



HAL
open science

Les produits de substitution à l'héroïne en médecine de ville et en officine

Sandra Tardy

► **To cite this version:**

Sandra Tardy. Les produits de substitution à l'héroïne en médecine de ville et en officine . Sciences pharmaceutiques. 1998. dumas-01332254

HAL Id: dumas-01332254

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01332254>

Submitted on 16 Jun 2016

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 SID 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>



2^e exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER I
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 1998

Thèse n°7005

LES PRODUITS DE SUBSTITUTION A L'HEROINE EN MEDECINE DE VILLE ET EN OFFICINE

Film vidéo de formation des pharmaciens et des médecins
et revue de la littérature

THESE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

TARDY Sandra

[Données à caractère personnel]

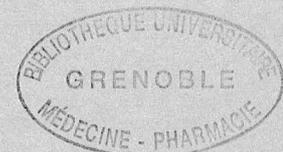
THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 5 FEVRIER 1998 A 18 HEURES

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Monsieur le Professeur J. CALOP Président du jury

Monsieur le Docteur M. MALLARET

Monsieur J.L. SAHUT



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER I
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 1998

Thèse n°

**LES PRODUITS DE SUBSTITUTION A L'HEROINE
EN MEDECINE DE VILLE ET EN OFFICINE**

Film vidéo de formation des pharmaciens et des médecins
et revue de la littérature

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

TARDY Sandra

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 5 FEVRIER 1998 A 18 HEURES

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Monsieur le Professeur J. CALOP Président du jury

Monsieur le Docteur M. MALLARET

Monsieur J.L. SAHUT

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur A. FAVIER

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

AGNIUS-DELORD	<i>Claudine</i>	<i>Physique Pharmacie</i>
ALARY	<i>Josette</i>	<i>Chimie Analytique</i>
BAKRI	<i>Abdelaziz</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>
BENOIT-GUYOD	<i>Jean-Louis</i>	<i>Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie</i>
CALOP	<i>Jean</i>	<i>Pharmacie Clinique et Bio-technique</i>
CUSSAC	<i>Max</i>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
DEMENGE	<i>Pierre</i>	<i>Physiologie/Pharmacologie</i>
DROUET	<i>Emmanuel</i>	<i>Microbiologie-Immunologie</i>
FAVIER	<i>Alain</i>	<i>Biochimie</i>
GOULON	<i>Chantal</i>	<i>Physique-Pharmacie</i>
GRILLOT	<i>Renée</i>	<i>Parasitologie</i>
LECLERC	<i>Gérard</i>	<i>Chimie Organique</i>
MARIOTTE	<i>Anne-Marie</i>	<i>Pharmacognosie</i>
ROCHAT	<i>Jacques</i>	<i>Hygiène environnement Droit et Economie Pharmaceutiques</i>
ROUSSEL	<i>Anne-Marie</i>	<i>Biochimie</i>
SEIGLE-MURANDI	<i>Françoise</i>	<i>Botanique et Cryptogamie</i>
STEIMAN	<i>Régine</i>	<i>Biologie Cellulaire</i>
WOUESSIDJEWÉ	<i>Denis</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>



Serment des Apothicaïres

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.



Remerciements

A Monsieur CALOP, Professeur de Pharmacie Clinique,

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

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

**A Monsieur MALLARET, Médecin, Centre d'évaluation et d'information
des pharmacodépendances,**

pour avoir accepté de diriger cette thèse et m'avoir aidé dans sa réalisation.

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

Soyez assuré de ma respectueuse gratitude.

A Monsieur SAHUT, Pharmacien à Romans,

pour avoir bien voulu se joindre aux membres du jury.

Je vous remercie des nombreux conseils que vous m'avez donnés au cours des stages
dans votre officine et de la formation professionnelle que vous m'avez apportée.

A Madame HURARD, Producteur et Réalisateur du film,

qui m'a fait découvrir le monde audiovisuel.

Je vous remercie de votre accueil particulièrement chaleureux.

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.

A Christophe,

qui m'a beaucoup aidé et soutenu tout au long de ce travail.

A Tristan, Virginie, ma famille, la famille de Christophe et à tous mes amis.

**LES PRODUITS DE SUBSTITUTION A
L'HEROINE EN MEDECINE DE VILLE ET EN
OFFICINE**

**Film vidéo de formation des pharmaciens et des
médecins et revue de la littérature**

Introduction	P.1
Généralités	P.2
Chapitre I - La toxicomanie et ses complications	P.4
1- Les bases psychologiques	P.5
1-1- Passage d'une consommation occasionnelle à une consommation toxicomaniaque	P.6
1-2- Les théories explicatives des mécanismes de la toxicomanie	P.6
1-3- Les différents stades de la toxicomanie	P.8
2- Quelles drogues ?	P.9
2-1- Les opiacés	P.9

2-2- Les stimulants, les excitants	P.12
2-2-1- Les excitants majeurs	P.12
2-2-2- Les excitants mineurs	P.17
2-3- Les sédatifs	P.17
2-4- Les enivrants, les substances volatiles	P.18
2-5- Les hallucinogènes	P.19
3- Complications de la toxicomanie	P.22
3-1- Les complications médicales	P.22
3-2- Les complications sociales	P.26
Chapitre II- Le Sevrage	P.28
1- Modalités du traitement du sevrage opiacé	P.30
1-1- Traitement du sevrage par l'utilisation d'un agoniste opiacé	P.30
1-2- Sevrage sans utilisation d'agoniste opiacé	P.30
1-2-1- Traitement symptomatique	P.30
1-2-2- Agents spécifiques	P.32
- Clonidine	
- Electrostimulation cérébrale transcutanée par courant de Limoge	
2- Modalités de survenue du sevrage	P.33
3- Efficacité des méthodes de sevrage	P.34

4- Conclusion	P.34
Chapitre III - La post-cure	P.35
1 Les familles d'accueil	P.36
2- Les communautés thérapeutiques	P.37
3- Les appartements thérapeutiques	P.37
Chapitre IV- Autres thérapeutiques : Naloxone et Naltrexone	P.38
1- Pharmacocinétique	P.39
2- Contre-indication	P.39
3- Mise en garde	P.40
4- Précaution d'emploi	P.40
5- Effets indésirables	P.41
6- Posologie, Conditions d'administration, et durée du traitement	P.41
7- Conclusion	P.42

Chapitre V - Les traitements de substitution	P.43
1- Introduction	P.44
2- Pharmacologie des opiacés	P.44
2-1- Classification des opiacés	P.46
2-2 - Pharmacologie comparée	P.49
2-3- Les effets	P.50
2-3-1- effets centraux	P.50
2-3-2- autres effets	P.50
2-3-3- tolérance et dépendance	P.51
2-4- Pharmacocinétique comparée	P.52
3- La Méthadone® en pratique	P.54
3-1- Propriétés chimiques et pharmacologiques de la Méthadone®	P.56
3-2- Les principes généraux ou les objectifs	P.58
3-3- Les indications	P.59
3-4- Les contre-indications	P.60
3-5- Procédure d'admission	P.61
3-6- Posologie	P.61
3-7- Les contrôles urinaires	P.62
3-8- Durée du traitement	P.63
3-9- La prescription en cabinet de ville	P.63
3-9-1- La délivrance	P.64
3-9-2- Le contrôle	P.67

3-10- Intérêts de la cure de Méthadone®	P.67
3-11- Conclusion	P.69
4- Le Subutex® en pratique	P.71
4-1- Propriétés pharmacologiques	P.71
4-2- Objectifs du traitement	P.73
4-3- Indication du Subutex®	P.74
4-4- Posologie et mode d'administration	P.74
4-5- Contre-indication, précaution d'emploi et mise en garde	P.75
4-5-1- Contre-indication	P.75
4-5-2- Précaution d'emploi	P.76
4-5-3- Mise en garde	P.76
4-6- De la prescription à la délivrance	P.77
4-6-1- Délivrance	P.77
4-6-2-	P.79
5- Evaluation et suivi des traitements de substitution	P.82
Chapitre VI - Le pharmacien et les traitements de substitution	P.83
1- Pharmacien, acteur de santé publique	P.84

2- Le pharmacien et les traitements de substitution	P.85
2-1- Les difficultés rencontrées	P.85
2-1-1- La peur du toxicomane	P.85
2-1-2- La clientèle	P.86
2-1-3- Trop de contraintes pour une rémunération "nulle"	P.86
2-1-4- Prise en charge	P.87
2-1-5- Détournement, trafic, manque de suivi	P.87
2-2- Les satisfactions du pharmacien	P.88
2-2-1- La reconnaissance	P.88
2-2-2- Plus de substitution illégale	P.89
2-2-3- Réseau, suivi	P.90
3- Conclusion	P.92
Conclusions	P.93
Bibliographie	P.95
Annexes	P.102

Introduction

En matière de poison, le pharmacien a toujours été considéré comme le "gardien du temple" . Au fil des années, suivant les époques et les modes, il a su évoluer et s'adapter en gardant toujours à l'esprit son rôle principal : acteur de santé publique.

Dans le milieu des années 70, apparut un nouveau malade "le toxicomane". Non que la toxicomanie n'existait pas, mais le toxicomane était jusqu'alors considéré comme un délinquant et n'était pas classé sous la rubrique "malade". Au début des années 80, l'épidémie du SIDA touche de plein fouet cette population. La peur qu'elle engendre contraint les autorités sanitaires, les acteurs de santé et les malades eux-mêmes, à changer de politique et bien souvent de comportement.

Parce que les pharmaciens forment des unités stables, réparties harmonieusement sur le territoire (1 pharmacie pour 2000 habitants), parce qu'elles sont proches des habitants et à l'écoute de leurs besoins (il suffit de pousser la porte de la pharmacie), c'est vers elle que les toxicomanes et prescripteurs se sont naturellement tournés pour la délivrance des produits de substitution.

(Henri Lepage, Pharmacien)

Mais qu'appelle-t-on la toxicomanie ?

Qu'elles sont les drogues utilisées et les traitements proposés ?

Et la substitution ? Qu'en pensent les pharmaciens et quels sont leurs rôles face à ces nouvelles thérapeutiques ?

Autant de questions auxquelles nous allons tenter d'apporter des réponses aussi éclairantes que possibles. Et c'est à l'aide d'un film, basé sur des témoignages de toxicomanes, de médecins et de pharmaciens, que nous allons essayer de présenter les traitements de substitution aux professionnels de santé.

Généralités

La toxicomanie est vieille comme le monde, l'emploi de drogues diverses, au départ d'origine végétale, étant en effet une coutume qui a toujours été intimement associée à la vie des peuples et des civilisations.

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 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 drogues. 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 un médicament, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions qui comprennent toujours une pulsion à prendre le médicament de façon continue ou périodique, afin de retrouver ses effets psychiques et quelques fois d'éviter

le malaise de la privation ? Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. Un même individu peut être dépendant de plusieurs médicaments."

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 qui se manifestent par un malaise physique et des troubles affectifs et motivationnels.

La consommation d'opiacés entraîne une **tolérance** justifiant une augmentation progressive des doses pour obtenir le même effet. La **dépendance physique** se manifeste par un **syndrome de sevrage** ou d'abstinence à l'arrêt d'une prise chronique d'opiacés. Les signes de sevrage sont des troubles affectifs (symptômes dépressifs ou hyperexcitation) et des signes physiques caractéristiques. **Tolérance** et **dépendance physique** sont dues aux modifications de l'activité des mécanismes d'adaptation mettant en jeu les neurones opioïdes, sollicités par la prise chronique d'opiacés.

(AURIACOMBE et al , 1994).

CHAPITRE I

LA TOXICOMANIE ET SES COMPLICATIONS

1- Les bases psychologiques

De tout temps, l'être humain a cherché à s'évader de sa condition naturelle quotidienne, en utilisant des substances qui soulageaient ses maux ou qui lui donnaient du plaisir.

(BERGERET , LEBLANC et al , 1988)

Il existe de nombreuses drogues, et l'usage qui en est fait varie beaucoup. Pour certains, la consommation occasionnelle d'une drogue se fait à des fins récréatives (alcool, cannabis, ...) ou stimulantes (tabac, café, cocaïne, ...), entraînant des conséquences plus ou moins graves sur la santé.

Pour d'autres, la drogue relèvera d'une problématique complexe s'accompagnant d'une consommation forte et chronique aux effets dévastateurs. Derrière cette déchéance assez uniforme qui caractérise les véritables toxicomanes, apparaissent des causes différentes.

Dans un sondage réalisé en Novembre 1990 et Juillet 1991 par la D.G.L.D.T. et C.F.E.S. dans le cadre de la campagne « Aidons-les à trouver la force de dire non », il était demandé aux personnes interrogées d'imaginer les motivations qui pouvaient les conduire un jour à essayer une drogue. L'explication donnée spontanément par le plus grand nombre (42%) est l'exemple, ou l'entraînement. En deuxième et troisième position, viennent le mal de vivre (33%) et les problèmes familiaux (27%).

Si l'on soumet ensuite aux personnes interrogées, une liste préétablie de raisons, ce n'est plus l'exemple qui est cité en premier, mais le fait de ne pas être bien dans sa peau (mal à l'aise) qui est le plus souvent avancé. (Dossier C.E.S.S.P.F. ,1996)

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

1-1- Passage d'une consommation occasionnelle à une consommation toxicomaniaque

D'une consommation occasionnelle (rencontre fortuite ou désirée avec la drogue), le sujet va passer à une consommation toxicomaniaque.

Dans une première phase, appelée "lune de miel", le sujet est heureux avec sa drogue. Il apparaît heureux de vivre, presque équilibré, euphorique.

Mais à cette "délicieuse" période, fait suite une seconde phase où la multiplication et l'augmentation des doses laissent le sujet dans un état d'insatisfaction. L'augmentation de la tolérance à la substance toxicomanogène, rançon de l'adaptation de l'organisme au produit, rend nécessaire d'augmenter les doses de ce dernier pour obtenir un effet identique : c'est l'accoutumance.

A un degré de plus, l'augmentation des doses n'est plus motivée par un désir de satisfaction, mais est rendue nécessaire pour éviter les manifestations somatiques négatives du syndrome de sevrage. Le sujet ne peut plus se passer de son produit : c'est la dépendance physique, intimement lié à la nature du produit et au temps d'utilisation, d'imprégnation de ce dernier.

1-2- Les théories explicatives des mécanismes de la toxicomanie

(AURIACOMBE et al,1994)

Il ne semble pas que les conduites addictives s'expliquent uniquement par la nécessité pour le toxicomane de corriger tolérance et dépendance physique par une consommation de drogue.

En effet, il a été rapporté que seulement 4/10000 des patients traités par un syndrome algique par des dérivés morphiniques deviennent toxicomanes.

De plus, on observe un nombre important de rechute même après une longue période d'abstinence, bien après que ce soient faites sentir les dernières manifestations du sevrage. De même, bien qu'il y ait un débat pour savoir s'il existe des signes physiques de sevrage à la cocaïne, il n'en demeure pas que cette substance est l'objet de conduites addictives importantes et constitue peut-être la toxicomanie la plus difficile à traiter.

Enfin, les manifestations de la dépendance ne sont pas spécifiques aux substances donnant lieu à toxicomanies mais sont le reflet de l'adaptation physiologique de l'organisme à l'introduction d'une substance extérieure. Par exemple, la tolérance et le syndrome de sevrage existent pour les bêtabloquants, utilisés en cardiologie, mais ne donnant pas lieu à toxicomanie.

Il semblerait que l'usage et l'abus de drogues dépendent de la nature chimique de la drogue, de la dose, mais aussi des facteurs environnementaux et d'un substrat biologique inné ou acquis révélé et/ou amplifié par l'ensemble de ces facteurs.

Différentes théories explicatives des mécanismes de la toxicomanie ont été proposées : la théorie des processus opposés (opponent process theory), le craving, le modèle de l'apprentissage et du conditionnement, l'hypothèse métabolique. Théories qui tendent à expliquer l'interaction et le rôle de ces différents paramètres dans les comportements addictifs.

La perte de contrôle dans l'utilisation d'une substance est l'élément phénoménologiquement remarquable de la toxicomanie. Cet aspect, souvent appelé dépendance psychique est opposé à la dépendance dite physique correspondant aux manifestations de tolérance et de sevrage à l'arrêt de la prise.

Les premiers travaux neurobiologiques sur les toxicomanies ont d'abord porté sur les mécanismes pharmacologiques du sevrage et de la tolérance. Les travaux se concentrent maintenant sur les phénomènes neurobiologiques sous-tendant la perte de contrôle.

1-3- Les différents stades de la toxicomanie

(BEAUVÉRIE et al ,1995)

En France, en 1994, l'observation clinique de 5000 toxicomanes (quel que soit le produit employé) a permis de faire apparaître quatre stades dans l'évolution contemporaine de la maladie.

Seuls les deux derniers stades relèvent à proprement parlé de la toxicomanie, mais les deux premiers sont un passage obligé. Ces stades ne se distinguent pas de façon stricte, et la vitesse de passage de l'un à l'autre est variable, mais en général le passage du stade 1 au stade 3 se fait en un à trois ans.

Stade 1: le stade 1 est celui de la «contamination » et concerne des sujets jeunes. 90% de ceux-ci ne vont pas plus loin, soit par absence de plaisir, soit par déplaisir (nausées, vomissements), soit par peur, ou encore par préférence pour leurs activités habituelles. Dans ce cas, la «contamination » peut être vécue comme une « vaccination ».

Stade 2: le stade 2 est celui des utilisateurs occasionnels qui continuent de temps en temps soit par plaisir, soit pour appartenir à un groupe à consommer des substances illicites, en étant persuadés de dominer cet usage. A ce stade, une information sur les dangers de la drogues peut en arrêter la consommation. Il n'y a pas de désordre psychique ou physique, mais la moitié de ces jeunes utilisateurs vont passer au stade suivant.

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

A ce stade, rien n'est encore irréversible. La guérison reste possible. Le soutien apporté au sujet, par la famille si elle le peut ou par les associations appropriées, doit être très important, sans médication inutile. 35000 jeunes passeraient chaque année du stade 2 au stade 3, ce qui ferait une population de toxicomanes en France de 500000 jeunes âgés de 15 à 35 ans.

Stade 4: le stade 4 est celui de la toxicomanie invétérée.

Il s'agit souvent d'une polytoxicomanie.

La dépendance est totale. Il existe à la fois une dégradation physique et psychique.

2- Quelles drogues ? (RICHARD ,1994)

Il existe de nombreux modes de classification des drogues. On peut les distinguer suivant leurs origines, leurs usages, leurs modes d'administration, leurs effets positifs recherchés par les toxicomanes, leurs propriétés pharmacologiques, leurs pouvoirs d'engendrer une pharmacodépendance. Nous retiendrons une classification basée sur les effets positifs recherchés par les toxicomanes.

Nous ne parlerons pas de l'alcool et du tabac qui tuent environ 100 000 français par an.

2-1- Les opiacés

L'**opium** est un produit de sécrétion d'une plante ressemblant à un gros coquelicot : le pavot (*Papaver somniferum*). Il est recueilli après incision des capsules sous forme d'un latex blanc, qui coagule, sèche et brunit au soleil. Il est ensuite raclé et pétri en pains constituant l'opium brut.

Dissous, il peut être mangé ou bu, mais il est consommé généralement par inhalation dans des pipes spéciales à petit fourneau ou des pipes à eau de type narguilé. En France, son utilisation reste anecdotique. Les consommateurs réguliers d'opium se trouvent surtout en Extrême-Orient. (FALLET ,1996)

A partir de l'opium, sont obtenus une vingtaine d'alcaloïdes.

La **morphine** est l'alcaloïde le plus important de l'opium (10% de l'opium brut). Elle se présente en chlorhydrate soluble dans l'eau ou conditionnée en pharmacie. Elle s'injecte par voie intraveineuse dans les deux cas et sous forme de chlorhydrate, elle peut également s'inhaler (sniffer) ou encore se fumer.

La méthylmorphine ou **codéine** (0,5% de l'opium brut) entre dans de nombreuses préparations pharmaceutiques, notamment les sirops contre la toux. Elle s'absorbe par voie buccale ou en solution s'injecte par voie intraveineuse. Elle sert souvent de produits de remplacement aux héroïnomanes et morphinomanes « en manque ».

L'**héroïne** (diacétyl morphine) dérivée de la morphine, obtenu artificiellement, se présente sous la forme d'une poudre blanche floconneuse, commercialisée sous des aspects divers et toujours fortement coupées: caféine, lactose, aspirine, bicarbonate...La proportion d'héroïne renfermée dans les sachets vendus au détail peut ne pas dépasser le taux de 2%.

