Pour la majorité, la presque totalité de l'argent qu'ils se procurent est utilisé pour l'achat du produit parce que "la prise de toxique sert aussi à supporter la vie avec le toxique".

(GAUDELIN C., 1985)

5. La prise en charge médicale

(FACY F. et al, 2001)

La prise en charge du toxicomane doit être globale. Au delà des prescriptions médicamenteuses, ces délivrances doivent prendre place dans le cadre de la construction d'une alliance thérapeutique avec l'héroïnomane, d'une prise en charge qui doit associer prise en charge psychothérapeutique, prise en charge sociale et de réinsertion.

Cette alliance s'articule autour de deux piliers indispensables :

- Le premier a été définie par HAUTEFEUILLE M. (1997) par le terme "d'intentionnalité de soins".

Cette notion renvoie à la nécessité faite au thérapeute de ressituer tout acte thérapeutique, toute prescription, toute décision, toute orientation, toute indication dans la perspective de cette prise en charge et de donner un sens au travail effectué avec l'héroïnomane.

Dans le cadre de l'héroïnomanie, comme toute prise en charge des toxicomanes, ce qui menace le patient et thérapeute sont la routine et la chronicisation, que ce soit des prescriptions ou de la prise en charge.

Pour cela, il est nécessaire d'écouter le patient héroïnomane. L'écoute n'est pas forcément quelque chose qui va de soi. Elle demande de l'empathie vis à vis du patient, de la disponibilité et l'établissement d'une certaine relation de confiance avec celui-ci.

Certes ce travail psychothérapeutique est difficile car, bien souvent, l'héroïnomane a peur des risques qu'il va prendre : risque d'abandon de tout ce à quoi lui "sert" l'héroïne, risque de changement de vie et de repères, mais également les risques inhérents à la rencontre.

Cette écoute spécifique devra cerner, ainsi que l'écrit MOREL A. et coll. (1997), trois types de questions :

- Quelle est sa demande et quel est le projet réalisable ?
 - Quels sont les besoins immédiats et les conditions nécessaires à la réalisation du projet ?
 - Quels sont les risques du changement désiré et les obstacles qui s'y opposent ?
- Le deuxième pilier de cette prise en charge globale réside dans la continuité des soins qui ne pourra s'établir que dans la mesure où régnera entre patient et thérapeute une relation de confiance.

Confiance établie du côté du thérapeute par sa capacité à être crédible, disponible, et principal garant de cette intentionnalité de soins évoquée ci-dessus.

Confiance établie du côté de l'héroïnomane par sa capacité à respecter les contrats passés, à respecter les prescriptions, et à avoir recours à la parole.

Il est classique et fréquent que l'héroïnomane passe d'institution en institution, de médecin en médecin, à la recherche d'une prise en charge idéale.

Selon MARCELLI D. (1997), le suivi de l'héroïnomane nécessite :

- du temps, beaucoup de temps,
- un espace évolutif fait de lieu divers, de personnes différentes : thérapie plurifocale, travail en équipe, travail en réseau,
- des alternances de présences et d'absences avec parfois des ruptures de soins.

Ces conditions expliquent entre autres pourquoi il semble indispensable que la prise en charge d'un héroïnomane se fasse en réseau, et soit pluridisciplinaire telle que dans les centres de soins spécialisés aux toxicomanes (C.S.S.T).

Cet abord permet d'éviter les risques d'omnipotence, de manipulation, de séduction, d'épuisement, etc.

5.1. Le contrat de soins

(FONTAA V., SENNINGER J-L., 1996)

Les principes

Le contrat de soins est à la base de la prise en charge des toxicomanes, quelles qu'en soient les modalités (sevrage, substitution, départ en famille d'accueil, centres de post-cure, etc.). Il lie les deux parties par un objectif commun.

Il permet l'établissement d'une continuité rationnelle, plus à même de rassurer les patients, compte tenu de leur manque d'autonomie.

Il faut instaurer une sécurité de la relation personnel soignant/malade de nature à les rassurer, tout en s'assurant que cette relation duelle ainsi créée ne soit pas ressentie comme une menace, plus ou moins intrusive, pour la sauvegarde de leur autonomie et l'équilibre de leur narcissisme.

En respectant les objectifs du contrat librement consenti et négocié, l'occasion leur est donnée d'apporter quelque chose d'eux-mêmes dans la relation, ce qui est relativement gratifiant.

En différenciant les deux protagonistes, le contrat de soins permet d'éviter les pièges d'une relation trop symbiotique, trop peu différenciée, prolongeant ainsi une problématique ancienne de séparation-individuation, base psychopathologique de nombreuses conduites addictives. Les conflits qui émaneront de la prise en charge thérapeutique seront moins passionnels car non basés sur une relation fusionnelle. En évitant une relation de "compréhension absolue", on évite aussi qu'une désillusion amène une rancune tenace sonnante le glas du projet thérapeutique.

Le contrat de soins marque les limites de nos possibilités et confronte le sujet au manque. Le contrat de soins, véhiculé par une relation de qualité et de confiance, peut alors

être verbalisé, négocié et élaboré progressivement, de façon à ce que cette expérience, acquise d'un manque dépassé, devienne structurante et permette l'émergence du désir.

Enfin, le contrat de soins crée un espace de conflit limité. Il évite ainsi les manipulations et concentre l'agressivité sur cet espace et non sur le thérapeute. Cela est plus facile à maîtriser au sein de la relation personnel soignant-malade.

Les modalités pratiques

Le contrat est librement consenti après négociation.

Il définit des objectifs clairs, explicites et adaptés aux possibilités de chacun.

Il est fonction de la trajectoire du patient (approchée par un "état des lieux" médico-psycho-social) et de ses motivations.

Le contrat de soins donne la priorité aux objectifs fondamentaux et définit des règles de fonctionnement. Leur transgressions seront systématiquement relevées et auront des conséquences initialement prévues par les deux parties.

