

Opiacés dans la prise en charge des toxicomanes

Avec la participation de P. Beauverie*, J. Bouchez**, N. Poisson*, C. Jacquot*
et du Comité de Rédaction

* Service Pharmacie CH Paul Guiraud, 54 avenue de la République, 94806 Villejuif Cedex

** Centre Spécialisé de Soins pour Toxicomanes - Clinique Liberté, 10 rue de la Liberté, 92220 Bagneux

Remerciements : Xavier Laqueille (Paris)

Résumé. Le traitement à grande échelle de la toxicomanie est un enjeu de santé publique face à la pandémie de SIDA et d'hépatites virales. Il inclut les traitements de substitution par différentes substances opiacées agonistes {buprénorphine, lévo-alpha-acétyl-méthadol (L.A.A.M.), méthadone} ou antagonistes (naltrexone). L'héroïne est l'opiacé le plus utilisé dans le monde par les toxicomanes. La tolérance aux opiacés est caractérisée par une diminution de la durée et de l'intensité des propriétés analgésiques, euphorisantes, sédatives, par une forte élévation de la dose létale et par une potentialisation des effets psychomoteurs. Elle peut induire la répétition des prises et surtout l'augmentation de la quantité administrée. La dépendance physique se traduit par un syndrome de manque avec effets rebonds. Les mécanismes neurobiologiques impliqués dans la dépendance physique ne sont pas clairement connus.

La pharmacologie des opiacés repose sur la découverte des peptides opioïdes endogènes (P.O.E.) et de leurs récepteurs membranaires : μ , κ , δ , et d'un site de fixation non spécifique σ . La buprénorphine est agoniste partiel du récepteur μ . Elle n'antagonise pas les agonistes purs. Le L.A.A.M. et la méthadone sont des agonistes sélectifs du récepteur μ ; ils n'antagonisent pas les autres opiacés mais en empêchent partiellement la fixation. La naltrexone est un antagoniste compétitif des opiacés.

Une méta-analyse des résultats des traitements de substitution parus dans la littérature est rendue difficile par la diversité des critères de bonne évolution sous traitement, malgré la mise au point de nouveaux outils d'évaluation standardisés. Les premières études d'efficacité de la buprénorphine en tant que médicament de substitution ont permis de montrer qu'elle possède une efficacité comparable à celle de la méthadone sur l'abstinence à l'héroïne et sur la rétention au traitement (malade demeurant dans le cadre du traitement de substitution), de déterminer des posologies minimales et de s'assurer de sa tolérance clinique. Les données cliniques sur le L.A.A.M. sont encore fragmentaires et le risque toxicologique encore mal évalué chez l'homme. La méthadone reste la molécule de référence dans les études contrôlées internationales utilisant des substances agonistes ; ces études sont encore peu nombreuses et peu documentées.

Les agonistes opiacés sont employés dans le traitement substitutif de la dépendance aux opiacés. La buprénorphine a obtenu l'AMM pour le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. La méthadone est indiquée dans le traitement substitutif de la dépendance majeure et avérée aux opiacés conformément au cadre réglementaire notamment chez la femme enceinte héroïnomane. Le L.A.A.M. dispose d'une ATU dans le traitement substitutif de la dépendance aux opiacés. La naltrexone est indiquée dans la prévention tertiaire pour éviter les rechutes et en traitement de soutien après la cure de sevrage, en consolidation. Les contre-indications communes aux agonistes opiacés sont multiples mais toujours à reconsidérer en fonction des pathologies associées. Ils potentialisent toutes les dépendances aux substances psycho-actives. L'arrêt brutal d'un traitement prolongé par un agoniste entraîne un syndrome de sevrage. L'utilisation de la naltrexone est formellement contre-indiquée chez les sujets en état de dépendance aux opiacés (syndrome de sevrage grave et durable).

L'objectif d'un programme thérapeutique substitutif est la recherche de la posologie optimale pour chaque patient. Les risques d'un sous-dosage, sans bénéfice médical, impliquant généralement la persistance de la prise de substances illicites et l'abandon du traitement, prévalent sur les risques d'un surdosage. Dans tous les cas, un soutien psychosocial doit être apporté au patient.