Le toxicomane privilégie l'injection intraveineuse, le « mainlining ». Tous les abords (bras, cheville, jambe, pied, base du cou) sont utilisés de façon à masquer au maximum les stigmates des injections.

La dose d'héroïne en poudre est disposée dans un petit récipient, une cuillère le plus souvent, mais également des capsules de bouteilles; après avoir ajouté un peu d'eau le mélange est chauffé afin de diluer cette poudre. La solution peut être filtrée à travers un morceau de coton dans une seringue. Cette filtration qui doit retirer toute impureté, 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, puis injectée soit par voie sous-cutanée, soit la plupart du temps par voie intraveineuse. Dans ce cas, le sang est aspiré dans la seringue. L'héroïnomanes peut ainsi s'assurer que l'aiguille est bien dans la veine. Ce procédé est le plus souvent tenté car l'injection rapide de l'héroïne d'abord mélangée au sang dans la seringue est sensée provoquer un « flash » plus intense (méthode de la tirette).

D'autres modalités d'absorption existent: le « snorting » (l'héroïne est reniflée), l'inhalation, l'injection sous-cutanée (« skinpopping »). L'héroïne peut également être fumée, mais dans ce cas les effets sont réduits car elle est détruite partiellement par la chaleur dégagée.

Les effets de ce produit sont extrêmement variés :

- les effets à court terme : l'effet « récompense » après une injection de poudre est ressenti comme bénéfique par le sujet, du moins lorsqu'il n'est pas encore dépendant sur le plan psychopharmacologique. La réaction est brutale, intense, avec sensation de bien-être et d'euphorie. Cette sensation disparaît avec la survenue de l'assuétude. Au « flash » fait suite un état de relaxation et de détente, avec inhibition psychomotrice et repli sur soi. Cette impression de planer dure entre deux et six heures.

- les effets à long terme : passé la période euphorique du début qui peut durer quelques jours ou quelques semaines, des troubles divers apparaissent : pâleur, myosis, manque d'appétit, constipation, sueurs, démangeaisons, insomnie (les sujets ne peuvent dormir que tard dans la nuit et durant la matinée.)

Une utilisation chronique peut entraîner une perturbation continue du psychisme, avec des manifestations paranoïaques. La consommation d'héroïne n'incite guère à des actes violents mais provoquent des signes d'anxiété qui durent jusqu'à la nouvelle injection. La mémoire de l'héroïnomane diminue de même que son activité intellectuelle.

L'héroïne induit une dépression respiratoire proportionnelle à la dose, à l'âge et à l'état du sujet. Hypotension et syncopes sont fréquentes. Une overdose peut déclencher une crise d'arythmie suivie d'un arrêt cardiaque brutal. Pour une très grande majorité de cas d'accidents entraînant la mort, la raison en est due non à une overdose mais à un surdosage de concentration variable de produits frelatés. Il faut attribuer ces décès soit à l'action d'un produit adultérant, soit à l'absorption simultanée d'un autre psychotrope qui développe les effets de l'héroïne (alcool, barbiturique...)

La tolérance et la dépendance s'instaurent rapidement. Elles sont croisées entre tous les morphiniques et peuvent se développer à la suite d'une injection unique, du moins sur le plan psychique. En général, on considère qu'il faut entre 5 et 10 administrations pour créer un besoin véritable.

2-2- Les stimulants, les excitants

2-2-1- Les excitants majeurs

La **cocaïne** est extraite des feuilles d'un arbrisseau d'Amérique latine, le coca. Elle est devenue l'une des drogues les plus consommées pour ses effets euphorisants et psychostimulants. La cocaïne est une poudre blanche cristalline lorsqu'elle est pure, c'est la « neige ». Elle est souvent coupée de talc, d'aspirine, mélangée à de l'héroïne ou à des barbituriques. (FALLET, 1996)

Différentes modalités d'absorption sont utilisées :

- la plus simple consiste à priser la cocaïne. La drogue est sniffée au moyen d'une paille après en avoir déposé un petit tas allongé (la « ligne » ou le « rail ») sur une surface lisse.

- l'injection intraveineuse a des effets plus puissants mais demeure assez rare en France. Il en est de même des injections intra- musculaires et sous-cutanées, lesquelles de plus restent peu efficaces.

- on peut aussi fumer la cocaïne en la déposant sur l'extrémité incandescente d'une cigarette.

La cocaïne est un puissant psychostimulant. Après administration d'une dose d'environ 100mg par voie nasale, l'activité de l'alcaloïde se manifeste par une phase d'excitation intense.

La cocaïne provoque une réduction de la fatigue et de l'appétit, une potentialisation de la libido, une stimulation générale, un état euphorique lié à un accroissement d'énergie. Le regard devient fixe, les pupilles dilatées, le visage animé.

Toutefois ces effets sont transitoires et une lassitude intellectuelle survient rapidement, accompagnée d'une phase dépressive.

A dose plus forte, l'excitation peut laisser place à un délire paranoïde. Au niveau des centres bulbaires et respiratoires, on note une stimulation intense suivie d'une dépression avec hypoventilation pouvant aller jusqu'au collapsus.

Plus tard, après absorption quotidienne de doses relativement importantes on voit apparaître des symptômes très caractéristiques: anxiété, insomnie, irritation, impuissance, délire, sueurs froides, troubles moteurs.

L'absorption répétée de cocaïne ne provoque aucune dépendance physique; par contre la dépendance psychique, que l'on peut assimiler au désir, est très forte chez un grand nombre d'utilisateur.

Remarque : Fin 1985, est apparu une nouvelle forme de cocaïne : le « crack ». C'est une variation du chlorhydrate de cocaïne en cocaïne-base à fumer. Le « crack » s'emploie fumé dans une cigarette de marijuana ou de tabac. Cette méthode occasionne un passage plus rapide, d'une plus grande concentration du produit, dans le circuit sanguin. L'inhalation provoquera une dizaine de secondes après un « high » très violent dont l'effet variera entre cinq et dix minutes et pourra laisser l'utilisateur en état de manque. Il peut être également inhalé à l'aide d'une pipe à eau.

(RICHARD ,1994)

Les **amphétamines** sont connues pour leurs propriétés stimulantes de la vigilance et anorexiques. Elles sont présentes, sur le marché illicite, sous forme de poudre blanche fréquemment associées à des opiacés ou à de la cocaïne.

exemple: DMA = diméthoxyamphétamine

DOM = dioxymétamphétamine

L'absorption est rapide par voie orale. La poudre injectée par voie intraveineuse entraîne des effets euphorisants plus importants. Le « flash » est violent : chaleur brutale, intense.

Les amphétamines provoquent une sensation de possibilités infinies, d'excitation intellectuelle, une logorrhée, une disparition des sensations de fatigue et de sommeil, une hyperactivité motrice et sexuelle, une anorexie.

A cette phase d'exaltation succède un état dépressif, très pénible, phase d'angoisse, de tristesse, adynamie, incitant le sujet à reprendre de la drogue.

D'un point de vue clinique, on note une mydriase, une tachycardie, une hypertension artérielle, des tremblements, une hyperactivité, une impulsivité.

En cas de surdosage, il peut exister de plus des convulsions, une hyperthermie, un coma. A dose thérapeutique (anorexigènes, psychostimulants) les effets psychiques sont moins intenses : vigilance accrue, hyperactivité, euphorie. Des réactions d'hypersensibilité peuvent se traduire par une insomnie, une anorexie avec irritabilité, anxiété, tremblements.

La tolérance est rapide et importante, la dépendance psychique également. Les sujets deviennent rapidement dépendants, ne peuvent supporter l'alternance de phases d'excitation et de dépression, d'où multiplication des prises d'amphétamines, consommation de barbituriques pour retrouver le sommeil.

Les effets chroniques les plus classiques sont :

- l'effet « parano » : états psychotiques transitoires, avec perte de contrôle émotionnel, risque de passage à l'acte auto ou hétéro agressif.

- l'évolution psychotique chronique malgré l'arrêt de l'intoxication, psychose paranoïde : délire à thème de persécution, à mécanisme interprétatif, avec anxiété importante.

L'ectasy est la 3, 4- méthylène- dioxy- méthamphétamine (M.D.M.A.). Comme son nom l'indique, c'est un analogue structural de l'amphétamine. (GARNIER)

Elle a été breveté dès 1914, en Allemagne, comme anorexigène, mais elle n'a jamais eu d'utilisation thérapeutique importante; elle a été testée sans succès dans des indications aussi diverses que la désintoxication alcoolique, la dépression du sujet âgé, les problèmes de couple...

La M.D.M.A. possède des propriétés psychostimulantes et psychodysléptiques; cependant son pouvoir hallucinogène semble faible.

Les utilisateurs décrivent un effet euphorisant avec une meilleure communication avec l'entourage, une diminution de l'agressivité de l'utilisateur et de sa crainte de l'autre, une perception accrue des émotions.

L'utilisation de la M.D.M.A. à des fins récréatives semble être apparue aux Etats-Unis dans le courant des années 70. Son interdiction dans ce pays, en 1985, s'est accompagnée d'un large débat médiatique qui a été suivi d'une explosion de sa diffusion dans le public.

Les désignations commerciales les plus fréquentes de la M.D.M.A. sont, outre Ectasy, « Adam », « Essence », « M.D.M. » et « X.T.C. ».

La M.D.M.A. est aujourd'hui principalement consommée par voie orale sous forme de comprimés ou de capsules contenant 50 à 150 mg de substance active. En Europe, il semble que le M.D.M.A. soit généralement utilisé au cours de « dance-parties ». Le public concerné est donc essentiellement constitué d'individus jeunes.

Les effets attendus de la M.D.M.A. apparaissent vingt à soixante minutes après la prise. Ils persistent en plateau pendant deux à trois heures avant de décroître progressivement en quelques heures.

Les effets indésirables les plus fréquents sont une agitation, une tachycardie, une hypertension artérielle, une mydriase, un trismus et/ou un bruxisme et une hypersudation. Des accidents aigus plus graves peuvent être observés: il s'agit typiquement d'une rhabdomyolyse intense et d'une hyperthermie, se compliquant d'une insuffisance rénale aiguë. L'effort physique et la température ambiante élevée sont des facteurs favorisant de ces accidents graves et parfois mortels. D'autres types d'accidents sévères ont été observés : convulsion, troubles cardiaques, collapsus cardio-vasculaire.

La M.D.M.A. peut également être responsable d'effets psychiques indésirables: anxiété, hallucinations, confusion...

La plupart des utilisateurs rapportent une insomnie et une asthénie intense le jour suivant la prise. Lorsque l'emploi de la M.D.M.A. est habituel, un phénomène de tolérance apparaît et à terme certaines personnes consomment une dizaine de comprimés par soirée, alors qu'au début un seul suffisait pour obtenir les effets souhaités. La fréquence et la gravité des effets indésirables augmentent avec la dose ingérée. Il ne semble pas y avoir de dépendance à la M.D.M.A.. En revanche, chez les utilisateurs habituels, des effets secondaires peuvent être observés : insomnie, asthénie, anorexie et perte de poids sont les plus fréquents; des troubles psychiques plus graves ont été rapportés : dépression, paranoïa... Sur le plan somatique, la complication la plus grave est la survenue d'une hépatite.

Des **médicaments apparentés aux amphétamines**, présentant des propriétés psychotropes analogues, sont proposés comme anorexigènes ou psychostimulants. Ils sont déviés en association avec l'alcool, l'héroïne ou la morphine : Dinintel®, Fenpropex®, Ordinator®, Préfamone®, Pondéral®, Isoméride®, Orténal® (retiré du marché), Médiator®...

(VIGNOULLE et al,1996)

Des accidents d'hypertension artérielle pulmonaire ont conduit à modifier les conditions de prescription des anorexigènes; **limitant leur prescription et interdisant leur préparation magistrale.**

2-2-2- Les excitants mineurs

Le tabac, l'alcool, le café, le thé, le chocolat sont des drogues d'usage social dont l'excès peut conduire à de véritables toxicomanies.

2-3- Les sédatifs

Les **benzodiazépines** provoquent une sensation de planer avec amnésie antérograde. Les effets anxiolytiques, hypnotiques sont également recherchés, soit pour combattre les effets des autres drogues, soit pour atténuer un syndrome de manque.
(PESCE, CASSUTO, QUARANTA, 1988)

Les toxicomanes préfèrent utiliser les benzodiazépines à courte durée d'action ou d'absorption rapide et fortement dosée : Rohypnol®, Tranxène®, Valium®, Noctran®...

L'association notamment de Rohypnol® + Alcool entraîne des états d'obnubilation, une levée des inhibitions, une sensation d'invincibilité qui peuvent amener à des passages à l'acte avec agressivité incontrôlable, suivis d'endormissement avec amnésie antérograde totale.

L'existence d'une dépendance à la fois physique et psychique aux benzodiazépines est bien établie. L'arrêt brutal de toute benzodiazépine peut entraîner un syndrome de sevrage, qui ne doit pas être confondu avec un simple rebond d'anxiété.

Les **barbituriques** provoquent une ivresse voisine de celle provoquée par l'alcool, avec anxiolyse, désinhibition, agressivité. Ils peuvent aussi atténuer un syndrome de manque.

Pris par voie buccale ou intraveineuse, leurs effets sont renforcés ou antagonisés par l'ingestion concomitante d'alcool et/ou d'autres drogues.

La dépendance physique et psychique est importante et caractérisée, au sevrage, par l'apparition d'une insomnie, d'une anxiété plus ou moins marquée avec tremblements, nausées, douleurs abdominales, sensations vertigineuses, voire réaction dépressive. Des accidents plus sévères sont fréquents : crises convulsives, syndrome confusionnel, proche du delirium tremens.

Les **analgésiques périphériques** tels que la **phénacétine** et la **noramidopyrine** peuvent donner une sensation d'euphorie, de détachement. Par voie intraveineuse, l'**aspirine** peut entraîner un état onirique.

2-4- Les enivrants, les substances volatiles

L'usage de solvants organiques en vue d'induire une ébriété constitue une toxicomanie particulière, le « sniffing ».

Les produits utilisés sont nombreux, mais il s'agit essentiellement

- des colles et des adhésifs contenant acétone, acétate d'éthyle,
- des solvants pour usage domestique: trichloroéthylène, essence, toluène, acétone, méthanol, isopropanol des antigels,...
- des gaz propulseurs contenus dans les bombes aérosols
- l'éther
- les poppers (solutions volatiles contenant des dérivés nitrés solubilisés dans l'alcool)
- le N.O.

L'inhalation de substances volatiles pour leurs effets subjectifs est le plus souvent le fait de jeunes âgés de 10 à 18 ans. Quand les adultes les utilisent à cette fin c'est souvent parce qu'ils sont dans l'impossibilité de se procurer d'autres psychotropes (cas d'hospitalisation, d'emprisonnement...)

Les effets les plus fréquents sont les suivants :

- ivresse semblable à celle provoquée par l'alcool, vertiges, sensation de flottement, sentiment de toute puissance, euphorie, visions colorées, état de rêve à l'état éveillé, parfois des hallucinations, perte du sens de la durée, torpeur, tendance à éclater de rire, diminution des inhibitions...

La tolérance est rapide, avec augmentation des doses de ces produits, mais surtout de la fréquence des prises, pour obtenir un effet semblable.

La dépendance physique peut se manifester par des crampes musculaires et des douleurs abdominales, mais la dépendance est essentiellement psychique.

Il faut être vigilant face à une toxicomanie par solvants sniffés, notamment face à un sujet jeune présentant des troubles nerveux, car le risque de passage aux opiacés est fréquent chez de tels sujets. (FALLET, 1996)

2-5- Les hallucinogènes

Le **L.S.D. 25**, diéthylamine de l'acide lysergique (dérivé de synthèse d'un alcaloïde extrait de l'ergot de seigle), est un hallucinogène actif à doses infimes.

Il se présente sous la forme d'un liquide incolore et inodore, généralement imbibé sur un petit carré de buvard ou de papier. (FALLET, 1996)

La voie usuelle d'utilisation est la voie orale (rarement sous-cutané, intraveineuse ou inhalation)

Le L.S.D. entraîne d'importantes manifestations symptomatiques, d'autant plus marquées que la dose est plus faible avec nausée, malaise, tachycardie, hypertension et mydriase.

Sur le plan psychique, les manifestations commencent, généralement une à deux heures après l'ingestion, par une euphorie, une perte de mémoire. Les hallucinations surviennent ensuite et persistent quatre à cinq heures.

Le sevrage n'a pas d'incidence physique et ce produit ne donne pas lieu à accoutumance. Par contre, une dépendance psychique s'observe.

Le L.S.D. ne s'accompagne pas de dépendance mais ces effets peuvent survenir alors que la dernière prise est déjà ancienne : c'est le phénomène du « flash-back ». La véritable toxicité du L.S.D. est d'ordre mental et non d'ordre physique. La richesse de sensations qu'il procure, ainsi que l'absence apparente de risque de s'y accrocher en font une drogue particulièrement redoutable.

Le **P.C.P.** ou phencyclidine, fréquemment appelé « poudre d'ange », est le plus dangereux des hallucinogènes. Il était jadis préconisé comme anesthésique vétérinaire. Il s'agit d'un produit de synthèse qui fait l'objet d'une fabrication clandestine depuis que sa toxicité l'a fait retirer du marché pharmaceutique. (RICHARD, 1995)

Il provoque des visions terrifiantes et reste recherché par ceux qui attendent un développement de leur force.

Ses modes de consommation sont variés. Il peut être injecté, ingéré, fumé et aussi prisé.

La **Mescaline** est un alcaloïde extrait d'un cactus du Mexique. Cette drogue crée chez les toxicomanes des troubles de perception et des hallucinations.

Certains médicaments contenant de l'**atropine**, des **alcaloïdes proches** ou d'**autres substances s'opposant à l'action de l'acétylcholine** peuvent être utilisés pour provoquer des hallucinations.

Le **Chanvre Indien** ou **Cannabis sativa** est une plante originaire d'Asie Centrale, mais cultivée actuellement dans le monde entier. C'est le produit illicite le plus consommé.

Le cannabis est utilisé sous trois formes :

- le chanvre nature : les feuilles et sommités fleuries sont récoltées, séchées, hachées. Il porte divers noms: Marijuana, Kif, Marijeanne. Il est fumé, mélangé à du tabac : « joint », « pétard ».

- la résine: récoltée et façonnée en plaquettes ou bâtonnets, c'est le haschich, le charas qui peut être fumé (souvent mêlé à du tabac) ou absorbé per os. De couleur brune, le haschich fonce en vieillissant et devient encore plus nocif.

- l'huile : il s'agit d'un distillat concentré, huileux, qui est le plus souvent absorbé. L'absorption la plus répandue consiste à déposer une ou deux gouttelettes sur le papier entourant une cigarette.

Le principe actif est le T.H.C. : tétrahydrocannabinol. Suivant la région de production et le type de plante, la teneur en principe actif varie de 1 à 10%. La demi-vie du THC est d'environ 8 jours chez un fumeur moyen (elle est réduite en cas d'accoutumance) et il faut une semaine pour éliminer une dose unique de 10 à 15 mg. Le THC se fixe dans les graisses, le foie et les poumons.

Les effets positifs du cannabis se déroulent en trois phases :

- phase d'exaltation avec bien être euphorique, levée des inhibitions, et hyperesthésies sensorielles (hallucination, illusion...)

- phase d'extase: repos et béatitude

- phase de sommeil

Sur le plan psychique, on note une hyperhémie conjonctivale, une sécheresse de la bouche, une tachycardie augmentant avec la dose de T.H.C. Les premières expériences se soldent fréquemment par des céphalées, des vomissements, et parfois une discrète dyspnée.

L'intoxication chronique peut décompenser des troubles psychiques, allant de l'anxiété à une psychose aiguë avec épisode hallucinatoire. Les modifications durables du comportement sont fréquentes, avec perte de mémoire, indifférence psychomotrice.

Il existe une tolérance au cannabis avec tendance à l'augmentation des doses. La dépendance physique est faible et les troubles observés au sevrage sont mineurs : irritabilité, sudation abondante, gastralgie, anxiété (cédant à l'administration d'anxiolytiques), tremblements et troubles de l'humeur (dépression).

Il existe une dépendance psychique certaine, modulée par le mode et la fréquence d'utilisation de la drogue.