Le contrat porte la plupart du temps sur :

- Le respect des horaires et de la régularité des rendez-vous, éventuellement des contraintes d'attente ;
- L'absence de deal, de violence et de vol ;
- Le comportement correct (ne pas venir défoncé ou en état d'ivresse) ;
- Un minimum de confiance réciproque, permettant une certaine transparence ;
- L'intervention d'un tiers dans la prise en charge (éducateur, infirmier spécialisé, etc.) ;
- Les règles d'utilisation du produit en cas de substitution ;
- Les modalités de délivrance du produit de substitution ;
- Le contrôle du traitement avec des examens cliniques réguliers, des examens urinaires itératifs.

Le contrat de soins est à tout moment négociable, s'il est verbalisé et la demande explicite.

5.2 La première consultation chez le généraliste

Généralement la première consultation conditionne l'avenir de la relation médecin-malade. Ce premier contact est souvent long, comportant un entretien clinique et un examen somatique complet.

L'entretien

A la première consultation, les patients se présentent souvent avec une demande de soins confuse.

Si ils viennent pour être soulagés d'une souffrance physique ou psychique immédiate, ce qu'ils demandent réellement est plus ambigu. La demande d'aide du patient est souvent brute, peu élaborée, fréquemment réalisée sous la pression. Il faut savoir proposer des réponses réalistes, sans tomber dans le piège de l'empathie ou dans celui d'une attitude stéréotypée, impersonnelle et rejetante.

Souvent, à la première consultation les patients ne savent pas très bien où ils en sont, quelles sont les démarches prioritaires à effectuer, etc. Il faut donc faire un état des lieux sommaire, de façon à hiérarchiser les problèmes avec le patient et planifier les objectifs de soins prioritaires.

Les thèmes à aborder au cours du premier entretien sont peu nombreux:

- La situation familiale : l'étayage familiale, la situation matrimoniale, le nombre d'enfants, etc. ;
- La situation sociale : le travail, l'hébergement, les sources de revenus, les conditions de vie, l'endettement, la couverture sociale, le degré d'insertion, etc. ;

- La situation judiciaire : les condamnations, les sursis, les mises à l'épreuve, les amendes, les incarcérations à venir, les motifs des problèmes judiciaires, etc. ;
- Les antécédents médico-chirurgicaux et psychiatriques : les traitements en cours, les sérologies, les maladies chroniques ou grave, les interventions, les traumatismes, etc. ;
- La toxicomanie : le parcours institutionnel (nombre de sevrages, ancienneté de la toxicomanie, rechutes, essais de substitution), le niveau de consommation, le sens de l'usage de toxiques, la nature des produits et les quantités consommées, les modalités d'usage (IV, sniff, fumé, échange de seringues), le recours à une autosubstitution (produit codéinés, benzodiazépines, etc.).

L'examen clinique

L'examen clinique comprendra :

- L'appréciation de l'état général, de l'état de la conscience, de la vigilance ;
- La recherche de signes de dénutrition, de malnutrition, d'amaigrissement ;
- L'existence de sueurs nocturnes, d'asthénie, d'anorexie, d'un myosis bilatéral ;
- L'appréciation de l'hydratation, de la prise des constantes cardio-vasculaires ;
- La quantification de l'intoxication tabagique ;
- Un examen bucco-dentaire : état de la dentition, foyer infectieux, candidoses oropharyngée, aphtes, chancre syphilitique, herpès buccal, leucoplasie chevelus de la langue, adénopathie sous angulo-maxillaire ;

- Un examen cutané et veineux : complications de la voie veineuse (cellulite, abcès, furoncle, lymphangite, veinite, etc.), lésions de grattage, signes de phlébotomie, érythème, acné excorié du visage, dermatophytose faciale, purpura voire éruption bulleuse ; signe de rhabdomyolyse ancienne ;
- Un examen cardio-vasculaire ;
- Un examen pulmonaire ;
- Un examen digestif : ictère, douleurs abdominales, troubles du transit, stigmates d'imprégnation éthylique chronique, hépatomégalie, splénomégalie ;
- Un examen ostéo-articulaire ;
- Un examen gynécologique avec conseils de contraception et de réduction des risques ;
- Si besoin, programmer une mise à jour des vaccinations (tétanos, HBV, etc.) ;
- Il faut rechercher systématiquement une protéinurie à la bandelette (du fait de la fréquence des atteintes glomérulaires) ;
- Un examen psychiatrique est indispensable.

Le bilan minimal

Un bilan minimal est à effectuer lors de la première consultation :

- NFS, plaquettes, VS, créatininémie ;
- Bilan hépatique complet ;
- Sérologies non faites : HBV, HCV, VIH 1 et 2 ;
- Protéinurie des 24 heures, hématurie ;
- En cas de suspicion de primo-infection à la tuberculose : IDR à 10 unités de tuberculine avec lecture au bout de 72 heures.
- Une radio du thorax de face est souvent utile ;
- Chez une femme sans suivi gynécologique, un examen est indispensable avec frottis du col, recherche de chlamydie, d'herpès, de papillomatose, de mycoses, etc.

A la fin de cet examen clinique, il est possible de situer le patient dans sa trajectoire de toxicomanie et d'organiser la prise en charge globale.

5.3 les centres spécialisés de soins aux toxicomanes

(FONTAA V., SENNINGER J-L., 1996)

Généralités

Ils sont réglementés par le décret n° 92-590 du 29/06/1992 relatif aux centres spécialisés de soins aux toxicomanes:

"**Article 1** : les structures ayant pour mission d'assurer les actions de prévention et de soins aux toxicomanes mentionnés à l'article 3 de la loi du 31/12/970 susvisée sont financées par l'état à condition qu'elles satisfassent aux prescriptions du présent décret et que les organismes qui les gèrent passent la convention à l'article 7 (convention type fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, passé avec le préfet du département)"

Le projet thérapeutique du centre et, le cas échéant, de ses sections, doit être annexé à la convention.

Ces structures sont dénommées centres de soins conventionnés spécialisés pour toxicomanes. Il en existe environ 250 en France qui accueillent environ 40 000 toxicomanes par an.