De nombreuses autres substances sont utilisées sans AMM au cours des prises en charge des toxicomanes, notamment le Laudanum ou la codéine, fréquemment employée par les toxicomanes à des fins de sevrage ou pour apaiser le syndrome de manque.

En cas d'arrêt brutal de la prise d'opiacés, un sevrage progressif peut être réalisé par la prise de diverses substances : méthadone, clonidine ou guanfacine, associations naloxone / barbiturique anesthésique ou naloxone / benzodiazépine hypnotique, divers psychotropes...

Mots clés : Buprénorphine, Codéine, Héroïne, Métadone, Morphine, Naltrexone, Opiacé, Pharmacodépendance, Sevrage, Substitution, Tolérance, Toxicomanie.

Introduction

Le traitement à grande échelle de la toxicomanie est un enjeu de santé publique face à la pandémie de SIDA et d'hépatites virales. Le but essentiel de la prise en charge du toxicomane est l'abandon de sa toxicomanie.

Cette prise en charge inclut les traitements de substitution.

Différentes substances opiacées (buprénorphine, LAAM, méthadone, naltrexone...), peuvent ou pourront dans un proche avenir, être employées dans le traitement de substitution du toxicomane.

Les pharmaciens doivent s'impliquer dans la prise en charge du toxicomane au sein de réseaux ville - hôpital associant notamment médecins, pharmaciens, psychothérapeutes....

Le traitement de la toxicomanie au cours du XX^{ème} siècle a en partie été influencé par le jugement de la société, du corps médical en particulier, sur la toxicomanie et les toxicomanes.

De 1920 à 1970, la toxicomanie est condamnée car perçue comme un délit. Les médecins qui prescrivent des opiacés se heurtent à la réprobation du public et de certains de leurs collègues. Les changements socioculturels survenus à la fin des années 60 (marqués notamment par la Loi du 31.12.1970), ont amené les responsables politiques à considérer le toxicomane à la fois comme un malade et un délinquant.

Le développement des traitements de substitution a conduit certains médecins à comparer la toxicomanie à un trouble métabolique, au même titre que le diabète. La toxicomanie fut alors considérée comme un phénomène biochimique.

Puis, face à la pandémie de SIDA et d'hépatites virales, son traitement à grande échelle devint un enjeu de santé publique.

Cette urgence contextuelle, et la politique de réduction des risques qui en résulte, ne doit pas éloigner les différents intervenants du but essentiel, l'abandon de la toxicomanie.

L'extension récente des modalités de prise en charge des toxicomanes inclut les traitements de substitution.

Dans ce domaine, médecins et pharmaciens, impliqués et associés, participent activement à la réalisation d'un réseau de collaborateurs, appelé réseau ville - hôpital.

Ce réseau a pour but d'optimiser la prise en charge du toxicomane, en permettant une approche à la fois globale et personnalisée.

L'histoire du toxicomane peut orienter le clinicien sur la thérapeutique à mettre en œuvre. Il est essentiel que le maximum d'hypothèses soit présent simultanément à l'esprit du thérapeute tout au long de la prise en charge médicale du sujet - hypothèses psychanalytiques, cognitives, comportementales, biologiques - afin de percevoir la réalité d'un phénomène individuel (6).

Les fonctions des pharmaciens concernés par cette prise en charge sont en cours de définition.

Motivés, volontaires, formés, engagés, dans le cadre de leurs fonctions respectives (libérales, hospitalières, industrielles...), les pharmaciens doivent s'impliquer afin de promouvoir cette nécessaire prise en charge.

Leur connaissance du rapport bénéfice / risque des médicaments et la compréhension des effets pharmacotoxicologiques doit leur permettre, dans un premier temps, de participer à la formation et à l'information de chaque intervenant.

Dans ce domaine, la pharmacopée est riche en prescriptions multiples aux objectifs divers (sevrages, substitutions, maintenance, soutien).