3- Complications de la toxicomanie

3-1- Les complications médicales

L'overdose : les surdoses s'observent aussi bien avec les produits illicites, excepté le cannabis, qu'avec des 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 cardiovasculaires 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. après sevrage, à la sortie de l'hôpital avant le départ en post-cure ou à la sortie de prison, moment au cours duquel l'utilisateur 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)

Le syndrome de manque : les 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 troubles surviennent quelques heures après la dernière administration (entre 5 et 12h suivant la cinétique du produit et le degré d'imprégnation de l'organisme) et seront au maximum 2 jours plus tard. On observe un syndrome voisin de celui observé pour la grippe avec : larmoiement, écoulement nasal, sueurs, fièvre, grelottement, claquement des dents. Le sujet se plaint de violentes douleurs abdominales, de crampes gastriques, de contractions intestinales (le transit, inhibé par les opiacés va reprendre rapidement d'où l'apparition de diarrhées fréquentes), des douleurs musculaires et articulaires notamment au niveau des vertèbres lombaires et des grosses articulations des membres. On note une mydriase caractéristique; le sujet en « overdose » aura en revanche les pupilles rétrécies (myosis).

Au plan psychique, le sujet sera extrêmement nerveux, insomniaque, très anxieux, parfois confus. Le syndrome de manque ne met pas en jeu le pronostic vital; les manifestations physiques cesseront spontanément en quelques jours. (RICHARD, 1994)

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 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...), le candida albicans.

Ceux-ci provoquent des cellulites, des abcès qui peuvent être responsables de septicémie ou de localisations infectieuses secondaires au niveau du coeur 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 supérieure 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 des toxicomanes.
(ANTOINE , BOURDILLON , PILLONEL , 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 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 : Elles s'observent avec toutes les drogues, notamment la cocaïne, le crack, les amphétamines et les hallucinogènes. Elles dépendent du type de drogue, de la quantité utilisée, et de la personnalité sous-jacente. Les manifestations cliniques sont variées, parfois extrêmement graves, aboutissant à des psychoses aiguës et à des épisodes délirants de type paranoïaque.

Le syndrome confusionnel est la conséquence de tout abus de drogue psychotrope. Un état général précaire et un sevrage brutal créent les conditions idéales d'apparition d'un syndrome confusionnel. Les symptômes sont : troubles de la vigilance avec obnubilation, troubles amnésiques, désorientation temporo-spatial, syndrome somatique constamment présent (amaigrissement, déshydratation, fièvre...)

Le syndrome déficitaire est caractérisé par une asthénie physique et psychique, ainsi qu'un ralentissement idéatoire et psychomoteur.

(RICHARD ,1994)

Les complications materno-foetales : Le risque de grossesse reste faible parmi les femmes toxicomanes. Plusieurs facteurs interviennent : aménorrhée liée à l'usage de drogue, avortements spontanés précoces...

Quelque soit le produit inhalé ou injecté, licite ou illicite, l'enfant est exposé à des complications et peut souffrir de l'usage de drogues par sa mère. Certaines complications sont en rapport avec le mode d'utilisation du toxique, en particulier la voie IV.

L'infection à VIH est actuellement une préoccupation majeure. La contamination de l'enfant peut s'effectuer au cours de la grossesse, pendant l'accouchement ou lors de l'allaitement. Le risque d'infection est variable en fonction de l'état de la mère.

Autres problèmes liés au mode d'utilisation par voie IV, les hépatites B et C dont le virus peut se transmettre à l'enfant. Dans le cas de l'hépatite B, on peut prévenir l'infection par une séroconversion faite dès la naissance.

D'autres complications sont liées à la drogue ou à ses conséquences. Elles sont variées : accouchements prématurés, retard de croissance, syndrome de sevrage parfois sévère avec l'héroïne... A ces complications s'ajoutent les difficultés qu'ont ces mères à élever leurs enfants.

(RICHARD, 1994)

3-2- Les complications sociales (CHAVAGNAT, 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 la 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 un emploi est précaire, puisque plus de la moitié sont en contrat à durée déterminée.

La désinsertion 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, cambriolage, 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 squatt est dure; 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 utilisée dans l'achat du produit parce que « la prise de toxique sert aussi à supporter la vie avec le toxique ».

(GAUDELIN , 1985)

CHAPITRE II**LE SEVRAGE**

L'objectif de première intention du traitement de la toxicomanie à une substance donnée, quelles que soient les modalités de traitement et les modalités d'intervention mises en place, est de permettre au sujet d'arrêter sa consommation de substance et de ne pas reprendre cette consommation.

La première étape du traitement de la toxicomanie est donc essentiellement centrée sur la substance, et consiste à prendre en compte les manifestations de sevrage, afin de permettre l'arrêt de la consommation dans de bonnes conditions, médicales et humaines. C'est souvent à l'occasion de symptômes de sevrage que le sujet consommateur de drogue en difficulté rencontre un médecin.

Le traitement du syndrome du sevrage proprement dit consiste en un traitement spécifique des manifestations cliniques de la dépendance pharmacologique; puis la prise en charge s'oriente vers le maintien de cette abstinence. Ainsi, le sevrage médical, plus précisément désigné comme désintoxication physique, a pour but de supprimer la dépendance physique aiguë et, le critère de réussite sera l'abstinence, atteinte à la fin du traitement.

Le sujet pharmacodépendant aux opiacés présentera 6 à 12 heures après sa dernière prise, de la nervosité, des bâillements, une mydriase bilatérale et un désir incoercible d'obtenir la drogue qui mettra fin à cet état de manque.

Dans les 24 heures, il atteindra le stade qui constitue le cœur du syndrome d'abstinence : douleurs articulaires, musculaires et abdominales, accompagnées de vomissement, diarrhée et anorexie, ainsi qu'une angoisse intense, avec agitation et insomnie totale. Ce syndrome dure environ 48 heures puis diminue, l'état normal étant de nouveau atteint vers le septième jour.

(ROUSSEAUX J.P., DERELY.M, 1989)

1- Modalités du traitement du sevrage opiacé

1-1- Traitement du sevrage par l'utilisation d'un agoniste opiacé

Il se réalise à l'aide d'un agoniste opiacé de durée d'action longue ou très longue. En pratique, la substance la plus utilisée dans ce cas est la méthadone. La dose de l'agoniste de longue durée d'action est rapidement augmentée jusqu'à l'atténuation suffisante des manifestations cliniques du sevrage physique.

A partir de là, la dose de l'agoniste opiacé de longue durée d'action est progressivement réduite à un rythme suffisamment lent pour prévenir l'apparition de symptômes trop désagréables pour le patient. L'avantage de cette méthode est principalement le confort qu'elle apporte à la personne sevrée, lorsque sa technique est bien maîtrisée et que le rythme de diminution est adapté et suffisamment lent. Son inconvénient principal est qu'elle rallonge la durée du sevrage qui, au lieu de se dérouler en une semaine, va se prolonger sur 3 à 5 semaines.

Bien que très largement pratiqué aux U.S.A, en France, le "sevrage dégressif" est plus rarement utilisé.

1-2- Sevrage sans utilisation d'agoniste opiacé

1-2-1- Traitement symptomatique

Au fur et à mesure de l'apparition du syndrome de sevrage, on en traite les diverses manifestations de façon symptomatique, en s'abstenant d'utiliser tout agoniste opiacé. Les douleurs musculaires et viscérales sont combattues par un antalgique antispasmodique (par ex. Viscéralgine®), l'angoisse par des anxiolytiques comme les benzodiazépines (Diazépam®) ou par des neuroleptiques sédatifs (par ex. Nozinan® ou Melleril®), l'insomnie par un neuroleptique sédatif.

Le problème avec l'utilisation des benzodiazépines est la pharmacodépendance qu'elles risquent d'entraîner. La préférence ira aux benzodiazépines de demi-vie longue ou très longue, afin d'éviter tout phénomène d'à-coups et de rush, qui sont des facteurs de risque pharmacologique de toxicomanie.

Les neuroleptiques présentent l'avantage de ne pas donner lieu à abus ou toxicomanie, et mettent ainsi le sujet à l'abri de la substitution d'une dépendance à une autre. Cependant, ils présentent des effets secondaires très importants dont certains peuvent persister à long terme, même après une utilisation de courte durée. De ce fait la préférence ira aux neuroleptiques ayant le moins d'effets secondaires extrapyramidaux.

Pour les douleurs et les courbatures, le traitement utilisera les antalgiques de première intention, tels que l'aspirine et le paracétamol à dose efficace, parfois associés aux spasmolytiques type amidopyrine. Cependant, la toxicité hépatique du paracétamol et de ces dérivés doit être prise en compte du fait de la fréquence de la pathologie hépatique chez le toxicomane.

Le traitement de choix de la diarrhée est rarement le loperamide, agoniste opiacé qui ne passe pas ou peu la barrière hémato-méningée et donne lieu à abus ou usage détourné. Les nausées peuvent être contrôlées par les antinauséux tels que le métoclopramide ou la métopimazine, mais attention il s'agit de dérivés neuroleptiques donc ils risquent de poser les mêmes problèmes que vu précédemment avec les neuroleptiques à titre sédatif.

Les troubles du sommeil sont fréquents au cours du sevrage, ainsi que dans les jours et semaines qui suivent. L'utilisation des benzodiazépines hypnotiques doit être prudente et pour des durées limitées.

(AURIACOMBE M., TIGNOL J., 1995)

1-2-2- Agents spécifiques

Deux agents ont montré une spécificité d'action relative dans le cadre de l'atténuation du syndrome de sevrage aux opiacés.

Il s'agit de la **clonidine (Catapressan®)**, agoniste alpha 2 et de **l'électrostimulation cérébrale transcutanée par courant de Limoge**.

La **clonidine** est un agoniste adrénergique de type alpha 2 utilisé couramment en clinique comme antihypertenseur. L'effet thérapeutique de la clonidine dans l'atténuation du syndrome de sevrage passerait par la stimulation des autorécepteurs inhibiteurs de type alpha 2, en réduisant l'hyperactivité des neurones noradrenergiques du locus coeruleus. Cette stimulation des récepteurs alpha 2 adrenergiques par la clonidine vient prendre le relais de l'inhibition par les opiacés, dont l'activité inhibitrice passait par une autre voie, les récepteurs opiacés (qui sont spécifiquement inhibés par la naloxone).

La clonidine a un effet notable sur l'agitation, l'instabilité, la lacrymation, la rhinorrhée et la transpiration. Cependant, elle a peu ou pas d'effet sur l'anxiété. Ses effets indésirables (hypotension, sédation) en limitent l'utilisation.

L'électrostimulation cérébrale transcutanée par courant de Limoge (Anesthelec) est une méthode originale proposée pour le traitement du sevrage opiacé en 1979 sur la base d'un effet potentialisateur supposé du système opiacé endogène par un courant spécial, indolore et imperceptible délivré au moyen de trois électrodes cutanées.

Il s'agit de diminuer voire de supprimer les douleurs du sevrage aux opiacés, par l'application transcutanée d'un courant électrique dit "de Limoge", du nom de son inventeur. L'appareil, l'anesthelle, délivre des courants impulsions rectangulaires bi-directionnels de haute fréquence sur trains d'onde de basse fréquence, par voie transcutanée. Les intensités maximales varient de 200 à 300 mA.

Une cathode est placée au milieu du front et deux anodes derrière les oreilles. Le mécanisme d'action précis en est à ce jour inconnu, même s'il est probable qu'il consiste en une modification des endorphines cérébrales.

Le patient apprend à régler lui-même l'appareil et à se "brancher - débrancher", donc à gérer sa cure. Il doit rester sous électrostimulation 24 heures sur 24 pendant les premières 48 heures. Lorsque le patient se débranche, il sent revenir les symptômes du sevrage en l'espace d'une demi-heure. L'ensemble du sevrage prend une semaine en clinique, l'utilisation de l'appareil diminuant très nettement après les deux premiers jours.

L'effet clinique consiste en une réduction de moitié des manifestations du sevrage et une augmentation de la rétention en traitement. Cependant, cette méthode, bien qu'utilisée dans plusieurs pays, ne s'est pas développée.

(LIMOGE A., 1995)

2- Modalités de survenue du sevrage

Il existe deux possibilités :

- survenue "spontanée" du syndrome de sevrage,
- précipitation pharmacologique du sevrage.

La **survenue spontanée** du sevrage est la procédure la plus employée. Il s'agit d'attendre la survenue spontanée des manifestations physiques, des premiers symptômes et signes du syndrome de sevrage. Pour cela, on demande au sujet d'arrêter toute consommation. Pour l'héroïne, les premiers signes apparaissent une demi-journée à une journée après la dernière prise. Le traitement est mis en place pendant cette période. Le maximum du syndrome de sevrage de l'héroïne survient au cours du deuxième jour après la dernière prise, et généralement régresse à partir du troisième jour.

La **précipitation pharmacologique** du sevrage par l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs opiacés (naloxone) a pour "avantage" de réduire la période d'attente des signes de sevrage et de réduire aussi la durée totale des manifestations du syndrome de sevrage à 1 ou 2 jours suivant le cas. L'avantage de cette technique consiste en la possibilité de faire un sevrage médicalement assisté sur une période de temps très courte. Cependant, cette méthode est délicate à mettre en place car l'apparition brutale des manifestations du syndrome de sevrage est difficile à contrôler. L'intensité du syndrome de sevrage rend très difficile voire impossible une telle précipitation dans les conditions normales.

3- Efficacité des méthodes de sevrage

Quelle que soit la méthode de sevrage utilisée, la rechute est très fréquente. Au moins deux tiers à trois quarts des héroïnomanes sevrés en milieu hospitalier ont repris leur consommation d'opiacés dans les 3 à 6 semaines qui suivent la fin de l'hospitalisation. Ce fait encourage l'utilisation et le développement de techniques de sevrage les plus confortables possibles. En effet, si les sevrages se passent mal et sont source de souffrance, le risque est grand, après la rechute, que le patient appréhende toute prise en charge ultérieure.

4- Conclusion

La prise en charge des manifestations du sevrage chez les toxicomanes aux opiacés ne doit pas être considérée comme une question secondaire sous prétexte qu'elle est suivie d'un nombre considérable de rechutes précoces. Ses techniques sont variées et doivent être adaptées aux besoins et aux souhaits des patients. Cependant, devant l'accumulation des rechutes chez un sujet donné, il faudra savoir s'arrêter de répéter le meilleur sevrage possible et proposer un traitement de substitution.

(BEAUVÉRIE et al, 1995)

CHAPITRE III**LA POST-CURE**

La cure de sevrage est fréquemment présentée comme l'essentiel du traitement de la toxicomanie à l'héroïne. En fait, le sevrage permet seulement, au bout d'une semaine à quinze jours selon les produits utilisés, de supprimer les symptômes de manque, mais il ne saurait aucunement être assimilé à un traitement de la dépendance. Dans la plupart des cas, une **post-cure**, d'une durée minimale de 6 mois, est nécessaire pour assurer le succès de la demande de soins et préparer une véritable insertion sociale.

Elle peut être faite au sein de la famille si celle-ci est coopérante et structurée. Elle se déroule le plus souvent soit dans un centre de post-cure, soit dans un réseau de familles d'accueil, soit dans une communauté thérapeutique.

(CLEMENT.R, 1993)

1- Les familles d'accueil (Arrêté du 18 Août 1993, J.O du 2 septembre 1993)

Un arrêté relatif aux réseaux de familles d'accueil pour toxicomanes précise les modalités de prise en charge en famille d'accueil d'usagers de drogues suivis dans les centres de soins conventionnés.

Le placement en milieu familial d'un toxicomane s'inscrit dans l'ensemble du projet thérapeutique engagé par un centre de soins conventionné. Le toxicomane doit être volontaire et ne plus se trouver dans une phase de dépendance physique.

Les familles s'engagent à respecter les clauses du règlement intérieur fixé par l'arrêté. Celui-ci définit les conditions matérielles de l'accueil, impose la discrétion au regard de la vie privée des personnes accueillies, prévoit une première visite du responsable du centre au minimum dans les 15 jours qui suivent l'arrivée du toxicomane, impose un suivi régulier et fixe les règles de responsabilité civile en cas d'accident. Les familles d'accueil ne peuvent héberger plus de deux toxicomanes à la fois.

Cet accueil en famille a pour but de permettre la prise en charge dans un milieu permettant au patient de retrouver son autonomie.

2- Les communautés thérapeutiques

(BOURGEOIS M., DELILE J.M., RAGER P., PEYRE F., 1987)

Les communautés thérapeutiques se sont développées aux USA au début des années 60. Le modèle en fut Synanon (Synanon Foundation of Santa Monica, Californie). Fondée par un ancien alcoolique, Charles Chuck Dederich, Synanon s'inspira largement de l'idéologie des alcooliques anonymes.

La formule de la communauté thérapeutique permet une prise en charge totale du toxicomane assurant le sevrage, la réhabilitation et une formation professionnelle. Elle isole le patient du milieu toxicomanogène. Les communautés thérapeutiques visent à favoriser le changement de la personne par elle-même, sans l'aide de professionnels (médecins, infirmiers, psychologues,...) mais uniquement grâce à des pairs vivant eux-mêmes dans la communauté (autres toxicomanes en cure ou "ex" toxicomanes encadrants).

L'objectif du traitement est une resocialisation et une modification complète du style de vie du sujet. En France, elle est utilisée presque exclusivement par une association appelée "le patriarche".

Des critiques dénoncent ces structures trop contraignantes, ces excès autarciques et le refus d'avoir recours à des intervenants non anciens toxicomanes.

(HENRION R. , 1994)

3- Les appartements thérapeutiques

(HERVE F., 1994)

Le toxicomane est hébergé dans ces appartements thérapeutiques - relais pour toxicomanes, le plus souvent seul, sans encadrement. Il apprend à gérer ses responsabilités. Ces appartements permettent au patient d'être plus libre; personne n'est là en permanence pour s'assurer de son comportement. Il doit désormais devoir assumer une certaine liberté quant à ses actes, ses engagements, et sa parole.

CHAPITRE IV
AUTRES THERAPEUTIQUES :
NALOXONE ET NALTREXONE

La naltrexone (Nalorex®) est, comme la naloxone (Narcan®), un antagoniste des récepteurs opiacés pratiquement pur, c'est à dire ne donnant pas lieu à une activité agoniste aux doses usuelles et bloquant les effets des agonistes des opiacés (myosis, dépression respiratoire...). La naltrexone est un dérivé à demi-vie longue de la naloxone. Administré à un sujet normal, il n'entraîne en général pas de manifestations.

Il n'y a d'ailleurs pas de dépendance à la naltrexone ni de syndrome de sevrage lorsqu'on l'arrête brutalement.

(RIMAILHO A., 1987)

1- Pharmacocinétique

Administré par voie orale, la naltrexone est rapidement et presque complètement absorbée à partir du tractus gastro-intestinal (à l'inverse de la naloxone). Le pic de concentration plasmatique est atteint en 1,5 heures. Elle subit un fort effet de premier passage hépatique. L'élimination de la naltrexone se fait principalement dans les urines. La biodisponibilité de la naltrexone en sirop est équivalente à celle en comprimés. Son métabolisme, ses paramètres pharmacocinétiques et sa large marge thérapeutique permettent une administration quotidienne, ou 2 à 3 fois par semaine.

Sa durée d'action prolongée en fait un produit idéal pour la prévention des rechutes des opiomanes puisqu'un comprimé annule pendant 24 heures les effets d'une injection d'héroïne.

2- Contre-indication

Du fait de l'apparition d'un grave syndrome de manque, l'utilisation de la naltrexone est formellement contre-indiquée chez les sujets toujours en état de dépendance aux opiacés. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatocellulaire grave et en cas de grossesse.

3- Mise en garde

Chez les sujets dépendants aux opiacés, l'administration de naltrexone provoque un syndrome de sevrage grave et durable (48h). Aussi la mise en route du traitement ne doit être effectuée qu'après :

- avoir effectué un sevrage du produit opiacé,
- avoir vérifié l'absence de substances opiacées dans les urines.

Il faut être sûr que le sujet n'est plus sous l'action d'un opiacé. Cette confirmation de l'absence d'opiacés peut être réalisée en effectuant un test à la naloxone (Narcan®), antagoniste de courte durée d'action.

Test à la naloxone :

Il consiste en une injection intraveineuse de 0,2mg de naloxone, 2 à 3 minutes plus tard, en l'absence de réaction, une nouvelle injection de 0,6mg est effectuée, sous surveillance médicale, pour détecter les signes du manque; enfin si un doute persiste, il faut réaliser une nouvelle injection de 0,6mg.

Une fois ces conditions remplies, la naltrexone est administrée à doses progressives.

4- Précautions d'emploi

Une surveillance particulière doit être exercée chez l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique. Par prudence, même s'il n'apparaît pas cliniquement de troubles hépatiques, une surveillance biologique régulière des fonctions hépatiques doit être effectuée.

5- Effets indésirables

La naltrexone peut provoquer une altération hépatocellulaire biodépendante et réversible d'où l'intérêt d'une surveillance hépatique régulière, d'autant plus que les fonctions hépatiques des toxicomanes sont souvent altérées.