"**Article 2** : les centres de soins mentionnés à l'article 1^{er} assurent au moins :

1. la prise en charge médico-psychologique du toxicomane ;
2. la prise en charge sociale et éducative du toxicomane, qui comprend l'aide à l'insertion ou à la réinsertion.

Toutefois, s'ils n'assurent que l'une de ces deux missions définies ci-dessus, ils doivent effectuer en outre au moins l'une des missions suivantes:

1. l'accueil, l'orientation et l'information des toxicomanes et de leurs familles ;
2. le sevrage , ainsi que l'accompagnement du sevrage lorsqu'il est réalisé en milieu hospitalier ;
3. le soutien à l'environnement familial".

Les missions des CSST

Les centres spécialisés de soins aux toxicomanes assurent les prises en charge médico-psychologique et /ou socio-éducatives :

- informations, prévention des risques ;
- accueil, orientation ;
- soutien psychologique et social ;
- soins de première nécessité ;
- suivi médical ;
- préparation/ suivi de sevrage ambulatoire et hospitalier ;
- prescription/ délivrance d'un traitement de substitution.

Les services délivrés sont anonymes et gratuits (loi du 31/12/1970).

Les champs d'activité des CSST

L'activité des centres spécialisés de soins aux toxicomanes couvre plusieurs champs.

Domaine socioprofessionnel :

- Appartements thérapeutiques.
- Travail de rue.
- Réseaux sociaux (collaboration avec l'ANPE, CCAS, La mission locale, etc.).
- Hébergement d'urgence.
- Maison de quartier.

Domaine psychosocial :

- Permanence d'accueil.
- Prévention des risques.
- Equipe de prévention.
- Centres médico-psychologiques.
- Prestations de premières nécessité.
- Post-cure, familles d'accueil.

Domaine judiciaire :

- Injonction thérapeutique.
- Obligation de soins.
- Contrôle judiciaire.
- Suivi en prison, alternative à l'incarcération.
- Comité de probation.
- Travail avec le juge d'application des peines.
- CCPD (conseil communal de prévention de la délinquance).

Domaine médicale :

- Suivi médical, psychologique.
- Collaboration avec les services hospitaliers et les médecins de ville.
- Préparation au sevrage ambulatoire ou hospitalier.
- Traitements de substitution.
- Réseaux ville-hôpital médicaux.

Les équipes de soins des CSST

Les équipes travaillant en centre d'accueil pour toxicomanes sont pluridisciplinaires :

- éducateurs spécialisés,
- assistantes sociales,
- infirmiers,
- psychologue,
- médecins,
- psychiatre.

Collaboration avec le pharmacien d'officine de plus en plus importante

(MOREL A., VOUKASSOVITCH M., 2001)

En règle générale, au début d'une prise en charge et durant le temps jugé nécessaire par l'équipe soignante, le traitement méthadone est prescrit et dispensé au sein du C.S.S.T. Face à une demande d'aide croissante, il existe cependant un centre de soins spécialisés aux toxicomanes qui, en France, ne délivre pas de méthadone à ses patients. Il s'agit du centre " LE TRAIT D'UNION" à Boulogne (92).

Les médecins de ce centre effectuent des primo-prescriptions.

Au cours d'une première consultation, le médecin apprécie l'indication du traitement et un test urinaire (réglementaire) est prescrit. Ce test est pratiqué gratuitement au laboratoire de toxicologie de l'hôpital avec lequel "LE TRAIT D'UNION" a passé directement convention.

Dès la deuxième consultation, le traitement peut être prescrit. Cette première prescription est généralement de courte durée (2 à 4 jours). **La délivrance s'effectue immédiatement dans une pharmacie d'officine**, souvent l'une de celles se situant au voisinage du centre avec lesquelles des collaborations étroites existent depuis plusieurs années.

La délivrance peut être quotidienne, mais son absorption à l'officine ne paraît pas indispensable.

L'évolution à long terme des patients évaluée sur des critères médicaux, psychiques et socioprofessionnels apparaît très souvent favorable et semble peu différente de celle observée dans les "centres de distribution".

Cette modalité d'initialisation du traitement a des indications privilégiées : patients pour lesquels la fréquentation régulière d'un centre de distribution représente une astreinte incompatible avec les activités professionnelles ou familiales, ou bien qui vivent cette astreinte comme une stigmatisation de leur dépendance ou pour lesquels le contact régulier des autres consultants représente un facteur de risque.

Conclusion

Le toxicomane est une personne très complexe et la toxicomanie une maladie difficile à aborder.

C'est pourquoi, il semble vivement nécessaire que tous les acteurs de la prise en charge médicale, qui assurent la prescription et la délivrance des produits de substitution, soient en relation étroite les uns avec les autres.

Le pharmacien en tant que professionnel de proximité et détenteur du produit de substitution a un rôle important au sein de ce système de prise en charge.

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mademoiselle DUMON Magali

HEROINOMANIE ET TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION DISPONIBLES A L'OFFICINE

CONCLUSIONS

Il apparaît donc que les deux traitements les plus utilisés en France dans la substitution aux opiacés, (Méthadone® et Subutex®) sont d'une aide précieuse dans la prise en charge globale médico-sociale du toxicomane.

Chacun des traitements présente ses avantages et ses inconvénients, mais la réussite du sevrage ne se résume pas aux simples traitements médicamenteux : à phénomène complexe, réponse plurielle.

Savoir utiliser les médicaments de substitution ne résume pas les soins aux toxicomanes, loin s'en faut.

Ainsi, pour gagner, les toxicomanes ont autant besoin à titre individuel, d'un suivi psychosocial et à titre collectif, de structures d'accueil et de mesures réglementaires adaptées.