Le but de ce dossier est de présenter les différentes substances opiacées qui peuvent, ou pourront dans un proche avenir, être employées dans le traitement de la toxicomanie, avec leurs avantages et inconvénients.

Il est souhaitable que les indications de chaque produit soient constamment réévaluées au regard des résultats observés chez chaque patient.

Si les équipes médicales françaises peuvent mettre à profit les expériences étrangères, beaucoup plus anciennes, elles doivent tenir compte de biais impondérables comme les contextes socioculturel, juridique, policier, ou la proximité, l'intensité et la diversité d'un marché illicite local.

L'efficacité des traitements substitutifs est également soumise au degré de pénétration et d'acceptation de ces traitements dans la population toxicomane (22).

Dans un contexte clinique aussi complexe, il est encore difficile de préciser les indications de chaque produit. Aussi, dans cet article, les auteurs ont-ils délibérément choisi, après le rappel de quelques notions fondamentales, de présenter l'ensemble des produits (anciens, contemporains ou à venir) et d'y associer les dernières découvertes tant en neurobiologie qu'en pharmacologie.

LA TOXICOMANIE

■ Épidémiologie (9)

L'héroïne est l'opiacé illicite le plus utilisé dans le monde par les toxicomanes. Dans une étude menée en France en 1992, 2/3 des sujets héroïnomanes ont entre 20 et 30 ans. Parmi ceux consultant un centre sanitaire spécialisé, 60 % déclarent consommer au moins un produit en association avec l'héroïne. La moitié des demandes enregistrées dans ces centres est une première demande de soins.

Ces données soulignent le désir de soins d'une partie de la population des toxicomanes.

L'estimation de la consommation dans le domaine de la toxicomanie se heurte à deux types de difficultés :

- le côté parcellaire des données recueillies sur le terrain (clubs de prévention, actions de réduction des risques),
- les discordances des données selon qu'elles proviennent de structures de soins spécialisées ou de sources policières.

L'héroïne est de loin l'opiacé illicite le plus utilisé dans le monde par les toxicomanes.

Les héroïnomanes représentent 2,5 millions de personnes dans le monde (données 1993) (23). Si l'héroïne est moins utilisée que la cocaïne aux États-Unis, elle reste le principal produit à usage illicite (hormis le cannabis) en Europe et en Extrême Orient (23).

En France, en 1992, la population héroïnomane a été estimée à 150 000 sujets, mais les experts, en l'absence d'estimation plus fine, considèrent ce chiffre comme un seuil minimal, sans doute à corriger d'un facteur deux.

Ainsi, l'ampleur du phénomène de dépendance aux substances psycho-actives ne peut-elle être qu'estimée.

Entre 1990 et 1991, l'incidence a augmentée de 37 %.

En 1992, 16 200 toxicomanes ont eu recours à une structure sanitaire dont 40 % uniquement en centres spécialisés. 2/3 des sujets avaient entre 20 et 30 ans.

La grande majorité de ces patients consomment de l'héroïne (60 %), puis du cannabis (19 %), des psychotropes (9 %), des produits contenant de la codéine (5 %)...

Parmi les héroïnomanes consultants, 60 % déclarent consommer au moins un produit en association avec l'héroïne. Sur l'ensemble des centres spécialisés, la moitié des demandes correspond à une première demande de soins. Une comparaison par centre et sur l'ensemble des services hospitaliers serait nécessaire mais elle reste actuellement difficile.

En 1991, aux USA, 6,1 % des patients d'une population demandant des soins psychiatriques, ont reconnu avoir consommé de l'héroïne.

En 1994, en France, la prévalence de l'abus et du mésusage de substances psycho-actives parmi les consultants d'un service de psychiatrie, a été de 25 % en considérant la vie entière et de 14 % en considérant les six derniers mois (83).

Ces données ne sont qu'un reflet de l'incidence de la toxicomanie et soulignent le désir de soins d'une partie de la population des toxicomanes.