D'autres effets secondaires ont été signalés : insomnie, anxiété, nervosité, crampes, douleurs abdominales, articulaires, céphalées...

6- Posologie, conditions d'administration et durée du traitement

Après sevrage physique, la posologie d'instauration progressive de naltrexone est de 25mg à la première prise puis 50mg/j, voire 100-150mg trois jours par semaine, ou 150-200mg deux jours par semaine. Après la prise de la dose initiale, le patient doit être surveillé pendant une heure; si aucun signe de sevrage n'apparaît, le patient peut recevoir le reste de la dose quotidienne.

Les rythmes d'administration bi et tri hebdomadaire visent à obtenir une meilleure compliance.

La durée de la prescription de la naltrexone dépend du rythme des visites et des entretiens. La période initiale conseillée est de trois mois, mais elle peut être prolongée en fonction de l'appréciation clinique et aussi longtemps que le patient en éprouvera le besoin.

En dépit de la nécessité d'une psychothérapie pour le patient, et malgré le besoin d'être rodé à ce type de traitement, la prescription de naltrexone n'est pas réservée aux seuls psychiatres ou équipes spécialisées.

7- Conclusion

Si de manière théorique ce produit s'avère séduisant, on doit constater qu'il n'a pas eu un grand développement. Son utilisation montre un certain nombre d'inconvénients. En n'agissant pas réellement sur le besoin et l'envie de consommer, il renvoie le toxicomane à une exigence d'abstinence qui ne tient pas compte de son ambivalence face à la drogue. De plus, il semble, dans nombre de cas, entretenir un état de sub-sevrage chronique avec anxiété, insomnie, nausées... Enfin son prix en France est extrêmement élevé.

Son usage peut se révéler intéressant dans quelques situations spécifiques, chez le toxicomane d'un âge certain, bien inséré professionnellement, stabilisé sur le plan social, motivé, ayant besoin d'une aide de type "garde-fou", ou en relais des traitements de substitution toujours chez des patients motivés et désireux d'une abstinence totale.

(BEAUVÉRIE et al, 1995)

CHAPITRE V**LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION**

1- Introduction

Le principe qui consiste à utiliser les opiacés chez les toxicomanes dépendants n'est pas nouveau. L'héroïne fut proposée à la fin du siècle dernier dans le traitement des morphinomanes. Mais c'est dans les années 50 que la méthadone, dérivé opiacé synthétisé par les allemands pendant la seconde guerre mondiale pour pallier le manque de morphine, a été employée comme traitement de sevrage des toxicomanes. Les rechutes furent nombreuses et l'expérience fut considérée 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.

Dix ans avant la découverte des récepteurs endorphiniques, ces auteurs émirent l'hypothèse qu'un usage prolongé d'héroïne induit chez les toxicomanes des modifications biologiques durables au niveau des structures cérébrales, responsable des symptômes de sevrage et des rechutes observées et qu'un traitement substitutif éviterait les altérations produites par l'abus d'héroïne. (HENRION R., 1994)

A l'heure actuelle, la méthadone n'est plus la seule molécule utilisée dans le traitement de substitution à l'héroïne. D'autres produits se sont développés : la buprénorphine et le lévo-alpha-acétyl-méthadol (L.A.A.M).

2-Pharmacologie des opiacés (BEAUVÉRIE et al, 1995)

La pharmacologie des opiacés repose sur la découverte des peptides opioïdes endogènes (P.O.E). Ceux-ci ont permis de localiser au niveau de la corne postérieure de la moelle osseuse et au niveau cérébral, les récepteurs impliqués dans la physiologie de la douleur.

Cinq types de récepteurs ont pu être individualisés : mu, kappa, sigma, epsilon et delta.

Les récepteurs mu ont un rôle prépondérant, ils sont responsables de l'analgésie centrale, de la dépression respiratoire, de la dépendance physique et de l'euphorie recherchée par les toxicomanes.

La fonction des récepteurs membranaires est de convertir sélectivement un signal extra cellulaire en une cascade d'événements cellulaires. Elle est appelée transduction. Elle correspond à une chaîne d'interactions moléculaires entre médiateur (signal extracellulaire), récepteur et effecteur (enzyme ou canal ionique).

Certains récepteurs interagissent avec des effecteurs via une protéine. Les protéines GTP dépendantes sont appelées protéines G. Plus de 60 récepteurs clonés, séquencés et différents appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. La protéine intracellulaire G est constituée de trois sous unités (alpha, bêta, gamma).

La fixation du messenger extracellulaire au récepteur, induit un changement conformationnel du récepteur à l'état activé; dès lors, il peut s'associer à la protéine G, entraînant sa dissociation en deux entités : l'ensemble bêta-gamma et la sous unité alpha, qui peut alors activer un effecteur intracellulaire, et engendrer ainsi des messages secondaires.

Les trois principaux récepteurs aux P.O.E (mu, kappa, delta), sont couplés à une protéine G. L'activation de ces récepteurs conduit après transduction, à certaines réactions cellulaires :

- inhibition de l'adénylcyclase (mu, kappa, delta) avec altération de l'état de phosphorylation de certaines protéines puis diminution de la transcription de certains gènes et notamment de ceux des P.O.E.

- activation protéine G dépendante des canaux potassiques (mu, delta) avec hyperpolarisation.

- inhibition protéine G dépendante des canaux calciques (type N-voltage dépendant) (μ , κ , δ) entraînant une réduction de la neurotransmission. Ces réactions cellulaires conduisent à certaines réactions tissulaires :

- inhibition du relargage des neurotransmetteurs des voies nociceptives afférentes.

- inhibition de neurones inhibiteurs comme ceux du système dopaminergique hypothalamo-hypophysaire (avec pour conséquence une hyperprolactinémie) et les interneurons gabaergiques de l'aire tegmentale ventrale (avec pour incidence une hyperdopaminergie et un renforcement positif).

2-1- Classification des opiacés

Le récepteur μ a permis de distinguer 4 groupes de molécules opiacées ou morphinomimétiques :

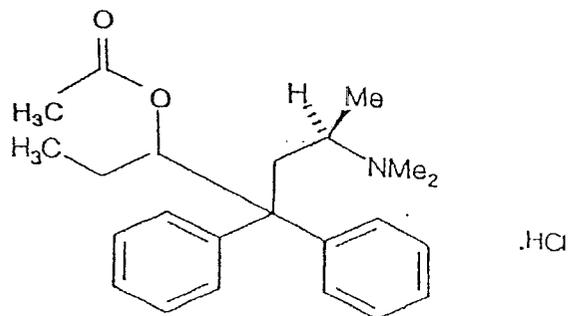
- les agonistes purs :

- agonistes forts : Méthadone, L.A.A.M., Morphine, Péthidine, Dextromoramide, Fentanyl, Alfentanyl, Sulfentanyl.

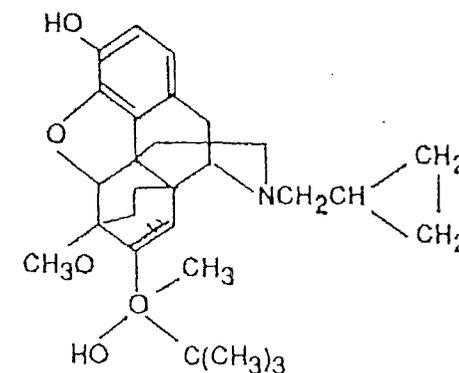
- agonistes faibles : Codéïne, Dihydrocodéïne, Dextropropoxyphène,

- les agonistes partiels, agonistes antagonistes : Buprénorphine, Pentazocine, Nalbuphine,

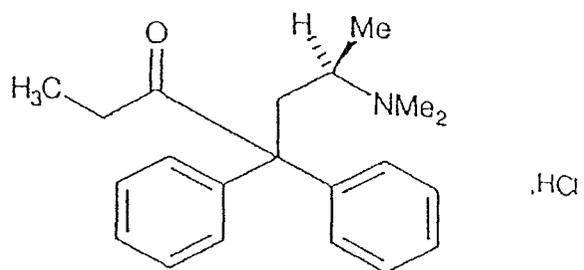
- les antagonistes : Naltrexone, Naloxone.



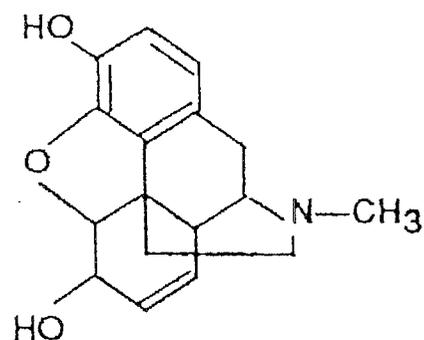
L.A.A.M. ORLAAM®



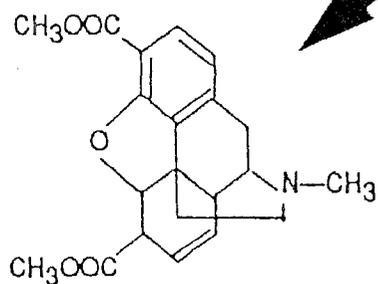
buprénorphine



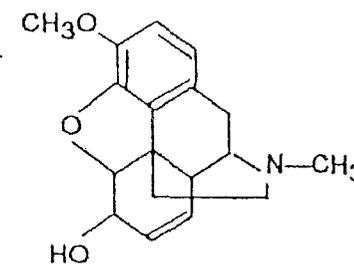
Méthadone



Morphine



Diacétylmorphine : héroïne

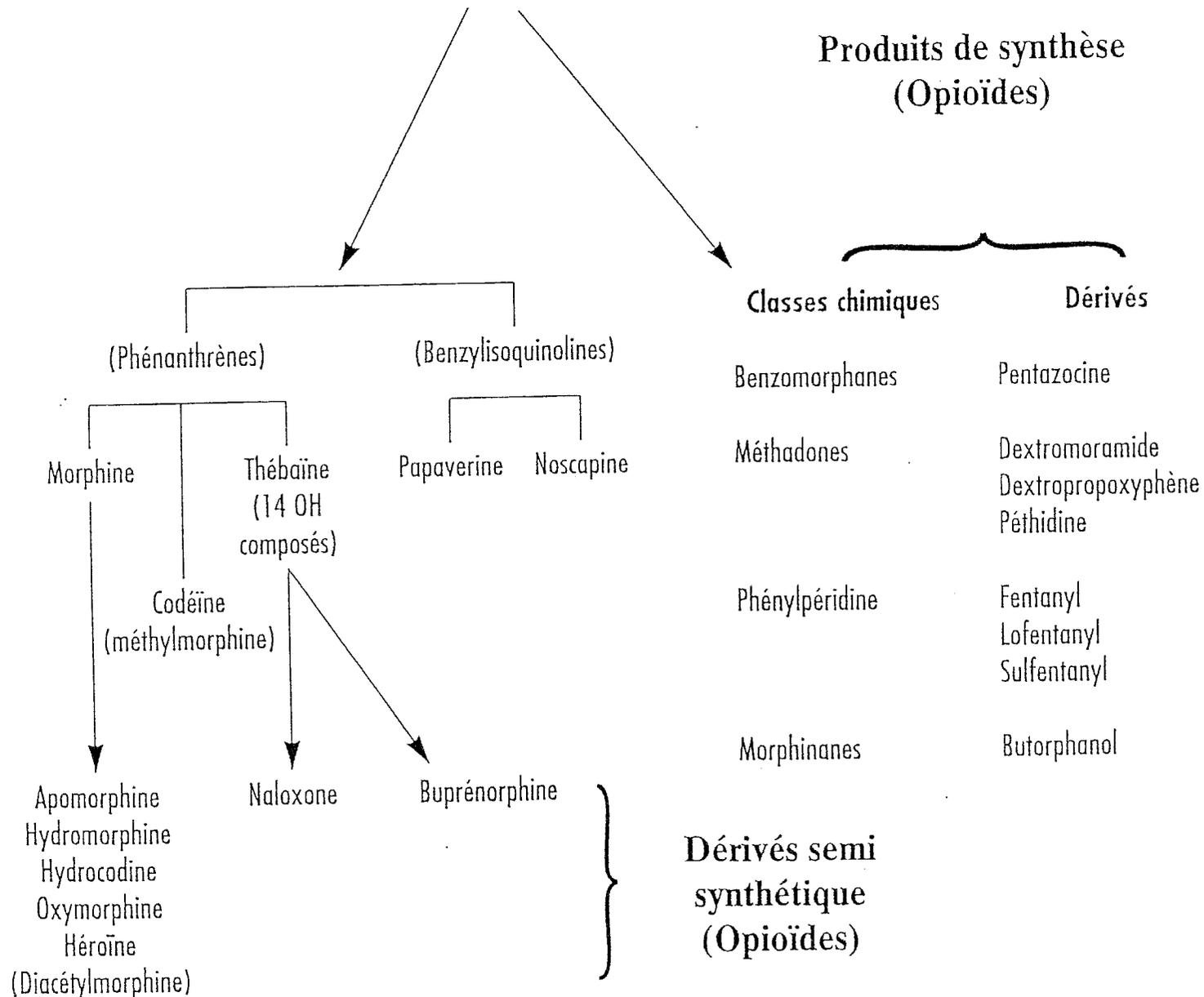


codéine

OPIUM

Produits de synthèse (Opioides)

Alcaloïdes naturels (Opiacés)



2-2- Pharmacologie comparée

Le L.A.A.M. et la Méthadone sont des agonistes forts et sélectifs du récepteurs mu. Leurs effets sont proches de ceux de la morphine administrée par voie orale : analgésie centrale et spinale, inhibition du réflexe de la toux, perturbations neuro-endocriniennes, interaction avec le système immunitaire, myosis, dépression respiratoire, nausées et vomissements, prurit, tolérance, et dépendance, effets neurovégétatifs centraux (diminution du péristaltisme intestinal...), effets périphériques (vasodilatation périphériques, troubles génito-urinaires, modification des échanges liquidiens au niveau du tube digestif...), effet abortif...

Ils n'antagonisent pas les autres opiacés mais en empêchent partiellement la fixation et estompent ou suppriment, à dose substitutive, les effets de l'administration I.V. d'héroïne, dont l'effet « flash ». (HENRION R., 1994)

La Buprénorphine est un agoniste partiel du récepteur mu.

Elle présente un « effet plafond » : l'augmentation des posologies s'accompagne d'une accentuation des effets jusqu'à l'obtention d'un effet maximum, suivi d'une diminution des effets si la posologie continue à être augmentée.

Employée seule, elle se comporte comme un agoniste pur, mais lorsqu'elle est administrée après un agoniste morphinique, elle joue le rôle d'antagoniste susceptible de provoquer un syndrome de sevrage.

Très intensément liée aux récepteurs des P.O.E, la Buprénorphine empêche partiellement la fixation des agonistes purs. Ceux-ci ne peuvent agir et exercer tous leurs effets qu'après arrêt de la buprénorphine.

La Codéine possède une faible affinité pour les récepteurs mu. Son action analgésique serait surtout liée à sa transformation hépatique en morphine sous l'effet du cytochrome P 450, très variable suivant les individus, ce qui expliquerait les grandes variations individuelles d'activité de la codéine et son efficacité chez certains sujets.

2-3- Les effets

2-3-1- effets centraux

Les effets centraux des opiacés sont : l'analgésie, l'euphorie, la diminution de l'anxiété, voire une excitation; mais à forte dose l'effet hypnotique prédomine.

On observe également : un myosis, une dépression respiratoire, des nausées et des vomissements.

En ce qui concerne l'activité analgésique, le classement des produits selon la dose efficace 50 (DE 50) est le suivant :

buprénorphine > méthadone > morphine > codéine.

2-3-2- autres effets

Les opiacés possèdent des effets :

- neurovégétatifs centraux et notamment une activité anti-diarrhéique d'origine centrale,
- périphériques, dont une vasodilatation périphérique, une modification des échanges liquidiens au niveau du tube digestif, des troubles génito-urinaires
- effets liés à la propriété de passer dans le placenta et le lait.

Le risque toxicomanogène pour l'enfant est discuté. Il est difficile de dire si les troubles constatés au cours de la grossesse sont dus à l'effet de la drogue ou à l'effet d'un éventuel surdosage ou de conditions socio-économiques et sanitaires précaires de la mère héroïnomanie.

Le risque d'accouchement prématuré est majoré de 50%. Le nouveau-né exposé pendant la grossesse à la prise d'opiacés agonistes, risque de souffrir à la naissance d'un syndrome de sevrage, avec possible survenue de crises convulsives. Le poids de naissance des nouveau-né est habituellement plus faible, leur taille et leur périmètre crânien sont inférieurs à la moyenne.

Le risque de mort subite du nourrisson et le retard psychomoteur ultérieur sont augmentés. Cependant, la toxicité foetale et périnatale de la méthadone est inférieure à celle observée chez les usagers d'héroïne.

2-3-3- Tolérance et dépendance

La tolérance est de type dose-dépendante, croisée et asymétrique. Elle ne porte pas sur tous les effets et diffère d'un produit à l'autre.

La morphine induit une tolérance croisée avec le buprénorphine et le fentanyl, mais pas avec la méthadone. Le fentanyl induit une tolérance croisée avec la buprénorphine mais pas avec méthadone.

D'une façon générale, les dérivés de synthèse provoquent moins de tolérance que les dérivés naturels.

La dépendance diffère d'un individu à l'autre, du contexte d'utilisation du produit et porte sur le physique et sur le psychisme. A l'arrêt de la prise continue des produits, les symptômes de sevrage diffèrent d'un produit à l'autre. Ainsi, si l'intensité des symptômes lors de l'arrêt de la méthadone ou du L.A.A.M. est égale à celle observée lors de l'arrêt de la morphine, le délai d'apparition, quant à lui, est beaucoup plus long.

La codéine présente des symptômes de sevrage physique moins intenses et la buprénorphine des effets différents selon les individus tant sur le plan de l'intensité (faible voire nulle) que sur les délais d'apparition (3 à 15 j)

Les principales caractéristiques de la méthadone et de la buprénorphine		
	Méthadone	Buprénorphine
Forme galénique	Sirop flacon unidose	Comprimés sublinguaux (liste I)
Dosages	5, 10, 20, 40 et 60 mg	0,4; 2 et 8 mg
Effets secondaires	Sueurs, constipation, insomnie, bradycardie, céphalées, hypotension, troubles de la libido, dysurie, oedème des membres inférieurs, sédation ou insomnie	Sueurs, constipation, insomnie, bradycardie, céphalées, hypotension orthostatique, insomnie
Intéactions médicamenteuses	Les dépresseurs du système nerveux central augmentent les effets sédatifs. Les inducteurs enzymatiques diminuent les effets (risque de syndrome de sevrage)	Les dépresseurs du système nerveux central augmentent les effets sédatifs.
Contre - indications	Insuffisance respiratoire sévère, insuffisance hépatique sévère, intoxication alcoolique aiguë, traumatisme cranien, hypertension intracrânienne, insuffisance rénale	Insuffisance respiratoire sévère, insuffisance hépatique sévère, intoxication alcoolique aiguë

Source : La substitution aux opiacés, L'Officiel n°24, avril 1996

2-4- Pharmacocinétique comparée

La *Méthadone* est un morphinomimétique de synthèse. Elle se présente sous forme de monodoses de sirop dosées à 5, 10, 20, 40 et 60 mg. Administré par voie orale, la méthadone 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" et un ajustement posologique délicat au cours du premier mois (potentialisé par un phénomène d'auto-induction).

Une $\frac{1}{2}$ vie voisine de 24 h permet une mono-prise quotidienne chez la plupart des patients (à l'exception d'un faible pourcentage de métaboliseurs rapides).

Le *Levo-Alpha-Acetyl-Methadol*, ou *L.A.A.M.* est une molécule synthétique, se présentant sous forme de solution multidose dosée à 10 mg/ml et destinée à l'administration par voie orale. Il s'agit d'un promédicament dont le principal métabolite actif serait la méthadone. Il est absorbé à 90% en 2 heures. Rapidement et fortement fixé par le foie, il subit un faible effet de premier passage, un cycle entérohépatique et un métabolisme conduisant à des dérivés déméthylés. L'élimination est principalement biliaire. Les métabolites présents en grande quantité sont actifs et présentent une longue durée de vie (48 h). Il existe un risque d'accumulation des métabolites actifs, d'où une administration tous les 2 ou 3 jours. Cette molécule, bientôt disponible en France et commercialisée aux Etats-Unis depuis 1993, suscite d'importantes précautions du fait de l'absence de recul par rapport à son utilisation, et au risque relatif d'overdose par détresse respiratoire.