Au niveau du sevrage, aucun produit n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport à d'autres. C'est plutôt dans la maintenance que les produits sont comparables :

- Les risques de surdosage avec dépression respiratoire sont pratiquement nuls avec la buprénorphine (contrairement à la Méthadone®),
- Les deux produits entraînent une dépendance avec un syndrome de manque à l'arrêt,

- Les toxicomanes ne perçoivent aucun effet de flash avec la buprénorphine, ce qui apparaît comme une gêne chez certains d'entre eux en début de traitement,
- Les nombreuses contraintes des cures méthadones (venue journalière au centre, entretiens obligatoires avec l'équipe soignante, contrôles urinaires...) peuvent décourager certains toxicomanes alors qu'elles motiveront d'autres.

Enfin, les polytoxicomanies semblent demeurer le problème majeur des traitements de substitution et notamment en cas d'association avec des benzodiazépines et l'alcool.

Il reste également important de souligner que le succès de ce type de traitement dépend non seulement du produit, mais essentiellement du suivi et de l'accompagnement du patient par les équipes soignantes des centres de soins aux toxicomanes.

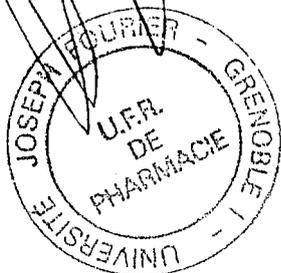
VU ET PERMIS D'IMPRIMER

GRENOBLE, le 2002

LE DOYEN

Pr. P. DEMENGE
Directeur UFR Pharmacie

P. DEMENGE



LE PRESIDENT DE THESE

A handwritten signature in black ink, appearing to be "J-L Benoit-Guyod", written over a horizontal line.

PROFESSEUR : J-L BENOIT-GUYOD

BIBLIOGRAPHIE

<p>1. ALLAIN H., SCHUCK S., POLARD E., DUCHENE F., GALESNE G. Les récepteurs aux opiacés. www.med.univ-rennes1.fr ; septembre 2001</p>
<p>2. American Psychiatric Association. Mini DSM IV. Critères diagnostiques (Washington DC 1994). Traduction française par J.-D. GUELFY et coll., Masson, Paris, 1996, 384 pages.</p>
<p>3. ANONYME L'éventail des stupéfiants Dossier drogue C.E.S.S.P.F, septembre 1994</p>
<p>4. ANTOINE D., BOURDILLON F., PILLONEL J. Les toxicomanes et l'infection du VIH Solidarité santé, juillet-septembre 1994 : n°3 : 39.44.</p>
<p>5. AURIACOMBE M. et al. Sevrage et prise en charge des toxicomanies aux opiacés La Revue du praticien, 1995 : 45 : 1383-87</p>
<p>6. AURIACOMBE M., TIGNOL J. Traitement de substitution par Méthadone et Buprénorphine pour la toxicomanie à l'héroïne In : <i>Toxicomanie Hépatite SIDA</i> : J.M Guffens, 1994 : 173-98</p>
<p>7. BACHMANN C., COPPEL A. La drogue dans le monde, hier et aujourd'hui Albin Michel, Paris, 1989.</p>
<p>8. BARGUES M.L. Subutex : Le médecin, le pharmacien et le toxicomane Le pharmacien de France, janvier 1997 : 34-35</p>
<p>9. BEAUVERIE P. et al. Produits de substitution : Pharmacologie et pharmacocinétique comparée Le pharmacien Hopital, février 1995 : n°46</p>

10. BEAUVÉRIE P. et al.

Évaluation thérapeutique, Opiacés dans la prise en charge des toxicomanes

Dossier C.N.I.M.H., 1995 : 7-51

11. BEAUVÉRIE P. et al.

Pharmacodynamie comparée de la méthadone, de la buprénorphine et de la codéine

Annales de Médecine interne, 1994 : 145 (suppl 3) : 15-18

12. BEAUVÉRIE P. et al.

La Buprénorphine dans le traitement de substitution de la pharmacodépendance majeure aux opiacés

Bulletin Ordre 351, juin 1996 : 247-50

13. BERGERET. J., LEBLANC J.

Précis des toxicomanies

Masson 2^{ème} ed, Mars 1988 : 258 p

14. BISSON T., BARATON P.

Le piège de l'héroïne ou l'alibi de la dépendance

Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 6, p. 39-43 , 1990.

15. BLAZY M., MIGNOT C.

Conséquences de la dépendance à l'héroïne chez la mère, le fœtus et le nouveau-né,

3^{ème} Journée Parisienne Obstétrico-Pédiatrique, pp.16-23, Paris, Doin, 1995.

16. BOISSONNAS A. et al.

Infections virales et comportements à risque des toxicomanes

Le Médecin Généraliste, novembre 1995 : n°1642 : 11

17. BRIZER D. et coll.

« Effect of methadone plus neuroleptic on treatment schizophrenia », American Journal of Psychiatry, 1985 : 142,9 : 1106-1111.

18. BRUET - FERREOL C.

Programmes de substitution : un consensus se dégage enfin.

Panorama du médecin, juin 1994 : n°4046 : 12

19. BUYSE N., THOMAS M., BELANGER J.F., DUFFAUT P., LE FORESTIER S.

La méthadone en officine

Moniteur des pharmacies, 9/12/1995 : n°2147 : 18-26

20. CABALLERO F., BISIOU Y.

Droit de la drogue

2^{ème} édition, Dalloz, Paris, 2000.

21. CHAVAGNAT J.J

Les toxicomanes

Impact Médecin, les dossiers du praticien : n°236,

Drogue : guide pratique, 1994 : 37-40

22. CHEMTOB A.

Intoxications aiguës aux morphiniques

Thérapeutiques pratiques, Ed. Medline, 1994.

23. COWAN A., LEWIS J.W.

Buprénorphine : combatting drug abuse with a unique opioid.

Wiley-liss, Inc., New york 1995.

24. DHAWAN B., RAGHUBIR R., HAMON M.

Opioid receptors

The IUPHAR compendium of receptor characterization and classificaton, 1998 : 219-226.

25. FACY F.

Epidémiologie des toxicomanes confrontés aux expériences de terrain.