■ Étiologies (schéma 1)

La consommation d'opiacés n'est pas limitée aux classes socio-économiques les plus défavorisées. La dépendance aux opiacés est marquée par des troubles de l'humeur concourant à l'apparition de conduites délictueuses et à un rejet du sujet. Son association à des pathologies psychiatriques durables (schizophrénies, délires chroniques) nécessite des prises en charge thérapeutiques multiples. Elle serait associée à des dysfonctionnements biologiques et à une vulnérabilité génétique. La toxicomanie aux opiacés comporte 4 stades : 1) contamination initiale, 2) utilisation occasionnelle, 3) utilisation habituelle, 4) toxicomanie invétérée (dépendance totale, dégradation physique et psychique, guérison difficile). Seuls les deux derniers stades relèvent à proprement parler de la toxicomanie.

1. Facteurs sociologiques (21)

La consommation d'opiacés n'est pas limitée aux classes socio-économiques les plus défavorisées, même si l'incidence y est plus élevée que dans les classes plus 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.

L'impact des dépendances sur le comportement de l'adolescent héroïnomane a été souvent décrit dans la littérature.

Ce comportement est marqué par des troubles de l'humeur avec symptômes anxieux, une impulsivité avec orientation de personnalité passive/agressive, une peur de l'échec, un développement de stratégies limitées pour faire face aux événements avec intolérance aux frustrations, un sentiment d'impossibilité à mettre en œuvre des comportements adaptés, une sensation de contrôle des événements de la vie par l'intermédiaire des substances illicites, des troubles dans les relations interpersonnelles et sociales.