La *Buprénorphine* est une molécule synthétique dérivée de la thébaïne. Elle se présente sous forme sublinguale et injectable. Après administration sublinguale, 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-déalkylation, une glucuronoconjugaison 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 *Codeïne* autrefois utilisée comme antitussif, antidiarrhéique, antibronchorrhéique, plus que comme antalgique, a pris un regain d'actualité dans le traitement de la douleur. Dans cette indication, elle est associée au paracétamol en raison des cinétiques superposables et des actions pharmacologiques complémentaires des deux produits. Elle est absorbée assez rapidement au niveau intestinale. Sa concentration maximale est atteinte en 60 minutes. La $\frac{1}{2}$ vie plasmatique est courte (3 heures). Elle est métabolisée par le foie en dérivés inactifs glucuronoconjugués 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.

PHARMACOCINETIQUE				
	Méthadone	L.A.A.M.	Buprénorphine	Codéine
Biodisponibilité	m = 80%	m = 90%	IM 90% SL 30-60%	PO 50%
Liason	80-90% α 1 glycoprotéine albumine	80% α 1 glycoprotéine albumine	96% α et β globulines	30% albumine
Métabolisme	Métabolisme hépatique auto- inductible	Métabolisme hépatique	Inactivation hépatique	
Elimination	fèces +++ urine ++	fèces +++ urine	fèces 68% urine 27%	urine
1/2 vie	m = 24h	m = 48h	1,5 - 5h	2,5 - 4h

Il résulte de ces propriétés pharmacocinétiques et pharmacologiques des visées différentes. Ainsi, la codéine a un délai, une durée et une intensité d'action plus faibles que la buprénorphine, la méthadone et le L.A.A.M. D'autre part, elle est fortement inductrice de tolérance.

La méthadone a une action puissante et de longue durée, elle permet une prise quotidienne. Le L.A.A.M. permet une administration tri-hebdomadaire. La buprénorphine nécessite une prise répétée au cours de la journée mais présente une meilleure sécurité d'emploi en raison de son effet plafond et de moindres effets secondaires.

3- La Méthadone® en pratique

(LAMBERT C., ROUSSEL P., BRILLOIT., CALOP J., 1996)

L'expérience française du traitement substitutif à la méthadone remonte au 26 Avril 1972. La direction générale de la Santé (D.G.S) autorise l'ouverture de 52 places en centre expérimentale sur la région de Paris. L'expérience évoluera peu durant vingt années. Le protocole concernant l'utilisation en France de la méthadone pour le soin de certains toxicomanes fut revu à la demande du ministère devant l'explosion du S.I.D.A. chez les toxicomanes en 1987 puis en 1993. Cette pathologie reposa, en effet, de façon dramatique, la

question des thérapeutiques de substitution en France. En Septembre 1993, la D.G.S décide la création de 25 places supplémentaires à la clinique de la Liberté (Bagneux). Ainsi, fin 1993, un programme ambitieux est proposé pour l'année suivante, prévoyant 1600 places sur trente centres.

Le 22 Novembre 1994, une autorisation de mise sur le marché est déposée auprès de l'agence du médicament. Cette demande prévoyait l'emploi de la méthadone comme "outil à utiliser dans la prise en charge de certaines toxicomanies".

En Décembre 1994, la commission rend un avis favorable sur l'utilisation de la méthadone dans "le traitement des dépendances majeures aux opiacés", reconnaissant ainsi la nécessité d'une prise en charge thérapeutique des toxicomanes.

Produite et dispensée jusque-là pour un usage hospitalier par la Pharmacie centrale des hopitaux de Paris, la méthadone est désormais produite par Mayoli Spindler.

L'A.M.M. a été accordée le 31 Mars 1995 pour les trois dosages suivants :

- Méthadone® sirop Fl unidose 5mg/3,5ml
- Méthadone® sirop Fl unidose 10mg/7,5ml
- Méthadone® sirop Fl unidose 20mg//15ml

La Méthadone®, selon le décret du 2 Décembre 1994, est un médicament à *prescription initiale hospitalière*.

Méthadone : résumé des caractéristiques du produit spécialisé			
	5 mg / 3,75 ml	10 mg / 7,50 ml	20 mg / 15 ml
Chlorhydrate de méthadone	5,00 mg	10,00 mg	20,00 mg
Acide Sorbique	2,50 mg	5,00 mg	10,00 mg
Glycérol	237,50 mg	475,00 mg	950,00 mg
D-xylose	250,00 mg	500,00 mg	1 000,00 mg
Saccharose	2 134,75 mg	4 269,50 mg	8 539,00 mg
Concentré de sirop d'orange amère	387,50 mg	774,50 mg	1 549,00 mg
Eau purifiée q.s.p.	3,75 ml	7,50 ml	15,00 ml

3-1- Propriétés chimiques et pharmacologiques de la Méthadone®

La méthadone n'a pas de parenté de structure chimique avec la morphine ou l'héroïne. C'est une molécule originale de synthèse : le diméthyl-amino-diphényl-heptanone.

Au plan pharmacologique : c'est un agoniste opiacé pur et puissant des récepteurs mu, dont les effets sont bloqués par la naloxone, antagoniste des récepteurs opiacés. Injectée par voie intraveineuse, la méthadone a des effets stupéfiants proches de ceux de la morphine et de l'héroïne.

Les effets centraux des opiacés sont l'analgésie, l'euphorie, une diminution de l'anxiété, voire une excitation et, à forte dose, un effet hypnotique. S'observe également : myosis, dépression respiratoire, nausées, vomissements et ralentissement du péristaltisme intestinal. Les opiacés passent la barrière placentaire et dans le lait, d'où un effet toxicomanogène pour l'enfant. Cependant la toxicité foetale et périnatale de la méthadone semble inférieure à celle de l'héroïne.

La méthadone peut être l'objet d'une authentique dépendance psychique et physique comme les autres morphiniques, attestée par un syndrome de sevrage à l'arrêt de l'administration : les symptômes du manque sont retardés et prolongés, en comparaison de ceux déterminés par la morphine.

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

Certaines spécificités pharmacologiques de la méthadone lui confèrent son intérêt comme produit de substitution.

Son absorption intestinale autorise une administration par voie orale, avec une biodisponibilité de 80% en 2 heures.

Un stockage hépatique et une demi-vie longue permettent une prise unique quotidienne. En effet, rapidement et fortement fixée par le foie lors du premier passage hépatique, la méthadone y est stockée sans être métabolisée, puis est libérée progressivement dans le plasma, où sa concentration reste stable. Le délai d'action de la méthadone est de ½ heure à 1 heure; sa concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 3 heures. Sa demi-vie plasmatique est de 35 heures; environ 2 % de la fraction absorbée passe la barrière hémato-encéphalique.

L'administration orale et les caractéristiques pharmacocinétiques expliquent cliniquement, à dose adaptée, l'absence d'euphorie, de somnolence, de troubles de la vigilance ou des cognitions. Pour comprendre l'intérêt de substituer la méthadone à l'héroïne, il faut opposer la prise orale de méthadone à l'injection intraveineuse de l'héroïne où la plus grande partie du produit atteint directement le cerveau en quelques minutes et est rapidement métabolisée.

Ainsi un héroïnomanie peut avoir besoin de 4 à 5 injections par jour et osciller sans cesse entre les moments d'euphorie et les périodes de manque. A l'inverse, après une prise orale quotidienne unique de méthadone il n'éprouvera ni euphorie, ni symptômes de manque pendant au moins 24 heures, ce qui offre la possibilité de se consacrer à diverses activités autres que la recherche de drogue.

La méthadone entraîne une moindre tolérance ou accoutumance que les autres opiacés et ainsi son activité clinique se maintient sans nécessité d'augmenter les doses.

A dose efficace, la méthadone diminue les effets des autres opiacés utilisés simultanément (tolérance croisée).

La rareté des **effets secondaires** et l'absence de toxicité, même chez les sujets traités depuis plus de 20 ans, autorisent de longues cures de maintenance. Le risque de **surdosage** existe, mais il est faible lors de délivrances médicales observant certaines règles de prudence.

Il existe un certain nombre **d'interactions médicamenteuses** avec la méthadone. La méthadone ralentit le catabolisme hépatique lié au cytochrome P450.

Les inducteurs enzymatiques (rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, phénitoïne, acide fusidique...), et plus particulièrement la rifampicine, peuvent induire des syndromes de manque chez des sujets sous méthadone, même chez ceux qui sont stabilisés.

L'érythromycine, la cimétidine, des antifongiques comme le kétoconazole (inhibiteurs du métabolisme hépatique) induisent une éventuelle augmentation de l'intensité de l'effet de la méthadone. (BEAUVÉRIE et al, 1995)

Les I.M.A.O sont contre-indiqués avec la méthadone comme avec les morphiniques, il faut éviter de les associer au cours du traitement ou pendant les deux semaines qui précèdent un traitement à la méthadone.

Les agonistes partiels et antagonistes seront à l'origine d'un syndrome de sevrage aigu. Les antihistaminiques sédatifs, barbituriques, neuroleptiques sédatifs, antidépresseurs tricycliques, clonidine et apparentés vont potentialiser une neurosédation avec augmentation du risque d'overdose. Sous étroite surveillance, la méthadone peut néanmoins être utilisée conjointement.

L'alcool, en tant que dépresseur du S.N.C, est déconseillé lors du traitement à la méthadone. Il est susceptible de provoquer un coma et la mort par overdose. (LAMBERT C., ROUSSEL P., BRILLOIT., CALOP J., 1996)

3-2- Les principes généraux ou les objectifs

La Commission consultative des traitements de substitution, a proposé pour l'autorisation de mise sur le marché de la Méthadone®, les modalités de prescription et de délivrance, en précisant en outre l'ensemble des principes et des recommandations en terme d'indication, de contrôle et de dosage. La circulaire N° 14 du 7 Mars 1994 fixe le cadre légal dans lequel est utilisée la Méthadone® en France.

Il s'agit de prescription de méthadone à moyen ou à long terme et non de cures courtes, pour le sevrage, où la méthadone n'a pas d'intérêt particulier comme l'ont expérimenté Isbel et Vogel dans les années 1950.

La méthadone est un outil à utiliser dans la prise en charge de certains toxicomanes. Les objectifs de cette utilisation sont de favoriser :

- une insertion dans un processus thérapeutique et faciliter le suivi médical d'éventuelles pathologies associées à la toxicomanie d'ordre psychiatrique et/ou somatique,

- une stabilisation de la consommation de drogues issues du marché illicite et de favoriser ainsi un moindre recours à la voie injectable, source de transmission virale et infectieuse,

- une insertion sociale.

L'objectif est de permettre à chaque patient d'élaborer une vie sans dépendance, y compris à la méthadone.

3-3-Les indications

Les indications de la méthadone ont toujours été difficiles à circonscrire et sont réévaluées en permanence. En France, la méthadone a des indications très limitées, qui sont :

- les toxicomanies opiacées,

- les toxicomanies graves marquées par l'échec des prises en charge antérieures, malgré une surveillance médico-psychologique régulière et des cures de sevrage répétées et durant depuis plus de 5 ans,

- l'existence d'un syndrome amotivationnel sévère (syndrome déficitaire et/ou dépressif) secondaire à l'intoxication ancienne et qui ne cède qu'à la prise d'opiacés,

- les toxicomanies sous-tendues par un trouble grave de la personnalité (évolution psychotique, névrose, état dépressif), entrant dans le cadre des toxicomanies psychopathologiques.

Depuis quelques années sont évoquées d'autres indications : les toxicomanies associées à des pathologies somatiques graves (S.I.D.A.) ou à des situations de grave détresse sociale.

Des entretiens d'évaluation répétés permettent d'apprécier ces différents éléments, pour poser l'indication du traitement de maintenance, celui-ci étant de haut niveau d'exigence en France. Sont choisis essentiellement les patients suivis de longue date, avec lesquels existe une relation thérapeutique de qualité, ayant une insertion sociale minimale et adhérant au projet de soins proposé. (AURIACOMBE et al, 1994)

3-4- Les contre-indications

Les contre-indications à un traitement par la méthadone sont :

- les toxicomanies récentes, de moins de 2 ans,
- l'absence de motivation autre que celle de bénéficier d'un produit opiacé légal,
- les personnalités psychopathiques instables, impulsives, polydélinquantes, incapables de tolérer les contraintes du protocole,

-les personnalités avec des composantes psychologiques perverses sans possibilité d'évolution psychologique.

(BEAUVÉRIE et al, 1995)

3-5- Procédure d'admission

Le processus d'admission représente sans doute l'étape la plus importante du traitement de maintien à la méthadone, car il constitue le début de la transition entre le toxicomane de la rue et le patient en traitement. C'est la première fois que l'individu découvre le système thérapeutique, ces services, ces règles et ces exigences.

Les entretiens préalables à l'inclusion dans le protocole méthadone permettent d'effectuer un bilan social, médical et psychiatrique, de préciser les conditions d'admission dans le protocole et de prise en charge. Il est important que celles-ci soient clairement définies et acceptées par le patient.

Ce qui va se passer à ce stade va déterminer l'attitude, les préoccupations et la motivation du patient tout au long du traitement. Cette première expérience doit donc être positive pour motiver le patient, évaluer ses principaux problèmes et besoins, et établir les bases de l'intervention clinique.

Les conditions d'admission sont essentiellement l'acceptation par le patient des modalités d'administration de la méthadone.

La cure se déroule alors de manière contrôlée avec : venue quotidienne du toxicomane, absorption de la méthadone devant les infirmiers, délivrance des doses du week-end sous forme de sirop non injectable, contrôle urinaire à chaque venue avec recherche de toxiques et de méthadone dans les urines, entretiens réguliers avec le médecin et le personnel infirmier, suivi social et psychothérapeutique.

3-6- Posologie

La détermination du dosage de méthadone doit toujours découler du jugement clinique d'un médecin expérimenté ayant examiné le patient.

L'objectif immédiat du dosage de méthadone est de parvenir à la disparition de tout symptôme de manque (la posologie initiale est habituellement de 30 à 40 mg/jour). Ceci réalisé, la phase d'induction peut se poursuivre à un rythme plus lent pour parvenir à un dosage de maintien thérapeutique.

Au cours de la phase de maintien, certains patients peuvent rester au même dosage pendant des années, alors que d'autres nécessiteront des ajustement périodiques. La majorité des patients finira par aboutir à une plage de doses efficaces, plage dont la limite inférieure se situe aux alentours de 50mg et la limite supérieure aux environs de 120 mg. Pour la plupart des patients, la dose efficace devrait se situer environ à 80+/-20mg.

Cette dose devra être suffisante pour produire les effets souhaités pendant 24 heures ou davantage, avec une marge permettant certaines fluctuations. Donc, une prise quotidienne unique du produit est suffisante. Le patient vient au centre de soins tous les jours, puis tous les deux jours, voire, ensuite de façon plus espacée. Le sujet absorbe la méthadone devant l'infirmier qui peut délivrer les doses du lendemain ou du week-end.

Après une période plus ou moins longue de stabilisation, cette posologie sera réduite progressivement par palier de 5 mg.

3-7- Les contrôles urinaires

L'analyse d'urine est un composant essentiel du traitement de maintien à la méthadone. Destinées, à l'origine, à mesurer l'efficacité des programmes, les analyses de dépistage servent maintenant à la prise de décision, à surveiller la consommation de drogue et à déterminer si un patient est suffisamment responsable pour recevoir de la méthadone à emporter.

Les contrôles urinaires sont réalisés au moins une ou deux fois par semaine les trois premiers mois, puis deux fois par mois. Ils recherchent différents toxiques (héroïne, cocaïne, amphétamine, haschich, benzodiazépines) et la méthadone. La mise en évidence d'une prise concomitante d'autres produits peut faire exclure du programme de maintenance.

3-8- Durée du traitement

Les cures de substitution s'étendent de plusieurs semaines à plusieurs années. La durée est fonction de l'évolution de la cure, de l'état psychologique, de la situation sociale, etc...

Il faut poursuivre le traitement aussi longtemps que le patient en tire profit et qu'il le souhaite, ou qu'il présente un risque de rechute dans la consommation d'héroïne ou d'autres drogues, qu'il ne souffre d'aucun effet secondaire important lié à la poursuite du traitement, et aussi longtemps que sa poursuite est indiquée selon le jugement professionnel du médecin.

Lorsque l'équipe du centre spécialisé estimera que le patient a la capacité de gérer de manière autonome son traitement et qu'un suivi institutionnel n'est plus indispensable, une orientation vers la médecine de ville pourra être envisagée.

Quelques critères très généraux pourraient être proposés :

- dosage de méthadone stabilisée,
- dosages urinaires négatifs aux opiacés,
- acquisition d'un minimum de stabilité sociale : logement stable, revenu minimum assuré. Le centre aura veillé préalablement à ce que le patient ait une couverture sociale,
- amélioration de son équilibre personnel.

3-9- La prescription en cabinet de ville

Il n'y a pas de possibilité réglementaire de limiter la prescription à certains médecins généralistes, à titre d'exemple ceux impliqués dans un réseau toxicomanie/ville/hôpital. Seule une contractualisation permettra d'éviter le nomadisme.

Le médecin du centre devra négocier, avec le patient, le médecin généraliste en qui il place sa confiance. Si aucun n'est désigné, le médecin pourra proposer un confrère; Celui-ci doit être contacté par le médecin du centre. Après son accord, le médecin du centre établit sur

une ordonnance extraite du carnet à souches, la prescription initiale pour une durée ne pouvant excéder 7 jours. Il note sur cette ordonnance le nom du médecin vers qui il oriente son patient.

La prescription par le médecin de ville ne pourra se faire que si celui-ci a été contacté préalablement par le médecin du centre et si son nom figure effectivement sur l'ordonnance initiale. L'équipe du centre doit tenir à jour les orientations effectuées pour chaque patient. Ce fonctionnement permettra d'éviter le renouvellement par plusieurs médecins de ville d'une même prescription initiale.

Chaque médecin fixera sa propre capacité de suivi de patient bénéficiant d'une prescription de Méthadone®. Il pourra donc refuser une orientation suggérée par le médecin du centre s'il estime qu'il ne peut assurer correctement son suivi.

Si le patient souhaite changer de médecin de ville, il doit retourner auprès du médecin du centre; un autre médecin sera choisi dans les mêmes conditions et une nouvelle prescription initiale en notant le nom du nouveau médecin sera établie.

L'ordonnance du médecin de ville sera établie sur une ordonnance extraite du carnet à souches pour une durée ne pouvant excéder 7 jours.

En ce qui concerne la posologie, il sera proposé aux médecins de ville une dose maximale de 100 mg, sauf si la prescription initiale était supérieure.

3-9-1- La délivrance

La délivrance ne pourra se faire qu'au vu soit de la prescription initiale sur une ordonnance extraite du carnet à souches du médecin du centre, soit de la prescription initiale du médecin du centre et de la prescription du médecin de ville, également sur carnet à souches pour une durée ne pouvant excéder 7 jours.

Le pharmacien devra vérifier que le nom du médecin libéral, indiqué sur l'ordonnance initiale, correspond bien à celui qui aura établi la prescription en cabinet de ville. Sinon il ne délivre pas le médicament.

Le médecin devra déterminer, en accord avec le patient, le pharmacien qui réalisera la dispensation du traitement. Le pharmacien doit être contacté par le médecin de ville. Le nom du pharmacien qui assurera la dispensation sera inscrit sur l'ordonnance extraite du carnet à souches.

Le pharmacien doit s'enquérir de l'acquisition d'un coffre-fort aux dimensions imposées par la gestion d'un stock hebdomadaire, celui-ci étant évidemment corrélé au nombre de patients acceptés (5 patients étant souvent le quota recommandé). De plus, il doit détenir sous verrou son carnet de stupéfiants, indispensable à son approvisionnement, et, devra conserver pour une durée minimale de 3 ans le volet n°4 de l'ordonnance extraite du carnet à souches.

Il est recommandé en début de traitement de ville une dispensation quotidienne réalisée par le pharmacien d'officine. Le pharmacien devra recevoir son patient dans un espace de confidentialité, garantissant ainsi l'anonymat souvent désiré par le malade lui-même, et un minimum de convivialité nécessaire au soutien psychologique du patient.

Le médecin précisera sur cette ordonnance s'il souhaite une délivrance fractionnée et dans ce cas selon quel rythme. Si les contraintes de cette délivrance fractionnée se révèlent trop lourdes, le pharmacien sera éventuellement amené à proposer le nom d'un confrère. Il en informe le médecin prescripteur.