Annales de médecine interne, 1994 : 145 (suppl 3) : 100-1001

26. FACY F., HAUTEFEUILLE M., SENON J.L., RICHARD D.

Dossier : " L'Héroïne"

Disponible sur le site de la M.I.L.D.T., consulté le 21/09/01.

www.drogues.gouv.fr

27. FLYER

Mentions légales

Le Flyer n°5, septembre 2001 : 14-15.

28. FOWLER C., FRASER G.

μ -, δ -, κ -Opioid receptors and their subtypes. A critical review with emphasis on radioligand binding experiments.

Neurochem.Int. 1994, Vol. 24, n°5 : 401-426

29. GAUDELIN C.

L'intervention des travailleurs sociaux peut-elle contribuer au mieux être des toxicomanes

Revue de l'infirmière, mai 1985 : n°10 : 34-35

30. GEISMAR-WIEVIORKA S., GUIONNET C., GUISS G.

La Méthadone

Collection Que sais-je, 1997, 127 p.

31. GIROS B. , SHWARTZ J-CH.

Les peptides opioïdes et leurs récepteurs

Héroïnomanie. -R.P., 1987, 37, 29 : 1695-1701

32. HAUTEFEUILLE M.

L'intentionnalité de soins.

In : *Interventions*, n°34-35 : 123-126, 1997

33. HENRION R.

Rapport de la commission de réflexion sur la drogue et la toxicomanie, 1994.

34. HONEGGER U., SEINDENBERG A.

Méthadone, héroïne, et autres opioïdes.

Médecine et Hygiène, 2001.

35. JAFFE J.H.

Drug adiction and drug abuse.

In : *The pharmacological basis of therapeutics*. GILMAN A.G. et al, New york ; Pergamon ; 1990 ; 522-73.

36. LACOMBLEZ L., PUECH A.

Pharmacologie de la diacétylmorphine (héroïne).

Héroïnomanie.-R.P., 1987, 37, 29 : 1691-1694.

37. LAMBOTTE R. et al.,

Toxicomanie : grossesse et nouveau-né, Rev. Méd. Liège, 51(2), pp.154-159, 1995.

38. LE HOUEZEC J.

La dépendance aux opiacés.

Actualités, 1996,36

39. LERT F.

Rapport réalisé par un groupe de travail de l'Inserm : BEGAUD B. et al.

Evaluer la mise à disposition du SUBUTEX® pour la prise en charge des usagers de drogue.

Synthèse rapide de la littérature et des données disponibles et propositions pour un programme de recherche. Juin 1998.

40. LLORCA P.M., SCOTTO J.C.

Toxicomanie et SIDA

La Revue du Praticien, juin 1995 : Tome 45 : n°11 : 1371-74

41. MARCELLI D.

Les aléas du suivi des toxicomanes

In : *Addictions : quels soins*, VENISSE J-L., BAILLY D., p. 79, Masson, 1997.

42. MELLO NK., BREE MP., MENDELSON JH.

Buprenorphine self administration by rhesus monkey.

In : *pharmacolo biochem behavi*, 1981, Aug ; 15 (2) : 215-25

43. M.I.L.D.T

Drogues, savoir plus, risquer moins

Edité par le Comité Français d'Education pour la santé, avril 2000 : 6-25, 58-66.

44. MOREL A. et coll.

Soigner les toxicomanes

Dunod, 1997, p. 247

45. MOREL A., VOUKASSOVITCH M.,

Visite de centre : LE TRAIT D'UNION à Boulogne (92)

In : *Le Flyer*, n°6, décembre 2001, p : 3-5.

46. NOITON F. et coll.

Le Subutex® en pratique

Bulletin Ordre 355, juillet 1997 : 223-30.

47. PRESTON KL., JASINSKI DR.

Abuse liability studies of opioid agonist antagonists in humans

In : *Drug Alcohol depend*, 1991, jun ; 28 (1) : 49-82

48. REYNAUD M.

Les toxicomanies : alcool, tabac, médicaments, drogues

Ed. Maloine, juin 1984 : 509 p.

49. RICHARD D.

Le corps malade du toxicomane

Le quotidien du pharmacien : n° 1372, avril 1994 :5-6.

50. SCHERING-PLOUGH

Subutex® - Monographie et réglementation en ville.

51. SIMON E-J.

Opiates : neurobiology

In : Lowinson J.H., Ruiz P., Mollman R.B., *Substances abuse : a comprehensive textbook*, Williams & Wilkins, Baltimore, 2^{ème} édition, 1992, pp.195-204.

52. SIMON H.

Pharmacodépendance. Quel modèle animal ? Pourquoi faire ?

In PADIEU R., et al. *Dépendance et conduites de consommation*.

Eds Inserm ; Paris 1997.

53. STRANG J., GRIFFITHS P., GOSSOP M.,

Heroin smoking by "chasing the dragon" : origins and history

Addiction, 1997, 92(6), pp. 456-459.

54. TOUZEAU D., JACQUOT C.

Les traitements de substitutions pour les usagers de drogues.

Edition Arnette, 1998.

55. VAILLE C.

A propos de la buprénorphine

Bulletin Ordre 350, mars 1996 : 107-110.

56. VAZEILLE., HAUTEFEUILLE., LANTRAN-DAVOUX.

« Psy-cause de toxicomanie », Revue NERVURE, Tome VII, n°4, p.59-66, Mai 1994.

57. VIGNOULLE J.L et al.

Toxicomanies, prescriptions médicamenteuses et prises en charge

Guide pratique en médecine ambulatoire, janvier 1996.

Documentations disponibles auprès des laboratoires Schering-plough :

- ❑ Subutex® en pratique
- ❑ Subutex® : monographie
- ❑ Subutex® : réglementation en ville

Documentation disponible auprès des Laboratoires du Dr E.Bouchara :

- ❑ Le Flyer, magazine mensuel d'actualités

Autres documents :

- ❑ Vidal,
- ❑ Dorosz.