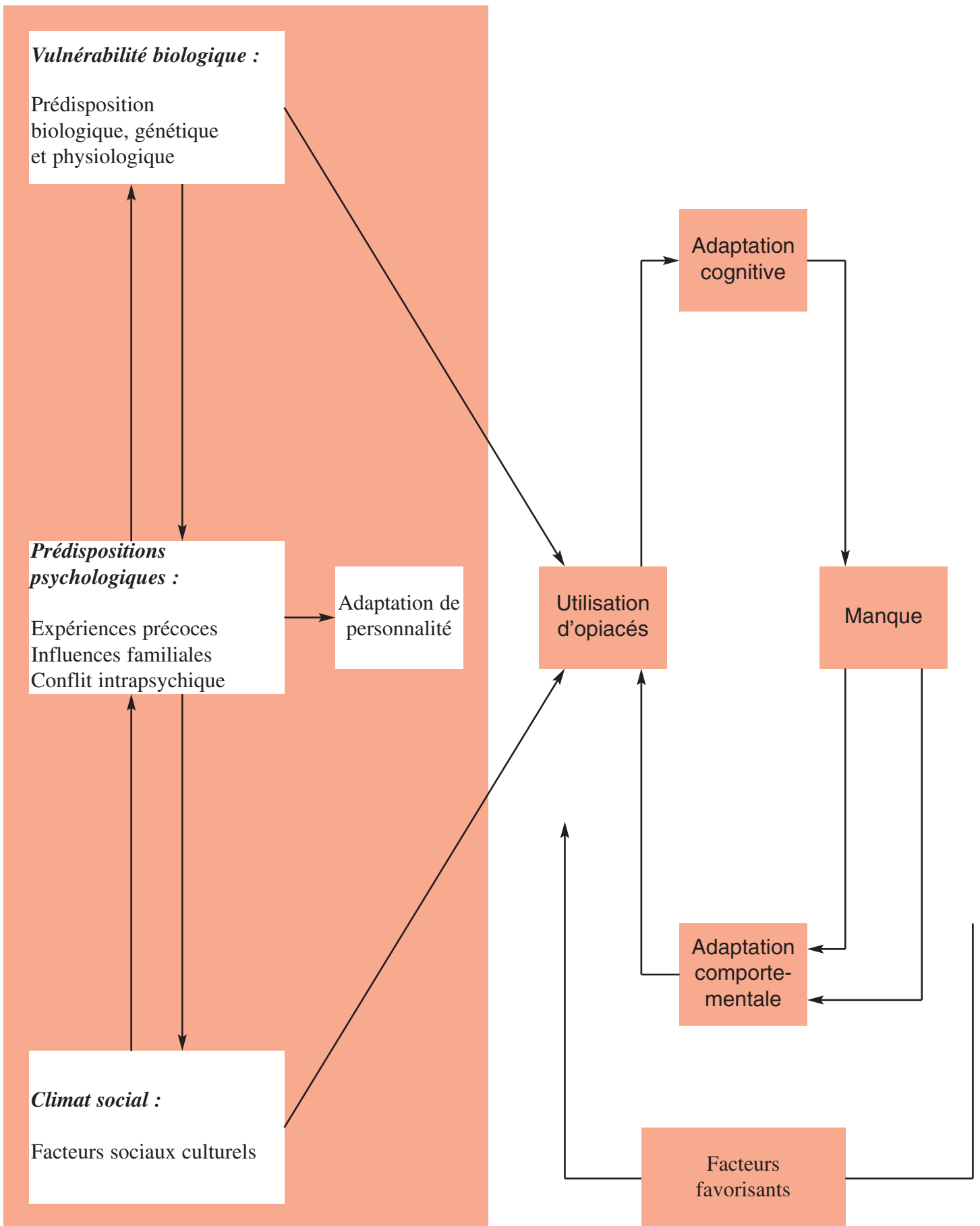


Schéma n°1 : Modèle multifactoriel «fractal» de la dépendance

L'ensemble de ces modifications concoure à l'apparition de conduites délictueuses, à des sanctions pénales et à un rejet par la société voire par la cellule familiale et les proches du sujet.

2. Comorbidité, diagnostics doubles (83)

L'association des conduites de dépendance aux opiacés à une pathologie psychiatrique additionnelle reste un sujet de débat qui dépasse le terrain de l'évaluation médicale. Néanmoins, une proportion de 50 à 90 % des sujets dépendants aux opiacés ont, ou ont eu, un diagnostic psychiatrique additionnel. Cette proportion est discutée en raison de l'existence de biais d'échantillonnage.

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

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

L'association d'une dépendance aux opiacés avec des pathologies psychiatriques plus durables (schizophrénies, délires chroniques) nécessite une prise en charge multiple. Son pronostic dépend alors davantage des troubles associés que de la dépendance aux opiacés.

3. Facteurs biologique et génétique

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

Les difficultés méthodologiques liées à l'analyse des perturbations neurobiologiques chez les toxicomanes rendent les conclusions difficiles à établir.

Quoi qu'il en soit, les études familiales conduisent à l'hypothèse d'une origine génétique de ces dysfonctionnements biologiques.

■ Les quatre stades de la toxicomanie (48)

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

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

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

1. 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 agir comme une "vaccination".

2. 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. À ce stade, une information sur les dangers de la drogue 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.

3. 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.

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

35 000 jeunes passeraient chaque année du stade 2 au stade 3, ce qui ferait une population de toxicomanes en France de 500 000 jeunes âgés de 15 à 35 ans (48).

4. 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.

Tableau I : Critères CIM 10 et DSM IV

CIM 10
F10-F19 Troubles mentaux et troubles du comportement liés à l'utilisation de substances psycho-actives

F11 Troubles mentaux et troubles du comportement liés à l'utilisation d'opiacés

F11.0 Intoxication aiguë

- .00 sans complications
 - .01 avec traumatismes ou blessures physiques
 - .02 avec d'autres complications médicales
 - .03 avec *delirium*
 - .04 avec distorsion des perceptions
 - .05 avec coma
 - .06 avec convulsions
 - .07 intoxication pathologique
-

F11.1 Utilisation nocive pour la santé

F11.2 Syndrome de dépendance

- .20 actuellement abstinent
 - .21 actuellement abstinent mais dans un environnement protégé
 - .22 sous traitement de substitution sous surveillance médicale
 - .23 actuellement abstinent mais prend des médicaments aversifs ou bloquants
 - .24 utilise actuellement de la drogue
 - .25 utilisation continue
 - .26 utilisation épisodique (dipsomanie)
-