Si le patient veut changer de pharmacien, il doit retourner auprès de son médecin qui établit une autre ordonnance précisant le nom du nouveau pharmacien, après avoir contacté celui-ci et vérifié qu'il en est bien d'accord. 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 le carnet à souches "pas de pharmacien désigné". (Schéma p. 66 : source : Le Trébuchet, n° 151, juin 1995, p.20).



1

Patient pharmaco-dépendant aux opiacés rebelle à d'autres stratégies et volontaire au traitement de substitution par la MÉTHADONE



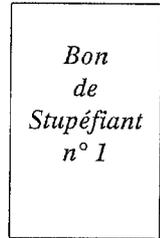
2

CENTRE MÉTHADONE SPÉCIALISÉ



3

MÉDECIN DE CENTRE



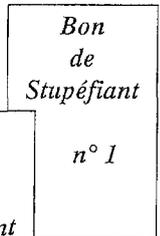
4

MÉDECIN DE VILLE



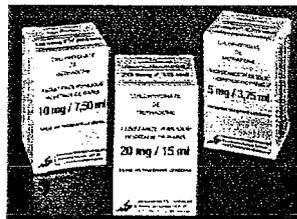
5

PHARMACIE



6
Sirop dosé de MÉTHADONE

Absorption per os



7

Ordonnancier manuel

Coffre fort

Carnet à souches

bon de commande aux fournisseurs (répartiteur/fabricant)

Dossier et prescription à conserver trois ans

3-9-2- Le contrôle

Le médecin de ville estimera les contrôles urinaires nécessaires. Ils seront réalisés au centre spécialisé de soins aux toxicomanes.

3-10- Intérêts de la cure 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 qui n'existait pas auparavant, une réelle prise en charge globale du patient devient possible : sociale pour la réinsertion professionnelle, psychologique avec un travail institutionnel, une psychothérapie et, souvent, une chimiothérapie antidépressive ou neuroleptique.

La méthadone peut aider à supprimer de façon durable le recherche d'opiacés illégaux et l'usage des seringues. Elle procure ainsi du temps au sujet pour ébaucher le deuil de ses habitudes toxicomaniaques (dealers, ami 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. (étude de Ball et Ross en 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'importants travaux ont été réalisés aux Etats Unis qui convergent pour mettre en évidence

la baisse, mais non la disparition, des actes de délinquance. L'action de la méthadone serait également bénéfique pour diminuer la prostitution.

La méthadone bien contrôlée diminue les risques infectieux, de surdosage, et de mortalité des toxicomanes. Elle permet de réduire l'utilisation de la voie veineuse et de ce fait, elle peut limiter la transmission du SIDA (étude comparative entre les villes de Liverpool et de Glasgow).

Metzger et al, en 1993, ont publié une étude comparative de 152 patients traités par la Méthadone® et de 103 héroïnomanes par voie intraveineuse. Le taux de séroprévalence au début de l'étude, en Juillet 1989 était respectivement de 10% et de 16%. Après 18 mois de suivi de séronégatifs, le taux de séroconversion était 6 fois moindre chez les patients sous méthadone que chez les héroïnomanes sans traitement (3,5 contre 22%).

A Genève, en 1978 déjà, plusieurs centaines d'héroïnomanes bénéficiaient de ces traitements. De tous les patients entrés en cure de Méthadone® avant 1982, c'est à dire avant l'épidémie du SIDA, et restés en traitement durant cette période, seuls 5 % sont aujourd'hui séropositifs.

Ces programmes de prise en charge, permettent une réduction de plus de 98% des injections d'héroïne; ce qui explique cette diminution majeure des risques de SIDA. Il est vraisemblable que ce que l'on constate pour l'infection au V.I.H. se produit également pour les hépatites B et C et pour les autres complications infectieuses.

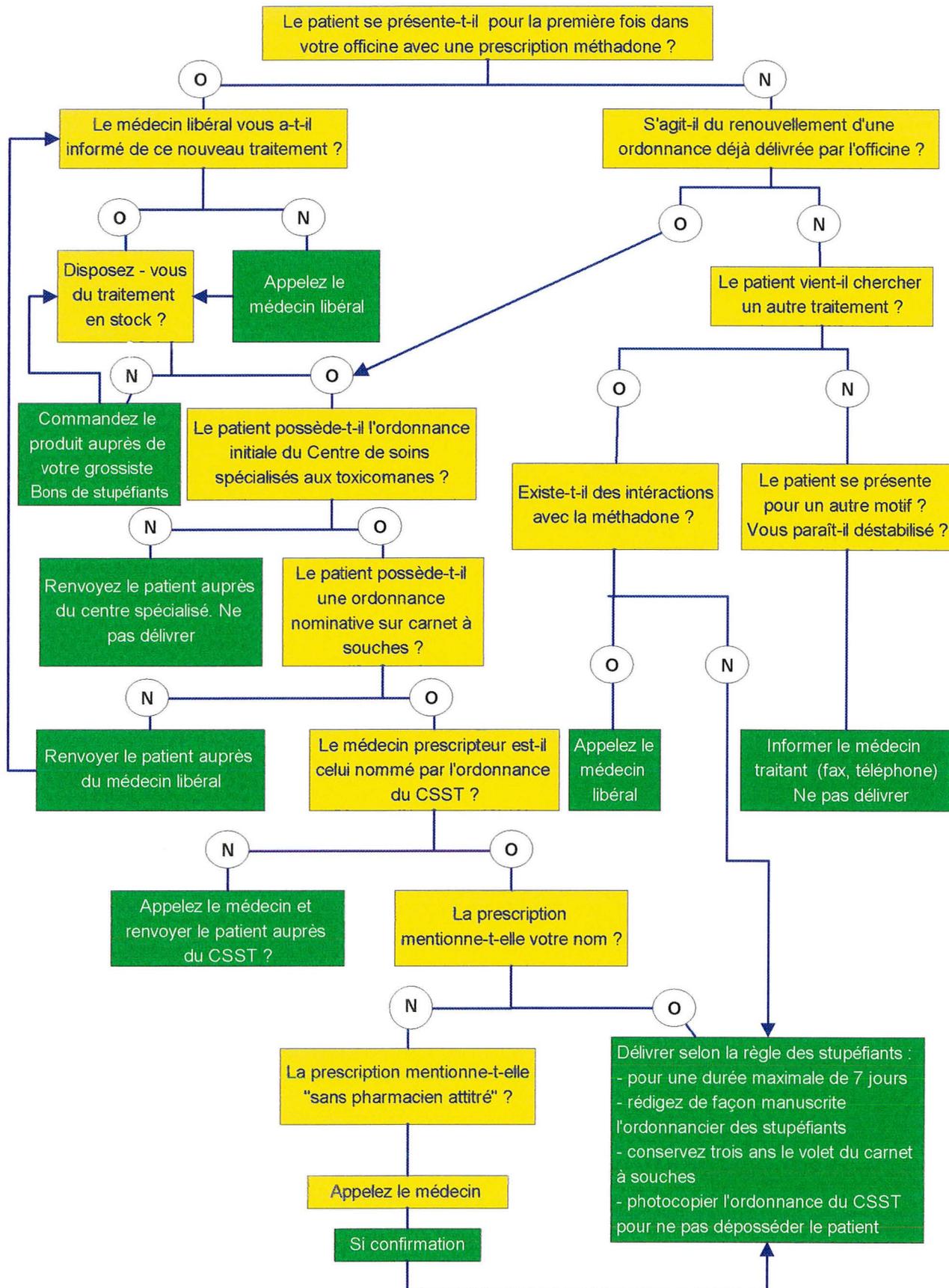
De plus, la méthadone protège très efficacement contre le risque d'overdose, particulièrement à 40mg, en raison de la tolérance induite. La mortalité globale des patients soumis à la méthadone serait 8 fois moins élevée que celle des patients non traités.

3-11- Conclusion

Le traitement au long cours par la Méthadone® permet de réduire la consommation d'héroïne et toutes ses conséquences sur la santé, la délinquance et il permet l'intégration sociale. Cependant, ce résultat dépend de la dose de méthadone prescrite et de la prise en charge psychosociale offerte.

Il est nécessaire de faire des dosages urinaires car ceux-ci permettent une évaluation objective de l'efficacité du traitement. Les doses de méthadone doivent être suffisamment élevées pour être efficaces et les membres du personnel suffisamment nombreux et formés aux prises en charge psychothérapeutiques pour pouvoir adapter la prise en charge psychosociale aux besoins du patient.

DISPENSATION DE LA METHADONE : ARBRE DECISIONNEL



4- Le Subutex® en pratique

(NOITON F., GUIMIER C., SANG B., CALOP J., 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 reconnue dans le monde médical, un arrêté du 2 Octobre 1995 autorisa la délivrance du Temgésic® 0.2mg, à des doses supérieures à celle prévues dans l'A.M.M., pour une durée maximale de 28 jours et au regard d'une ordonnance issue d'un carnet à souches, dans le cadre d'un traitement de substitution aux opiacés.

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

4-1- Propriétés pharmacologiques

La buprénorphine est un dérivé semi-synthétique de la thébaïne qui, au même titre que la morphine et que la codéine, est un alcaloïde naturel de l'opium. Elle appartient à la famille des orvinols dont la molécule de référence est l'oripavine.

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

C'est un agoniste partiel. L'action agoniste sur les récepteurs mu morphiniques est responsable :

- de l'effet analgésique puissant.

L'action agoniste partiel sur les récepteurs mu morphiniques est responsable :

- du blocage des effets de l'héroïne

Elle présente un « effet plafond » : l'augmentation des posologies s'accompagne d'une accentuation des effets jusqu'à l'obtention d'un effet maximum, suivi d'une diminution des effets si la posologie continue à être augmentée. Cet "effet plafond" a pour conséquence une absence de risque de surdosage et donc d'overdose à condition d'être utilisé seul.

La buprénorphine est rapidement inactivée au niveau hépatique (effet de premier passage) d'où l'intérêt d'une voie sublinguale avec une demi-vie variable suivant les individus entre une heure trente et cinq heures. Mais son action reste néanmoins durable (environ trente heures) du fait d'une puissante liaison aux récepteurs. Cette très lente défixation des récepteurs morphiniques engendre une longue durée d'action de la molécule, un faible développement de tolérance, un sevrage minime et retardé à l'arrêt du traitement.

(BEAUVÉRIE et al, 1995)

Les **effets secondaires** sont généralement modérés et cèdent après quelques jours. Par ordre d'importance, on peut noter : constipation, céphalées, insomnie, asthénie, somnolence, nausées, vertiges, hypotension orthostatique, parfois hypersudation, difficultés mictionnelles.

Il existe un certain nombre **d'interactions médicamenteuses** avec le Subutex® :

- Augmentation des effets sédatifs en association avec l'alcool et/ou les tranquillisants ou les sédatifs,
- **Risque de dépression respiratoire en cas d'utilisation intraveineuse ou en cas d'association avec les benzodiazépines,**
- Risque de syndrome de sevrage (manque), si association avec les morphiniques, la méthadone.

Les associations avec les anti-dépresseurs, les anti-histaminiques H1, la clonidine... doivent être prudentes.

Il n'y a pas d'overdose publiée avec le Subutex® seul, mais attention aux associations avec d'autres médicaments ou produits notamment les benzodiazépines et l'alcool.

(VIGNOULLE et al, 1996)

4-2- Objectifs d'un traitement de substitution

Un traitement de substitution comporte plusieurs objectifs :

- Réduire et supprimer la consommation de drogues.
- Améliorer l'humeur, le comportement et l'état de santé du patient.
- Aboutir à un meilleur auto-contrôle par le patient, de son envie d'héroïne et à une autonomie vis à vis du monde de la drogue;
- Réduire les comportements à risque de contamination infectieuse, en particulier vis à vis du V.I.H.
- Permettre un accès au soins et un suivi global, médical, psychiatrique et social, au sein d'un réseau de prise en charge multidisciplinaire.
- Faciliter une réinsertion affective et sociale du patient.
- Envisager, à plus ou moins long terme, un arrêt du traitement et un état d'abstinence sans autre phénomène toxicomaniaque (alcool, psychotropes...)

4-3- Indications du Subutex®

Subutex® est indiqué comme traitement substitutif d'une pharmacodépendance majeure aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

Les patients présentant moins de 10 ans de consommation d'héroïne, avec des intervalles d'abstinence et dont la polytoxicomanie (alcool, psychotropes, cocaïne) est faible, peuvent bénéficier à court et à long terme d'un traitement avec Subutex®.

Pour les patients plus dépendants de la drogue et présentant un besoin opiacé élevé, le traitement avec Subutex® peut être tenté dans un premier temps, pour d'autres la Méthadone® est plus appropriée.

4-4- Posologie et mode d'administration

Subutex® se présente sous forme de comprimés sublinguaux dosés à 0.4mg, 2mg et 8mg de buprénorphine. Il faut laisser fondre les comprimés sous la langue. Les comprimés ne doivent pas être avalés. En effet, l'usage de Subutex® par voie orale est inapproprié compte tenu de la dégradation que subit la buprénorphine dans l'intestin et d'un important effet de premier passage hépatique.

Le schéma thérapeutique se déroule en trois phases :

- *l'induction ou phase d'initiation* du traitement consiste en une titration de la posologie pour obtenir celle qui convient le mieux au patient. Elle consiste, en quelques jours, à une augmentation de la posologie par palier de 2mg jusqu'à disparition des signes de manque, apparition du sentiment d'amélioration du patient et réduction de l'envie de drogue.

Lors de l'induction du traitement, la prise de Subutex® doit intervenir au moins 4 heures après la dernière prise de stupéfiants ou lors de l'apparition des premiers signes de manque.

- *la stabilisation ou phase de substitution* est plus longue et doit être maintenue tant que le patient n'a pas retrouvé un équilibre sur tous les plans. La durée est variable en fonction des patients, de quelques mois à quelques années, la posologie devant être adaptée en fonction des événements intercurrents.

Pendant cette phase essentielle, la prise en charge psychologique et sociale est indispensable pour conduire le sujet vers une indépendance à l'égard de la drogue.

-*la phase de réduction progressive puis d'arrêt du traitement* qui permettra une "détoxification" puis à terme, un "sevrage" du patient de tout opiacé.

La décision de diminuer la posologie se fait d'un commun accord avec le patient et, ne doit pas être menée avec précipitation pour éviter les rechutes. Les étapes peuvent être de plusieurs semaines à plusieurs mois.

Un certain nombre de patients restent pendant longtemps à une posologie très basse de buprénorphine sans avoir rechuté.

4-5- Contre-indications, précautions d'emploi et mise en garde

4-5-1- Contre-indications

- hypersensibilité à la buprénorphine,
- enfants de moins de 15 ans,
- surveillance particulière : dans les insuffisances respiratoires, rénales et hépatiques,
- intoxication alcoolique aiguë et délirium tremens,

- association avec les I.M.A.O.,
- il n'est, pour l'instant, pas noté d'effet tératogène du produit.

4-5-2- Précautions d'emploi

- en cas d'asthme (dépression respiratoire),
- en cas d'insuffisance rénale (élimination rénale retardée et effet prolongé de la molécule),
- en cas d'insuffisance hépatique (modification du métabolisme hépatique).

Des précautions d'usage, comme pour tout nouveau produit, sont à prendre en cas de grossesse.

4-5-3- Mise 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, tranquilisant, sédatifs, hypnotiques),
- risque d'hypotension orthostatique chez les patients ambulatoires,
- risque de pharmacodépendance (moindre que la morphine),
- en cas de cytolyse hépatique, nécessité de surveillance biologique et de réduction, si possible, des doses.

(VAILLE C., 1996)

4-6- De la prescription à la délivrance

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 pharmaco-dépendant aux opiacés.

L'ordonnance sera établie sur un bon extrait du carnet à souches, conformément à l'arrêté du 10 septembre 1992 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. La quantité est inscrite en toutes lettres et le rythme de délivrance est à préciser sur l'ordonnance

Toutefois, il est recommandé au médecin, particulièrement en début de traitement, de prescrire pour une durée plus courte et de demander au pharmacien d'officine une délivrance quotidienne afin de limiter le risque d'utilisation détournée par voie intraveineuse.

4-6-1- 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 contacté par le médecin de ville.

Le nom du pharmacien qui assurera la dispensation sera inscrit sur l'ordonnance extraite du carnet à souches. Le médecin précisera également sur cette ordonnance, s'il souhaite une délivrance fractionnée et dans ce cas selon quel rythme.

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

Le patient doit se présenter au pharmacien muni d'une ordonnance nominative classique accompagnée d'un bon nominatif extrait d'un carnet à souches.

La nécessité de posséder un bon extrait d'un carnet à souches constitue une particularité dans les modalités de dispensation, par rapport aux autres médicaments inscrits à la liste I. Le pharmacien doit conserver le bon extrait du carnet à souches pendant 3 ans. Il conservera le double de l'ordonnance uniquement dans le cas d'un ticket modérateur.

Au cours de cette délivrance, il devra rappeler au patient les mises en garde et les précautions particulières d'emploi du Subutex®, l'informer sur les effets indésirables pouvant survenir. Lors du renouvellement d'un traitement de Subutex®, le patient doit systématiquement se présenter avec un nouveau bon extrait d'un carnet à souches rédigé par le médecin traitant.

La prise en charge financière de ce médicament est assurée par l'assurance maladie au même titre que les autres médicaments.

SPECIALITE A BASE DE BUPRENORPHINE (psychotrope)	CLASSIFICATION		PRESCRIPTION		
	Liste et prise en charge	Texte réglementaire	Durée	Modalités	Texte réglementaire
SUBUTEX 0,4,2 et 8 mg comprimés sublinguaux (boîte de 7)	Liste I 65% Collect.	Arrêté du 26.05.87 J.O. du 24.06.87	28 jours	Bon extrait du carnet à souches (Patients non hospitalisés) Posologie inscrite en toutes lettres Rythme de délivrance à préciser	A.M.M. du 31.07.95 Arrêté du 10.09.92 (J.O. du 20.09.92) Arrêté du 02.10.95 (J.O. du 14.10.95)
SPECIALITE A BASE DE BUPRENORPHINE (psychotrope)	DELIVRANCE			STOCKAGE	APPROVISION- NEMENT
	Durée	Modalités	Texte réglementaire		
SUBUTEX 0,4,2 et 8 mg comprimés sublinguaux (boîte de 7)	Selon le rythme de délivrance défini par le prescripteur (28 jours au maximum, 7 jours recommandés)	Délivrance sur présentation du bon extrait du carnet à souches (à conserver 3 ans) Copie remise au patient	A.M.M. du 31.07.95 Arrêté du 10.09.92	Pas de conditions de stockage particulières Pas de comptabilité spéciale	Commande sans utiliser les volets foliotés du carnet à souches

Source : Monographie du Subutex®, laboratoire SCHERING-PLOUGH

4-6-2- Réseaux

Lorsque un médecin s'engage à suivre un toxicomane dans le cadre d'un traitement de substitution au long cours, il est recommandé de s'entourer de l'avis de confrères exerçant en centre spécialisé de soins aux toxicomanes ou de médecins de ville expérimentés. Ce suivi sera facilité par une pratique en réseaux comprenant les centres spécialisés de soins aux toxicomanes, les médecins généralistes, les pharmaciens d'officine et un centre hospitalier.

Ces pratiques de collaboration sont mises en oeuvre au sein des réseaux ville-hôpital pour la prise en charge des usagers de drogues. Elles permettent d'articuler le suivi médical du patient avec un suivi psycho-social concomitant si nécessaire et de faciliter les relais de prises en charge vers un centre spécialisé de soins aux toxicomanes, un autre confrère ou un service hospitalier.

(AURIACOMBE et al, 1994)

Le réseau est une équipe pluridisciplinaire qui comprend :

- des médecins et des pharmaciens,
- des travailleurs sociaux,
- des psychologues,
- des structures d'accueil,
- des éducateurs,
- des associations,
- des structures administratives.

Le réseau est rattaché à une structure spécialisée référente (hôpital ou consultation spécialisée).

Le réseau fait l'objet d'un enregistrement auprès de la D.D.A.S.S.

Les médecins et les pharmaciens qui acceptent la prise en charge des toxicomanes dans le cadre des réseaux doivent être :

- motivés et volontaires,
- formés à l'approche psychologique des toxicomanes et à la connaissance de leur personnalité, à la pathologie de la toxicomanie, à ses caractéristiques et aux risques infectieux,
- engagés à participer à une action pluridisciplinaire.

L'objectif des réseaux est de constituer des filières de soins efficaces, strictes, qui engagent les différentes parties en présence.

(AURIACOMBE et al., 1994)

5- Evaluation et suivi des traitements de substitution

L'évaluation et le suivi des traitements de substitution est sous la présidence du médecin inspecteur de la santé publique et des comités de suivi départementaux.