Classement des figures et tableaux

Tableau n°1 : Les molécules morphinomimétiques	(p. 18)
Tableau n°2 : Récepteurs aux opiacés dans le cerveau	(p. 29)
Tableau n°3 : Caractérisation pharmacologique des principaux récepteurs aux opiacés	(p.30)
Tableau n°4 et Tableau n°5 : Effets de différents opioïdes sur les récepteurs	(p.31)
Tableau n°6 : Résumé des caractéristiques pharmacocinétiques de la buprénorphine	(p. 69)
Tableau n°7 et Tableau n°7 (bis) : Comparaison méthadone/buprénorphine	(p. 82-83)
Figure n°1 : Dérives de l'opium	(p. 14)
Figure n°2 : Formule développée de L'héroïne	(p. 17)
Figure n°3 : Formule développée de la morphine	(p. 17)
Figure n°4 : Représentation schématique du cerveau	(p. 28)
Figure n°5 : Formule développée de la méthadone	(p. 46)
Figure n°6 : Arbre décisionnel : dispensation de la Méthadone®	(p. 60)
Figure n°7 : Formule développée de la buprénorphine	(p. 64)
Figure n°8 : Arbre décisionnel : dispensation du Subutex®	(p. 79)

Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

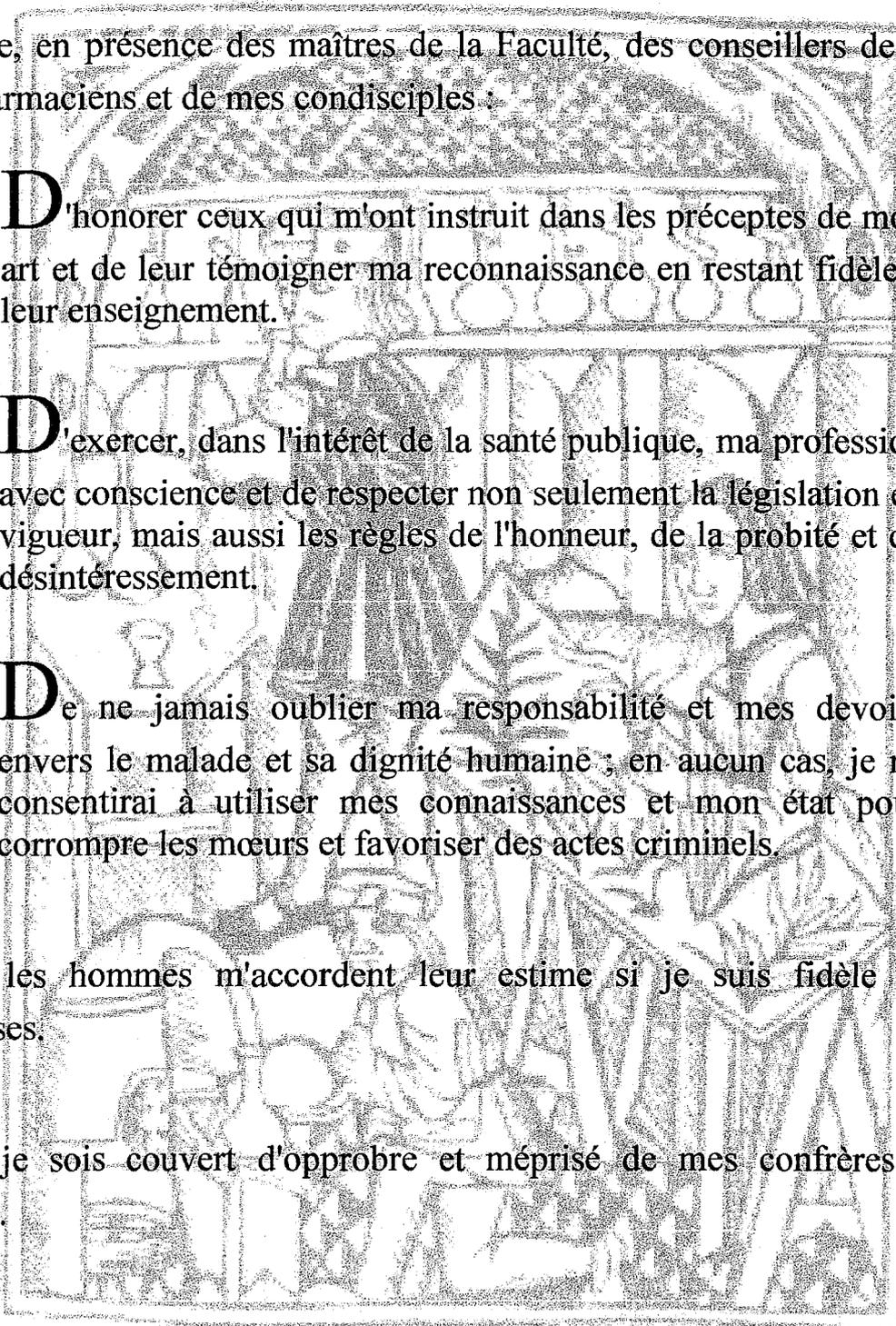
D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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 ; 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.



ANNEXES

« La Drogue » ou « les drogues »

Le terme générique « La Drogue » est porteur de toute l'imagerie populaire du vice, de la contagion et de l'intoxication. Ainsi, dans l'ouvrage *Prévenir les toxicomanies*, A. Morel et coll. définissent La Drogue comme un « substantif désignant dans les consciences un Mal venu de l'extérieur et contre lequel s'engage un combat sans merci ».

Malgré sa charge symbolique forte et sa signification faible, ce terme est fréquemment employé tant dans le langage courant que dans celui, plus soutenu, des dirigeants politiques (citons pour exemple Raymond Marcellin, ministre de l'intérieur lors du vote de la loi du 31 décembre 1970 : « Ce n'est pas l'effet du hasard si la drogue s'est d'abord répandue dans les milieux plus ou moins marginaux ayant perdu toute notion des règles les plus élémentaires de la vie en société » ; et c'est justement du fait de toutes les croyances qu'il renferme qu'on le retrouve encore dans les campagnes de prévention.

Passer du slogan « la drogue, c'est de la merde » des années 80 à « drogues, savoir plus, risquer moins » des années 2000, c'est accepter le fait qu'il n'existe pas une drogue, mais des drogues, qu'« une société sans drogue, ça n'existe pas » et que la connaissance – à commencer par celle des mots justes – permet une meilleure maîtrise des risques. Reste encore à définir ce qu'est une drogue...

L'instance la plus apte à donner une définition de la drogue est l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). C'est en plusieurs étapes, par l'intermédiaire de définitions de symptômes et de comportements qui découlent de la consommation de « drogue », en veillant à rester en accord avec les conventions internationales successives, qu'elle l'a défini. En effet, il a été difficile de trouver une définition applicable à des substances différant par leurs origines, leur structure chimique et leur pharmacologie plus de quarante ans après qu'elles aient été soumises au contrôle international (les premiers textes internationaux sur l'opium datent de 1909 (conférence de Shanghai) alors que la première définition de la toxicomanie donnée par l'OMS date de 1952).

Si l'on fait la synthèse des travaux de l'OMS, on retiendra comme critère qualifiant une substance naturelle ou de synthèse de drogue :

- Un effet psychotrope sur le système nerveux central
- Une dépendance physique ou psychique
- Des effets nuisibles à l'individu ou à la société

Les sources textuelles du droit français

Les textes du droit interne français, du fait du principe constitutionnel de supériorité du traité sur la loi, sont subordonnés au droit international et au droit européen. Ce principe s'applique à la Convention unique, aux Conventions de Vienne de 1971 et 1988, ainsi qu'aux Traités de Rome, Maastricht et Amsterdam.

Il convient cependant de faire la distinction entre les traités d'applicabilité directe (CESDH, Traités de la CEE et de l'UE) et ceux dont l'applicabilité est indirecte, inopposables aux particuliers (Convention unique et Conventions de Vienne de 1971 et 1988). Ainsi, la définition internationale des stupéfiants ne saurait primer sur la définition française.

Les Conventions internationales n'adoucissent pas la sévérité du droit des Etats signataires, car elles prévoient que les Etats peuvent prendre des mesures plus sévères que les traités dans l'intérêt de la santé publique.

Les textes du droit de la drogue sont nombreux (Code de la route, CGI, Code de la procédure pénale, Code des douanes, Code de la santé publique, Code pénal...).

Cependant, seuls ont pour objectif principal d'organiser le contrôle de substances considérées comme dangereuses et toxicomanogènes :

- les dispositions du Code de la santé publique consacrées à la lutte contre les dépendances (notons que dans un souci de rationalité la toxicomanie (Livre IV) figure désormais à côté de l'alcoolisme (Livre III), du tabagisme (Livre V) et du dopage (Livre VI) dans la troisième partie du Code de la santé publique intitulée « Lutte contre les maladies et les dépendances »)
- les dispositions du Code pénal visant le trafic de stupéfiants (Livre II, Chap.1, Section IV) (art. 222-34 à 222-48-1)

ainsi que certaines règles particulières du Code de procédure pénale (Livre IV, Titre XVI) (art. 706-26 à 33)

La loi de 1970

La politique française en matière de drogue repose sur la loi n° 070-1320 du 31 décembre 1970 relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et la répression du trafic et de l'usage illicite de substances vénéneuses (JO du 03 janvier 1971).

Cette loi fait référence aux substances stupéfiantes **inscrites dans une liste** déterminée par la Commission des stupéfiants et psychotropes, en accord avec la réglementation internationale. Un arrêté ministériel permet de classer une substance comme produit stupéfiant (anciennement tableau B et depuis le décret du 29 décembre 1988 catégorie des substances stupéfiantes). Mais elle fait aussi référence à des substances **présentées comme ayant les effets** de substances ou plantes classées comme stupéfiants.

En France, la loi sur les stupéfiants repose sur 4 axes :

- répression du trafic et de ses profits ;
- pénalisation de l'usage ;
- interdiction de l'aide et l'incitation à l'usage ;
- traitement gratuit et anonyme de l'usager, facultatif ou obligatoire, pouvant mener à une exonération des poursuites pour usage illicite.

On perçoit dès lors la dualité du statut de l'usager, à la fois délinquant et malade placé « sous la surveillance de l'autorité sanitaire ». Ce dernier aspect apparaît clairement par l'insertion de la loi dans le livre IV de la troisième partie consacrée à la lutte contre les dépendances du code de la santé publique.

La loi ne comporte pas de dispositions spécifiques en matière de prévention. Elle se borne à définir les missions d'un Institut national de l'enseignement, de la recherche, de l'information et de la prévention sur les toxicomanie dont les dépenses de prévention sont à la charge de l'Etat.

La loi de 1970 est souvent qualifiée de statique. En effet, depuis plus de trente ans, la répression de l'usage n'a pas été modifiée bien que faisant l'objet de débats incessants. Toutefois, Depuis 1970, la répression du trafic a été renforcée à plusieurs reprises en augmentant les peines encourues ou en créant de nouveaux délits (offre et cession, blanchiment).

Cette apparente permanence sur le plan législatif est toutefois pondérée par le nombre élevé de circulaires et autres textes d'application rédigés par les administrations en charge de la Justice, de la Santé et de l'Intérieur (près de 500 circulaires dont environ 200 relatives aux dispositions pénales et sanitaires). Mais cette abondance montre les limites d'une loi qui ne définit pas le toxicomane et ne distingue pas les différentes consommations (occasionnelles ou récréatives, habituelles ou abusives) ni les différentes substances (« drogues dures », « drogues douces »).

Le traitement de l'utilisateur

Le traitement de l'utilisateur peut être facultatif (volontaire ou accepté) ou obligatoire (par injonction du Procureur de la République ou par astreinte au traitement)

Le traitement facultatif volontaire (art. L. 3414-1 CSP) :

• Les personnes concernées :

« les toxicomanes qui se présentent spontanément dans un dispensaire ou dans un établissement de santé afin d'y être traités ».

L'anonymat ne pouvant être levé que pour des causes « autres que la répression de l'usage illicite », le traitement volontaire ne concerne que les usagers simples.