Les comités de suivi départementaux ont pour mission de :

- contribuer à l'organisation de la prescription et de la délivrance des médicaments de substitution, en favorisant la création de réseaux entre les centres spécialisés de soins aux toxicomanes, les médecins et les pharmaciens,

- conseiller les professionnels de la santé, et les auditionner si besoin,

- veiller à la bonne utilisation des nouveaux médicaments de substitution, et éclairer les autorités sanitaires en ce qui concerne la gestion de la période transitoire de mise en place des mesures nouvelles.

Les comités départementaux rendront compte à la Commission consultative des traitements de substitution chargée d'établir pour le Ministre de la Santé, un rapport sur la situation nationale.

Afin de faciliter la tâche des équipes d'évaluation, un rapport-type est proposé, mentionnant le recueil d'information sur les modalités de fonctionnement en réseau des partenaires impliqués, le nombre de toxicomanes recevant ces traitements, les difficultés rencontrées dans la délivrance et le suivi thérapeutique et, enfin, les améliorations qui pourraient être apportées au dispositif.

CHAPITRE VI
LE PHARMACIEN ET LES TRAITEMENTS
DE SUBSTITUTION

1- Le pharmacien, acteur de santé publique

Le pharmacien, acteur de santé publique, joue depuis de nombreuses années un rôle très important dans la lutte contre la toxicomanie. Il est l'un des professionnels de santé le plus proche des malades et de sa famille, souvent, le premier contact du toxicomane avec le système sanitaire. Il peut prodiguer des conseils de prévention et faciliter l'accès aux centres spécialisés.

En 1987, devant l'explosion de l'épidémie infectieuse (S.I.D.A., hépatites, tuberculose multi-résistante...) propagée dans le milieu toxicomane par l'échange des seringues, le ministère de la Santé fait appel aux pharmaciens en légalisant la vente libre des seringues en officine. En choisissant l'officine comme vecteur de l'information sanitaire, le ministère souligne la nécessité de l'engagement des 23000 pharmacies du réseau national.

Cette mesure sera renforcée par l'opération sanitaire des "préservatifs à 1 franc".

Cette campagne d'éducation et de sensibilisation au risque infectieux, dont l'exhaustivité dépassera largement le milieu toxicomane, offrira au professionnel de santé l'opportunité d'informer et de communiquer.

En juillet 1994, la région Provence Alpes Côte d'Azur expérimente la commercialisation d'un "kit toxicomane" appelé : Stéribox®. Ce kit, explicite et pratique, est composé de deux seringues, deux préservatifs, d'un tampon stérile, d'un étui vide pour seringues usagées et d'une petite ampoule pour préparation injectable.

Au terme de cette évaluation, l'expérience Stéribox® sera étendue à tout le territoire national au cours du mois de Novembre. Le Stéribox®, qui bénéficie d'une indication précise et de l'assurance de qualité d'un produit pharmaceutique, est reconnu et apprécié par le pharmacien.

En juin 1995, c'est encore au pharmacien d'officine à qui l'on fait appel, avec l'arrivée des produits de substitution : la Méthadone®, médicament à prescription initiale hospitalière; suivi en février 1996 par la mise sur le marché du Subutex®.

L'arrivée à l'officine des traitements de substitution destinés aux toxicomanes, constitue une étape importante dans la reconnaissance officielle du rôle du pharmacien comme "acteur de santé publique".

(LAMBERT C., ROUSSEL P., BRILLOIT C., CALOP J., 1996)

2- Le pharmacien et les traitements de substitution

Au travers de témoignages recueillis dans différentes officines (Annexe I), ainsi qu'à l'aide d'articles parus à ce sujet, nous avons essayé de connaître l'opinion du pharmacien face à ces traitements de substitution.

Quels sont ses craintes, ses interrogations, ses satisfactions, ... envers ces nouvelles thérapeutiques ?

2-1- Les difficultés rencontrées

2-1-1- La peur du toxicomane

Si le traitement de substitution apparaît comme une solution efficace, la prise en charge des toxicomanes par le pharmacien n'est pas toujours un démarche facile.

Cambriolages, agressions, ordonnances falsifiées... tous ces actes souvent perpétrés par les toxicomanes ont rendus les pharmaciens craintifs. Souvent, le toxicomane entre dans l'officine en état de manque; il est agressif et ne demande qu'une chose : sa drogue. Le dialogue avec le pharmacien est de ce fait restreint et un grand nombre d'entre eux entretiennent des rapports conflictuels. (GELBHART P., 1994)

De plus, "comment sensibiliser son personnel à la délivrance d'un produit dont l'image est liée à la toxicomanie et, par voie de conséquence, à l'insécurité ? "

(BUYSE N., THOMAS M., BELANGER J.F., DUFFAUT P., LE FORESTIER S., 1995)

Le pharmacien se plaint d'un manque de formation sur l'approche psychologique des toxicomanes et la connaissance de leur personnalité. Cette crainte vis à vis du toxicomane représente un obstacle face à la délivrance des produits de substitution.

2-1-2- La clientèle

Des pharmaciens pensent que la présence de toxicomanes dans l'officine risque de faire fuir leur clientèle.

"Comment faire coexister au sein d'un même commerce des clientèles n'ayant pas les mêmes standards de consommation, des clients qui viennent se procurer des produits de beauté ou de confort avec des toxicomanes ?"

(BUYSE N., THOMAS M., BELANGER J.F., DUFFAUT P., LE FORESTIER S., 1995)

En délivrant des produits de substitution, ils ont craignent de voir progresser une clientèle de toxicomanes au détriment de leur clientèle habituelle.

2-1-3- Trop de contraintes pour une rémunération "nulle"

Le prix de vente de la Méthadone variant de 5,10 francs à 7,50 francs l'unité, se pose donc le problème de la rentabilité. Pour une journée de traitement (posologie moyenne de 60 mg), la marge calculée est inférieure à 100 francs, et ceci pour une durée de travail estimée au minimum à près d'une heure trente. Il faut ajouter que la réglementation prévue pour la gestion des stocks de produits stupéfiants interdit l'utilisation de l'informatique et donc augmente la charge de travail.

D'autres contraintes existent, par exemple pour Christian Benoît, qui exploite une pharmacie sur le cours Vitton, un des quartiers les plus résidentiels de Lyon. Ayant choisi d'aménager une "banque d'accueil" spécialisée pour ce genre de vente, il doit trouver une solution pour stocker le produit. Un rapide calcul montre en effet que pour loger l'équivalent d'une semaine de traitement pour cinq toxicomanes à raison de quatre flacons par jour, dans un coffre-fort répondant à la réglementation de stockage des stupéfiants, il faudrait un volume disponible, pour la seule Méthadone®, de quinze litres.

2-1-4- Prise en charge

Un autre problème qui peut se heurter à la mise en place de ces traitements de substitution en ville est leur prise en charge financière. En effet, en prenant l'exemple de la Méthadone®, pour les toxicomanes qui n'ont pas de mutuelle et qui ne sont pris à 100% par la sécurité sociale, elle représente un coût de 300 à 400 francs par mois non remboursé. Alors qu'un centre prend en charge totalement ces patients.

2-1-5- Détournement, Trafic, Manque de suivi

Les conditions de prescription et de délivrance du Subutex®, qui recommandent la prise en charge dans le cadre d'un réseau et le recours à un seul médecin et une seule officine sans en faire une obligation, semblent toutefois permettre le développement d'un marché noir sur lequel le comprimé de Subutex® à 8mg se revendrait entre 20 et 100 francs.

D'après des témoignages fournis par de nombreux pharmaciens ayant l'expérience de la délivrance du Subutex® dans leur officine, il semble que le simple renouvellement des consignes de prescription et de délivrance ne soit pas suffisant pour éviter l'essor des nombreuses dérives constatées sur le terrain.

Ainsi, Marie-Pierre Krief-Kernannec, titulaire d'une officine à Chartres et présidente du réseau des usagers des centres de soins des toxicomanes du Val de Loire, regrette certaines prescriptions dont le caractère "administratif" aboutit à la délivrance du Subutex® sans aucun suivi psycho-social.

Et, indique-t-elle, par recoupements, les pharmaciens constatent qu'un certain nombre de toxicomanes multiplient les prescriptions et les font exécuter dans plusieurs officines : elle a personnellement observé que l'un de ses patients avait pu se faire délivrer dans diverses pharmacies le Subutex® prescrit par quatre médecins différents.

Cela est d'autant plus grave, ajoute-t-elle, que le comprimé revendu au marché noir est souvent utilisé en injection, faisant ainsi perdre tout le bénéfice du traitement, et que, des overdoses peuvent survenir lorsque le Subutex® ainsi dilué et injecté et associé à l'alcool et aux benzodiazépines.

(PHILBERT T., THOMAS T., FAGES S., DUFFAUT P., 1996)

2-2- Les satisfactions du pharmacien

2-2-1- Reconnaissance

L'arrivée à l'officine des traitements de substitution destinés aux toxicomanes constitue une étape importante dans la reconnaissance officielle du rôle du pharmacien comme "acteur de santé publique". Jean Parrot, président du Conseil national de l'Ordre des pharmaciens s'en félicite, et incite tous les pharmaciens d'officine à s'impliquer dans cette nouvelle mission.

Selon Yves Garel, titulaire d'une officine à Lyon sur les pentes de la Croix-Rousse, et particulièrement concerné par le problème des toxicomanes, "c'est avec ce genre d'actions que l'on retrouve réellement le vieux métier, celui qui nous remet face à des problèmes de santé publique, relevant directement de la vocation première du pharmacien."

"Depuis longtemps nous voyons les toxicomanes dans nos officines, mais les traitements de substitution nous ont permis de les connaître vraiment" explique S. Robinet, pharmacien d'officine installé à Strasbourg. Ces personnes s'intègrent maintenant à la clientèle habituelle des officines. "Il est important de noter qu'aucun des confrères qui délivrent des médicaments de substitution n'a noté une baisse de fréquentation ou du chiffre d'affaires", souligne Stéphane Robinet. (BARGUES M.L., 1997).

Dans son expérience personnelle, en 10 mois, l'officiel n'a entendu qu'une seule remarque désagréable et il ne compte plus les encouragements.

(BUYSE N., THOMAS M., BELANGER J.F., DUFFAUT P., LE FORESTIER S., 1995)

2-2-2- Plus de substitution illégale

Jusqu'à présent devant un toxicomane en manque, tout nous portait à refuser le produit demandé. Aujourd'hui, nous ne travaillons plus dans l'illégalité, nous disposons de vrais traitements de substitution.

"Nous devons dire oui, à une prise en charge globale du toxicomane dans le cadre de filères de soins rassemblant médecins, pharmaciens et centres spécialisés." (Jean Parrot)

Stéphane Robinet remarque "qu'un vrai médicament et un cadre légal va permettre un changement des rapports entre pharmacien et toxicomane".

Le toxicomane dispose d'un traitement comme les autres maladies et de ce fait il s'intègre dans la clientèle habituelle.

La délivrance en ville des traitements de substitution, a modifié le regard des pharmaciens sur les toxicomanes. Comme le confirme Jean-Claude Tobailem, pharmacien à Paris, "elle a permis de voir qu'un certain nombre de toxicomanes veulent en effet se soigner et s'en sortir, et qu'ils sont encore des patients comme les autres".

Le toxicomane devient rapidement un patient comme un autre, et sa prise en charge s'inscrit parfaitement dans le fonctionnement de la médecine de ville, dès lors que la prescription et le suivi des patients est rigoureux et que nous savons collaborer.

2-2-3- Réseau, Suivi

La prise en charge des toxicomanes doit être globale. Elle nécessite, à la fois, un abord médical, social et psychologique. La création de réseaux va permettre à chaque professionnel de s'appuyer sur la compétence de ses partenaires pour le suivi de ces patients souvent "difficile".

Comme l'expliquait Jean Parrot, "Le pharmacien est l'un des professionnels de santé le plus proche de ces personnes en situation précaire".

Le pharmacien va être amené à revoir le toxicomane beaucoup plus souvent que le médecin (toutes les semaines ou même parfois tous les jours lors d'une délivrance quotidienne). D'après leurs questions ou leur comportement, il peut juger de leurs problèmes ou difficultés. Si un climat de confiance s'est établi, il pourra les aider et répondre à leur attente. Le travail de soutien de l'officinal est très important. Cette confiance peut d'ailleurs être une première démarche vers une resocialisation du toxicomane. Ainsi, "les conseils, la rigueur et le soutien du pharmacien optimisent la prise en charge du toxicomane" (S.Robinet).

Au cours de la délivrance, le pharmacien devra toujours affirmer son professionnalisme, sa détermination et son implication. En ne tolérant aucune dérogation aux conditions de délivrance imposées, il devra, le cas échéant, suspecter une ordonnance photocopiée et falsifiée. Toutes attitudes insolites et présomptions de déviations devront l'alerter et seront transmises au médecin responsable.

(LAMBERT C., ROUSSEL P., BRILLOIT C., CALOP J., 1996)

Médecins et pharmaciens doivent travailler main dans la main, les deux conseils nationaux de l'Ordre, ont logiquement contresigné, le 28 septembre 1994, un protocole commun. (Annexe II).

Stéphane Robinet constate que depuis dix mois il ne fait plus le même métier. "Être dans un réseau rend actif dans le système de santé. C'est la première fois que des médecins

que je ne connaissais pas auparavant me parlent comme à un professionnel de santé à part entière".

Ce travail en équipe a donc également permis d'améliorer les rapports entre médecins et pharmaciens.

(BUYSE N., THOMAS M., BELANGER J.F., DUFFAUT P., LE FORESTIER S., 1995)

Ces réseaux ont un rôle très important dans la lutte contre le trafic et le détournement des produits de substitution.

Comme le souligne Gilles Picard, chef du projet "buprénorphine haut dosage" de Schering-Plough, "il serait dommage que les pratiques de certains professionnels, qui ne respectent pas les consignes de prescription et délivrance, favorisent ainsi ces activités"; et on ne peut, a-t-il conclu, que "renouveler les consignes de bon usage et de délivrance sous le contrôle du pharmacien dans le cadre d'un réseau"

Pour optimiser dans l'avenir la prise en charge des patients traités par substitution, il faut se rappeler certains principes :

- une posologie adaptée à chaque patient pour éviter le sous-dosage et donc le phénomène de manque,

- l'importance du dialogue médecin-pharmacien pendant toute la durée du traitement et notamment lors de son initiation,

- une délivrance contrôlée par le pharmacien, quotidienne les premières semaines,

- une prise en charge médico-psychosociale dans le cadre d'un réseau de soins, avec une implication forte des psychiatres, psychologues et travailleurs sociaux.

(NOITON F., GUIMIER C., SANG B., CALOP J., 1997)

3- Conclusion

Les traitements de substitution sont positifs à plus d'un titre :

Ils le sont **pour le patient lui-même**. Nous constatons une amélioration au quotidien de sa santé et de son comportement.

Positive également la **collaboration médecin prescripteur-pharmacien**. Le pharmacien joue un rôle important dans la compliance au traitement et il est un de ceux qui soutiennent le malade. Dans le réseau de prise en charge, il informe, il est pédagogue: " au quotidien, il existe des situations dont il faut discuter, non pas pour soulever des problèmes, mais tout simplement pour les résoudre." L'officinal participe aussi à l'évaluation de ces traitements.

Enfin, le dernier bénéfice est pour le **pharmacien d'officine** lui-même, car il participe activement à une filière de soins.

(BARGUES M.L., 1997)

THESE SOUTENUE PAR : Mademoiselle TARDY Sandra

**LES PRODUITS DE SUBSTITUTION A L'HEROINE EN
MEDECINE DE VILLE ET EN OFFICINE**

Film vidéo de formation des pharmaciens et des médecins et revue de la littérature

CONCLUSIONS

La toxicomanie, considérée de nos jours comme une maladie "à part entière", dispose de vrais traitements et de médicaments avec comme indication thérapeutique :

"le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale, et psychologique".

Ces nouvelles thérapeutiques ont pour but de permettre une resocialisation du toxicomane. Elle lui apporte un équilibre, une stabilité, qui pourront l'aider à se réinsérer.

Toutefois pour une efficacité optimale, la prise en charge de ces traitements doit se réaliser au sein d'un réseau. Médecins, pharmaciens, travailleurs sociaux, psychologues, structures d'accueil, éducateurs, associations et structures administratives constituent une équipe pluridisciplinaire et doivent travailler ensemble pour entourer et aider le toxicomane tout au long de son traitement.

Les médecins et les pharmaciens qui acceptent la prise en charge des toxicomanes doivent être motivés, volontaires, formés à l'approche psychologique des toxicomanes, à la connaissance de leur personnalité et à la pathologie de la toxicomanie.

Les traitements de substitution ont donné au pharmacien une nouvelle image du toxicomane. Ils ont permis de voir qu'un certain nombre d'entre eux veulent en effet se soigner et s'en sortir, et qu'ils sont des patients comme les autres.

Le travail en réseau permet aux pharmaciens de se repositionner en tant qu'acteurs de santé et de nouer avec les médecins et les toxicomanes des relations plus poussées qui font intervenir son professionnalisme médicopharmaceutique.

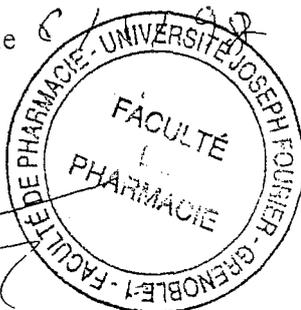
Toutefois, il convient de garder à l'esprit que l'objectif ultime de ces traitements reste l'abstinence, y compris à la Méthadone® et au Subutex®.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

GRENOBLE, le 6/11/98

LE DOYEN

A. FAVIER



LE PRESIDENT DE THESE

PROFESSEUR : J. CALOP

BIBLIOGRAPHIE

AKKA D.

L'ectasy ou "la dernière danse"
Le généraliste, sept 1995 : n°1630 : 18-19

ANONYME

L'éventail des stupéfiants
Dossier drogue C.E.S.S.P.F., septembre 1994

ANTOINE D., BOURDILLON F., PILLONEL J.

Les toxicomanes et l'infection du VIH
Solidarité Santé, juillet-septembre 1994 : n°3 : 39-44

AURIACOMBE M., TIGNOL J.

Sevrage et prise en charge des toxicomanies aux opiacés
La Revue de Praticien, 1995 : 45 : 1383-87

AURIACOMBE M. et al.

Traitement de substitution par Méthadone et Buprénorphine pour la toxicomanie à l'héroïne
In: Toxicomanie Hépatite SIDA : J.M Guffens, 1994 : 173-98

BARGUES M.L.

Subutex : Le médecin, le pharmacien et le toxicomane
Le pharmacien de France, janvier 1997 : 34-35

BEAUVÉRIE P. et al.

La Buprénorphine dans le traitement de substitution de la pharmacodépendance majeure aux opiacés -
Bulletin Ordre 351, juin 1996 : 247-50

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

BEAUVÉRIE P. et al.

Produits de substitution : Pharmacologie et pharmacocinétique comparée
Le Pharmacien Hopital, février 1995 : n°46

BEAUVÉRIE P. et al.

Evaluation thérapeutique, Opiacés dans la prise en charge des toxicomanes
Dossier C.N.I.M.H., 1995 : 7-51

BERGERET J., LEBLANC J.

Précis des toxicomanies
Masson 2ème ed, Mars 1988 : 258 p

BOISSONNAS A. et al

Infections virales et comportements à risque des toxicomanes
Le Médecin Généraliste, novembre 1995 : n°1642 : 11

BOURGEOIS M., DELILE J.M., RAGIER P., PEYRE F.

Les "communautés thérapeutiques" pour toxicomanes.
Annales médico psychologique, 1987 : 145-48

BRUET - FERREOL C.

Programmes de substitution : un consensus se dégage enfin
Panorama du médecin, juin 1994: n°4046 : 12

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

La méthadone en officine
Moniteur des pharmacies, 9/12/95 : n°2147 : 18-26

CHAVAGNAT J.J.

Les toxicomanes
Impact Médecin, les dossiers du praticien : n°236,
Drogue : guide pratique, 1994 : 37-40

CLEMENT R.

La post-cure : un dispositif particulier d'humanisation
Colloque de Lisbonne avril 1992 : Intervention n°41, novembre 1993 : 40-45

DEGLON J.J.

En quoi les pratiques de substitution favorisent-elle l'insertion des toxicomanes ?
Annales de Médecine Interne, 1994 : 145 (suppl 3) : 100-101

DUGRAIN J., NOMINE P.

Le crack, une nouvelle forme de consommation de cocaïne
Dépendance, 1989

FACY F.

Epidémiologie des toxicomanes confrontée aux expériences de terrain
Annales de Médecine Interne, 1994 : 145 (suppl 3) : 7-8

FALLET C.

Les drogues toxiques
Le Moniteur des pharmacies, 12/10/96 : n° 2184 : 48-58

FOLLEA L.

Une carte d'identification des toxicomanes suivant un traitement de substitution est à l'étude
Le Monde, 16 septembre 1994 : 16

GARNIER R.

Quels sont les effets recherchés et les effets secondaires de la drogue « ecstasy »
Le concours médical, 16/09/95 : vol 117 : 29 : 2211-12

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

GAVEND M., ROUX J.M

Pharmacodépendance engendrée par les substances psychotropes
in Pharmacologie Clinique
Giroud J.P., Mathé G., Meynielin G, 1988 : 2ème ed : 142-58

GELBHART P.

Place des professionnels de la pharmacie dans les réseaux de prise en charge des toxicomanes
Annales de Médecine Interne, 1994 :145 (suppl 3) : 67-68

GERVAISOT J.P.

Prendre en charge un toxicomane, la prescription de Subutex
La gazette médicale, 27 mars 1997 : n°7 : Tome 104 : 6-11

GUELER J.F.

Face à un toxicomane savoir aller au-delà du refus
Le Pharmacien de France, 1993 : 17

HERVE F.

Du regard à l'écoute, Evolution d'une clinique, Colloque de Chantilly 24 et 25 Mars 1994
Intervention n°44, mars 1994 : 23-27

HENRION R.

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

JUSTIN S.

Prise en charge des toxicomanes, Les programmes de substitution
Actualité et dossier en santé publique, sept 1993 : n°4 : 8

KREEK M.J.

Biological correlates of methadone maintenance pharmacotherapy .
Annales de Médecine Interne, 1994 : 145 (suppl 3) : 9-14

LAGIER G.

Médicaments de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés.
La lettre du pharmacologue, octobre 1996 : vol 10 : n°8 : 155-57

LAMBERT C., ROUSSEL P., BRILLOIT C., CALOP J.

La méthadone en pratique
Bulletin Ordre 350, mars 1996 : 99-105

LAQUEILLE X.

La méthadone: une alternative thérapeutique parmi d'autres pratiques en France
In : Toxicomanie Hépatite SIDA : J.M Guffens, 1994 : 335-43

LIMOGE A.

Le sevrage des toxicomanes par électrostimulation cérébrale cutanée
R.I.P.C, 1995 : 452-453 : 42-53

LLORCA P.M., SCOTTO J.C.

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

LOO H., DUGARIN J., BOUSSIIEU P.R.

Traitement de substitution par la méthadone
La Revue du Praticien, juin 1995 : Tome 45 : n°11: 1378-82

MACOUIN J.P.

Faut-il avoir peur de la méthadone ?
Le Trébuchet, juin 1995: n°151 : 16-22

MAGISTRETTI .P.J

Opianagésiques et peptides endogènes
in Pharmacologie, Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques
M.Schorderet et collaborateurs, 1992 : 2ème ed : chap 23 : 322-36

MARRA D., BERLIN I.

Traitement de substitution par la méthadone : analyse des facteurs pharmacologiques impliqués
La lettre du pharmacologue, 1996 : vol 10 : n°8 : 158-62

MERCUEL A.

Toxicomanies et Urgences
Le médecin généraliste, octobre 1994: n°1551 : 14-16

MOREAUX C.

Nouveaux défis à l'officine
Pharmaceutiques, mars 1996 : n°35 :34-37

NOEL A.

Un tiers des officines dispense le Subutex
Le quotidien du pharmacien, 1997 : 1 et 12



NOITON F., GUIMIER C., SANG B., CALOP J.

Le Subutex en pratique
Bulletin Ordre 355, juillet 1997 : 223-30

O.F.D.T

Drogue et toxicomanie
Indicateurs et tendances, 1996

OLIEVENSTEIN C.

Choix thérapeutiques en toxicomanie
La Revue du Praticien, 1995: 45: 1375-1377

PARINO M.W

Traitement à la méthadone
Stade méthadone treatment guidelines : MPA, Août 1994

PATRICIO L.D, NUNO M.

Place du L.A.A.M, de la méthadone et de la naltrexone dans la prise en charge des toxicomanes aux opiacés, L'expérience du Portugal
Annales de Médecine Interne, 1994 : 145 (suppl 3) : 20-30

PESCE A., CASSUTO J.P., QUARANTA J.F.

Abrégés Pathologie somatique du toxicomane
Ed Masson, Novembre 1988

PHILBERT T., THOMAS M., FAGES S., DUFFAUT P.

Un trafic de Subutex est-il en train de naître?
Moniteur des pharmacies : n°2172, 15/6/96 : 10-11

REISINGER M.

Intérêt comparé de la buprénorphine et de la méthadone
Annales de Médecine Interne, 1994 : 145 (suppl 3) : 23-25

REYNAUD M.

Les Toxicomanies : alcool, tabac, médicaments, drogues
Ed. Maloine, Juin 1984 : 509p.

RICHARD D.

Les drogues
Flammarion, 1995

RICHARD D.

Le corps malade du toxicomane
Le Quotidien du Pharmacien : n° 1372, avril 1994 : 5-6

RICHARD D.

Les différentes drogues

Impact Médecin Hebdo : Les Dossiers du praticien : n° 236, 13 Mai 1994 : 8-26

RICHARD D.

Toxicomanies: Le manque

Le Quotidien du Pharmacien : n°1398, juillet 1994 : 4

RIMAILHO A.

Un nouveau traitement de soutien comportant l'utilisation de naltrexone

La Revue de Praticien, 21 mai 1987 : 37 : 29 : 1751-54

ROUSSEAU J.P., DERELY

Toxicomanie aux opiacés - Technique de sevrage et thérapeutique de substitution

Alcoolisme et Toxicomanie , Etudes cliniques, 1989 : 121-127

ROY P.

La commission HENRION prête à redéfinir la politique de lutte "drogue - toxicomanie"

Le quotidien du médecin n° 5369, 11 mars 1994 : 8

SCHERING - PLOUGH

Subutex- Monographie

VAILLE C.

A propos de la buprénorphine

Bulletin Ordre 350, mars 1996 : 107-110

VIGNOULLE J.L et Coll

Toxicomanies, Prescriptions médicamenteuses et prises en charge

Guide pratique en médecine ambulatoire, Janvier 1996

WEBB E., ASHTON C.H., KELLY P., KAMALI F.

Alcohol and drug use in UK university students

The lancet, Octobre 1996 : vol 948 : 922-25

ANNEXES

ANNEXE I

Témoignages recueillis dans 30 officines de la région Rhône Alpes afin de connaître l'opinion des pharmaciens sur les produits de substitution à l'héroïne, dans le but d'aider à la réalisation du film.

1) Caractéristiques des pharmacies interrogées

Pharmacie	Rurale	De quartier	Centre commercial	Centre ville	Total
Réponses	7	17	1	5	30
%	23,33%	56,67%	3,33%	16,67%	100,00%

2) Personnes interrogées

Pharmacien	Titulaire	Assistant	Total
Réponses	25	5	30
%	83,33%	16,67%	100,00%

3) Connaissez-vous les produits de substitution à l'héroïne ?

Réponses : **OUI : 28** **NON : 2**

Si oui lesquels ? (réponses les plus souvent citées)

Produits de substitution	Subutex®	Méthadone®	Dicodin L.P.®	Temgesic®
Réponses	25	20	1	1

4) Par qui avez-vous été informés ?

	Presse professionnelle	Ordre des pharmaciens	Délégués médicaux	D.D.A.S.S.	U.T.I.P.	Total
Réponses	12	7	5	4	2	30
%	40,00%	23,33%	16,67%	13,33%	6,67%	100,00%

5) Connaissez-vous :

- leur mécanisme d'action ?

Réponses : **OUI : 14** **NON : 16**

- leur mode d'obtention (c'est à dire la manière de se les procurer) ?

Réponses : **OUI : 20** **NON : 10**

- leur législation ?

Réponses : **OUI : 20** **NON : 10**

6) Quels types de renseignements aimeriez-vous avoir ?

Les réponses les plus souvent citées, sont, par ordre décroissant :

- des renseignements sur : - l'efficacité de ces traitements;
- l'accueil du toxicomane;

- des informations rapides et générales sur : la pharmacologie, les mécanismes d'action, la posologie, les effets secondaires, la législation, les indications de prescription, la prise en charge sociale.

7) Avez-vous déjà entendu parler des réseaux ?

Réponses : **OUI : 18** **NON : 12**

Si oui, est-ce que vous y participez ?

Réponses : **OUI : 8** **NON : 10**

Si oui, que représentent-ils pour vous ?

Réponses : Ils sont indispensables, ils permettent un meilleur contact entre professionnels, un échange d'expérience, plus de confiance dans la prescription. Le toxicomane est mieux encadré, plus suivi.

Si non, pourquoi ?

Réponses : Ces pharmaciens ne se sentent pas concernés; n'ont pas assez de temps à leur consacrer; ne sont pas assez renseignés et manquent de motivation.

8) Etes-vous favorables à la substitution ?

Réponses : **OUI : 22** **NON : 3** **SANS OPINION : 5**

Les réponses négatives :

- Il n'y a pas de suivi en pharmacie, de formation psychologique;

- Trop de mauvaises expériences dans le passé, ne veulent plus s'investir;
- Cela fait fuir les autres clients.

Les sans opinion :

- Ils ne connaissent pas l'efficacité de ces produits, ne se sentent pas concernés.

Les réponses positives :

- La substitution permet une resocialisation du toxicomane;
- Le pharmacien ne suit plus le toxicomane dans l'illégalité;
- C'est un travail difficile à gérer et qui prend du temps;
- Les réseaux ont permis d'établir des relations plus fortes entre médecin et pharmacien.

ANNEXE II

PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES TOXICOMANES

— Réseaux Ville - Hôpital —

La toxicomanie est un problème de société dont la prise en charge relève de la santé publique. Médecins et pharmaciens doivent y prendre part dans le cadre de modalités précises.

Compte tenu de l'impulsion donnée par le ministère de la Santé pour le développement des expériences de substitution, nous avons formalisé le rôle des médecins et des pharmaciens dans le cadre des réseaux. Notre réflexion s'est appuyée sur des préalables qui nous semblent fondamentaux avant la mise en place de cette prise en charge.

I - L'organisation en réseau ne peut être efficace que si nous disposons de médicaments possédant une **A.M.M.** précisant l'indication thérapeutique spécifique et dont la **forme galénique** est adaptée à l'utilisation du produit par les toxicomanes. Le travail effectué dans ces réseaux ne peut s'appuyer que sur les médicaments de substitution possédant l'A.M.M. correspondante.

II - L'implication des médecins et des pharmaciens n'est efficace qu'intégrée dans une **approche globale et personnalisée** avec le toxicomane dans le but de réduction des risques et d'abandon de la toxicomanie.

III - Cette prise en charge pour les traitements de substitution des toxicomanes doit se réaliser **utilement** dans des réseaux ville - hôpital.

Les médecins et les pharmaciens qui acceptent la prise en charge des toxicomanes dans le cadre des réseaux doivent être :

- **motivés et volontaires** : une indispensable motivation conditionne la survie du réseau et rend acceptables les difficultés inhérentes au travail avec les toxicomanes.
Cet investissement s'effectue tant au niveau personnel que dans l'intégration du toxicomane dans le fonctionnement soit du cabinet médical, soit de l'officine.
- **formés** sur l'approche psychologique des toxicomanes et la connaissance de leur personnalité, sur la pathologie de la toxicomanie, ses caractéristiques et les risques infectieux inhérents.
- **engagés** à participer à une action pluridisciplinaire.

L'objectif des réseaux est de constituer des **filiales de soins** efficaces, strictes, qui engagent les différentes parties en présence.

LES CARACTÉRISTIQUES DU RÉSEAU

1/L'adhésion au réseau est ouverte à l'ensemble des professionnels qui en font la demande.

2/Le réseau est une équipe pluridisciplinaire qui comprend :

- des médecins et des pharmaciens ;
- des travailleurs sociaux ;
- des psychologues ;

- des structures d'accueil ;
- des éducateurs ;
- des systèmes d'associations ;
- des structures administratives (DDASS).

3/Le réseau est attaché à une **structure spécialisée référente** (hôpital ou consultation spécialisée).

4/Le réseau fait l'objet d'un enregistrement auprès des DDASS. Les Ordres des médecins et des pharmaciens en sont tenus informés.

5/Pour assurer un suivi efficace par les différents membres du réseau, est créé un « **carnet de liaison** ».

Ce carnet de liaison est un document personnel remis au patient qui permet de recueillir l'intervention des différents acteurs du réseau. Ce document purement informatif n'ouvre pas de droits particuliers, mais assure la protection du toxicomane en cas de difficultés.

L'ENGAGEMENT AU SEIN DU RÉSEAU

1/Le nombre maximal de toxicomanes pris en charge par les médecins et les pharmaciens est de 5 à 10.

2/Au sein du réseau sont organisés l'instruction, le suivi, l'évaluation de ces prises en charge. Cette évaluation doit être réalisée en collaboration avec la DDASS dans un but épidémiologique et de santé publique. Au terme de l'évaluation, des modifications peuvent intervenir au niveau de la prise en charge, de la prescription, de la délivrance et de la durée du traitement.

3/Les malades, au cours des consultations, souscrivent un contrat d'engagement. Ils désignent, parmi les membres du réseau, le médecin et le pharmacien de leur choix.

4/Les noms du médecin et du pharmacien choisis par le toxicomane sont mentionnés sur le carnet à souches afin d'éviter tout nomadisme de la part de celui-ci.

CONCLUSION

Ce protocole peut paraître contraignant. Cependant, les dispositions qui y sont envisagées répondent à la nécessité d'apporter des solutions concrètes à ce problème de société.

Les Ordres se devaient de faire des propositions permettant de guider au mieux leurs confrères dans cette action de santé publique, dans le respect du malade et de son anonymat.

Pr Bernard Glorion,
président du Conseil national
de l'Ordre des médecins

Jean Parrot,
président du Conseil national
de l'Ordre des pharmaciens

ANNEXE III

LOIS ET TEXTES REGLEMENTAIRES

Lois

Code de la Santé Publique

- Article L335 - 14 à L355-21 portant sur la participation à la lutte contre la toxicomanie
- Livre V - Pharmacie portant sur les moyens mis en oeuvre pour empêcher le détournement de l'emploi médicalisé des substances stupéfiantes.

Loi N°70 - 1320 du 31 Décembre 1970

Circulaire relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et la répression du trafic et de l'usage illicite des substances vénéneuses.

Textes de référence

Circulaire D.G.S/S.P.3/95 n°29 du 31 Mars 1995

Circulaire relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants des opiacés et ses annexes.

- Mises en place de Comités de Suivi Départemental des Traitements de Substitution bénéficiant de l'appui technique des centres d'Etude et d'Information sur les Pharmacodépendances (pharmaciens impliqués : inspecteur régional ou son représentant, représentant du conseil régional de l'ordre des pharmaciens, représentant des pharmaciens d'officine dispensateurs de médicaments de substitution)

- Définition des instruments de formation et de sensibilisation

- Annexe 1 : Cadre d'utilisation de la méthadone du 30 Mars 1995

Sur proposition de la Commission Consultative des Traitements de Substitution en association avec la Commission des Stupéfiants : la méthadone est placée sous la responsabilité conjointe du médecin responsable du centre et du pharmacien de l'Hôpital de

rattachement. L'inspection régionale de la Pharmacie veillera au respect de ces dispositions (sécurité de détention, livraison hebdomadaire, et établissement tous les 6 mois d'un état indiquant la quantité de méthadone administré au centre). Chaque centre bénéficie d'une dotation en avance de prescription renouvelée sur bon extrait du carnet à souche au vu des relevés nominatifs établis pour chaque patient. Le Pharmacien peut exiger la remise des conditionnements primaires correspondant aux quantités consommées.

- *Annexe 2 : Projet de cadre d'utilisation de la buprénorphine haut dosage (B.H.D.)
au 30 Mars 1995*

- *Annexe 3 : Règlement intérieur de la commission consultative des traitements de substitution.*

- *Annexe 4 : Formation des professionnels concernés.*

Elles sont destinées aux professionnels amenés à prendre en charge des sujets toxicomanes (pharmaciens impliqués : hospitaliers, officinaux, biologistes et leur personnel). Elles ont pour objectifs de former à la prise en charge et de renforcer la collaboration des professionnels

Cette circulaire D.G.S./S.P3/95 se réfère aux textes suivants :

- Décret N°92 - 590 relatif aux centres spécialisés de soins aux toxicomanes.

- Décret N°94 - 1030 du 2 Décembre 94 relatif aux conditions de prescription et de délivrance des médicaments à usage humain et modifiant le code de la Santé Publique (deuxième partie : décrets en Conseil d'Etat)

- Arrêté du 7 Mars 94 relatif à la création et à la composition de la commission consultative des traitements de substitution de la toxicomanie.

- Circulaire DGS/SP3/95 n°3 du 11 Janvier 1995

Les centres spécialisés établissent une convention avec un Hôpital pour la rétrocession de la méthadone et la réalisation des analyses urinaires. Les frais liés à l'achat de la méthadone et au coûts des analyses urinaires seront remboursés à l'hôpital sur le chapitre 47 - 15 article 10 sur la base des factures.

- Note d'information DGS du 15 Février 1995

Il n'est pas envisagé d'utiliser le sulfate de morphine et le dextromoramide comme produits de substitution (hors des indications validées). Les années 95-96 constituent une phase transitoire de gestion difficile nécessitant un examen au cas par cas. Le pharmacien doit toujours prendre contact avec le prescripteur et signaler toute difficulté éventuelle à l'Inspection en Pharmacie.

- Circulaire DGS/DH n°15 du 7 Mars 1995.

Implication des services hospitaliers dans la prise en charge des toxicomanes (3 à 5 lits de sevrage par C.H.R.). Les frais afférents sont remboursés par l'Etat sur les crédits du chapitre 47 - 15 - 10.

Développement des Réseaux Ville-Hôpital : les intervenants sont les médecins généralistes, les équipes hospitalières, les centres spécialisés de soins aux toxicomanes et les autres professionnels concernés; ils doivent favoriser la formation et la circulation de l'information et des connaissances relatives à la toxicomanie; ils s'appuient sur un site hospitalier dont plusieurs services doivent être impliqués; ils sont financés par la D.H. mission S.I.D.A. et par la D.G.S. sur le chapitre 47 - 15 - 40.

Autres textes

Circulaire DGS/2D du 23 Mars 1992

- Les activités documentaires sont diffusées par le réseau Toxibase.
- Mise en place d'un Téléphone National : Drogue Info Service.
- Recherche : la recherche épidémiologique peut être financée par l'association Descartes du Ministère de l'Education des Sciences et de la Recherche, les recherches ayant

pour objectif d'aider à la décision dans le domaine de la prise en charge peuvent être financées par la D.G.S.

Décret n°95 - 255 du 7 Mars 1995 :

"Les seringues et les aiguilles destinées aux injections parentérales peuvent être délivrées dans les officines de pharmacie, les pharmacies à usage intérieure des établissements de santé et les établissements qui se consacrent exclusivement au commerce du matériel médico-chirurgical et dentaire ou qui disposent d'un département spécialisé à cet effet, ainsi qu'à titre gratuit par toute association à but non lucratif ou personne physique menant une action de prévention du S.I.D.A. ou de réduction des risques chez les usagers de drogues dans des conditions définies par un arrêté du ministre chargé de la santé." Les articles 3,4,5 et 6 du décret du 13 Mars 1972 modifié sont abrogés.

Il est recommandé aux associations de garantir la sécurité des conditions de stockage des seringues et aiguilles. Après avis du Directeur de l'Hôpital, les Pharmacies Hospitalières peuvent y subvenir.

Les Produits de substitution à l'héroïne en médecine de ville et en officine

Film de formation des pharmaciens et des médecins

RESUME

Après quelques généralités sur les différentes drogues utilisées ainsi que les différentes thérapeutiques proposées, nous avons abordé les nouveaux traitements de substitution à l'héroïne.

Nous avons essayé de situer la place du pharmacien face aux traitements de substitution à l'héroïne (Subutex ®, Méthadone ®).

Et c'est à l'aide d'un film vidéo basé sur des témoignages de toxicomanes, de médecins et de pharmaciens que nous avons voulu présenter les traitements de substitution aux professionnels de santé.

MOTS-CLES

Méthadone ®

Subutex ®

Pharmacien

Drogues

Traitement de la toxicomanie

Héroïne

Substitution

ADRESSE DE L'AUTEUR

[Données à caractère personnel]