• Les conditions du traitement :

- la gratuité
- l'anonymat
- l'impunité : sur présentation d'un certificat médical nominatif mentionnant la date, la durée et l'objet du traitement, l'action publique pour usage illicite ne sera pas exercée.

Le traitement facultatif accepté (art. L. 3412-1 à L. 3412-3 CSP) :

• Les personnes concernées :

Les toxicomanes signalés à l'autorité sanitaire par un médecin (le signalement mettant à mal le secret professionnel, il s'agit d'une obligation morale et non pas légale) ou une assistante sociale.

• Les conditions du traitement :

Il s'agit d'une mesure incitative : en cas de manquement à l'injonction de l'autorité sanitaire, aucune sanction n'est prévue.

- la gratuité
- l'impunité
- l'examen médical préalable et une enquête sur la vie professionnelle, familiale et sociale oriente les modalités de prise en charge :

- ⇒ Si, après examen médical, il apparaît que la personne est intoxiquée, l'autorité sanitaire lui enjoint d'avoir à se présenter dans un établissement agréé, choisi par l'intéressé, ou à défaut désigné d'office, pour suivre une cure de désintoxication et d'en apporter la preuve. (art. L. 3412-2)
- ⇒ Si, après examen médical, il apparaît que l'état de la personne ne nécessite pas une cure de désintoxication, l'autorité sanitaire lui enjoindra de se placer, tout le temps nécessaire, sous surveillance médicale, soit du médecin *choisi par elle*, soit d'un *dispensaire d'hygiène sociale ou d'un établissement agréé, public ou privé*. (art. L. 3412-3)

Le traitement obligatoire par injonction du procureur de la république :

· Les personnes concernées :

Toute personne ayant fait usage de stupéfiants à laquelle le procureur a enjoint de suivre une cure de désintoxication ou de se placer sous surveillance médicale. Remarquons que le procureur peut décider de ne pas prononcer d'injonction et de poursuivre l'usager.

La circulaire du 28 avril 1995 précise les conditions d'application aux usagers faisant l'objet de poursuites annexes : le procureur de la République peut décider soit de poursuivre pour le délit connexe si l'injonction ne se justifie pas, soit poursuivre et d'enjoindre, soit d'abandonner les poursuites pour le délit connexe au seul profit de l'injonction.

Lorsque l'injonction ne se justifie pas (usage récréatif occasionnel), la circulaire de 1995 préconise de recourir au classement sans suite avec signalement à la DDASS ou avec simple avertissement « afin d'inviter l'usager à prendre directement contact avec un centre spécialisé ».

· Les conditions du traitement :

L'injonction n'est pas susceptible d'exécution par la contrainte.

Le Parquet se limite à informer de sa décision les autorités sanitaires (en pratique les Directions départementales de l'action sanitaire et sociale [DDASS]) qui doivent orienter l'usager vers le mode de prise en charge approprié après examen médical et enquête sur la vie professionnelle, familiale et sociale :

- ⇒ Si, après examen médical, il apparaît que la personne est intoxiquée, l'autorité sanitaire lui enjoint de se présenter dans un établissement agréé, choisi par l'intéressé, ou à défaut désigné d'office, pour suivre une cure de désintoxication et d'en apporter la preuve. (art. L. 3413-2)

- ⇒ Si, après examen médical, il apparaît que l'état de la personne ne nécessite pas une cure de désintoxication, l'autorité sanitaire lui enjoindra de se placer, tout le temps nécessaire, sous surveillance médicale, soit du médecin choisi par elle, soit d'un dispensaire d'hygiène sociale ou d'un établissement agréé, public ou privé.(art. L. 3413-3)

Dans tous les cas, la personne doit faire parvenir à l'autorité sanitaire un certificat médical indiquant la date de début des soins ou de la surveillance et la durée probable.

Une fois l'injonction prononcée, la justice perd son pouvoir de contrôle sur le devenir de l'usager, le procureur ne pouvant qu'attendre d'être informé par l'autorité sanitaire de la situation médicale et sociale de la personne.

L'interruption du traitement s'accompagne du plein recouvrement du pouvoir d'appréciation du procureur quant à l'exercice des poursuites.

L'extinction de l'action publique ne peut jouer qu'une seule fois.

Le traitement obligatoire par astreintes au traitement:

D'autres dispositions de la loi de 1970 relatives aux obligations de soins, permettent au juge d'instruction et à la juridiction de jugement d'astreindre, et non plus d'enjoindre, l'usager à suivre une cure de sevrage.

Si la cure est suivie jusqu'à son terme, le juge peut ne pas prononcer les peines prévues. Ces dispositions ne seront presque pas utilisées, les juridictions préférant avoir recours aux dispositions de droit commun qui ne concernent pas spécifiquement les usagers de drogues, mais sont en fait souvent utilisées dans leur cas.

Ces astreintes aux soins peuvent intervenir :

- **dans le cadre du contrôle judiciaire** à l'initiative du juge d'instruction ou du parquet.
- **à l'occasion d'un sursis avec mise à l'épreuve ou d'ajournement de peine avec mise à l'épreuve**, elles peuvent être prononcées par la juridiction de jugement.
- **Dans le cadre d'une libération conditionnelle assortie de conditions** : des personnes incarcérées qui peuvent en bénéficier au bout d'un certain délai, sur décision du juge d'application des peines.



Héroïnomanie et traitements de substitution disponibles en officine

RESUME

Après quelques généralités sur les divers opioïdes et leur mode d'action, nous avons abordé les traitements de substitution dont la dispensation est possible à l'officine.

Nous avons essayé de situer la place du pharmacien face aux traitements de substitution à l'héroïne (Subutex®, Méthadone®) et tenté d'éclaircir la notion de toxicomanie et les complications qu'elle engendre.

MOTS-CLES

Héroïne

Toxicomanie

Substitution

Méthadone®

Subutex®

Pharmacien

ADRESSE DE L'AUTEUR

DUMON Magali

5, rue Laveran

26500 Bourg-lès-Valence