F11.3 Syndrome de sevrage

- .30 sans complications
 - .31 avec convulsions
-

F11.4 Syndrome de sevrage avec *delirium*

- .40 sans complications
 - .41 avec convulsions
-

F11.5 Troubles psychotiques

- .50 d'allure schizophrénique
 - .51 avec idées délirantes au premier plan
 - .52 avec hallucinations au premier plan
 - .53 avec symptômes polymorphes au premier plan
 - .54 avec symptômes dépressifs au premier plan
 - .55 avec symptômes maniaques au premier plan
 - .56 mixte
-

F11.6 Syndrome amnésique

F11.7 Troubles résiduels et troubles psychotique de survenue tardive

- .70 "flash-back"
 - .71 trouble de la personnalité ou du comportement
 - .72 trouble thymique résiduel
 - .73 démence
 - .74 autre déficit cognitif persistant
 - .75 trouble psychotique à début tardif
-

F11.8 Autres troubles mentaux ou troubles du comportement,

F11.9 Trouble mental ou trouble du comportement, sans précision

DSM IV*

Troubles mentaux induits par les substances psycho-actives

 Troubles liés aux opiacés

. troubles liés à l'utilisation d'opiacés

- Dépendance aux opiacés
 - Abus d'opiacés
-

. troubles induits par les opiacés

- Intoxication aux opiacés
 - Sevrage aux opiacés
 - *Delirium* au cours de l'intoxication
 - Troubles psychotiques induits
 - . avec idées délirantes
 - . avec hallucinations
 - Troubles de l'humeur induits
 - Troubles sexuels induits
 - Troubles du sommeil induits
 - Troubles induits non spécifiques
-

* Traduction du DSM IV américain en cours d'élaboration

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

La guérison est difficile à obtenir (seulement dans 30 % des cas), et les rechutes sont fréquentes.

Si le sevrage physique présente un bon taux de réussite, l'état de manque s'estompant en dix à quinze jours, la phase de réinsertion et le ré-apprentissage de la vie quotidienne sont longs. Les échecs sont souvent dus au refus par le patient de sa prise en charge.

■ Diagnostic de dépendance (Tableau I)

Le diagnostic de dépendance aux opiacés est clinique, comportemental et psychosocial.

Il fait appel au DSM IV (Diagnosis Statistical Manual) et à la CIM 10 (Classification Internationale des Maladies de l'Organisation Mondiale de la Santé).

Le diagnostic de dépendance est clinique, comportemental et psychosocial.

Les classifications internationales des troubles mentaux isolent actuellement les abus, les dépendances aux opiacés et leurs complications comparant les critères du DSM IV (Diagnosis Statistical Manual) (88) et de la CIM 10 (Classification Internationale des Maladies de l'Organisation Mondiale de la Santé) (88).

La dépendance aux opiacés répond aux critères des conduites addictives définis à partir des contraintes comportementales qu'elles opèrent. Elle entretient une dimension commune avec d'autres conduites de dépendance (10).

Les conduites de dépendance aux opiacés répondent aux critères suivants :

- impossibilité de résister à l'impulsion de s'engager dans le comportement,
- tension interne croissante avant d'initier le comportement,
- plaisir ou soulagement au moment de l'action,
- perte du contrôle dès le début du comportement,
- divers :
 - . préoccupations fréquentes pour le comportement,
 - . efforts répétés pour réduire ou arrêter celui-ci,
 - . temps considérable passé à réaliser celui-ci,
 - . réduction des activités sociales, professionnelles et familiales du fait de celui-ci,
 - . engagement dans celui-ci empêchant de remplir des obligations sociales, familiales et professionnelles,
 - . poursuite de celui-ci malgré des problèmes sociaux,
 - . agitation, irritabilité, si le sujet est devant l'impossibilité de réaliser celui-ci.

■ Pharmacodépendance aux opiacés

La tolérance aux opiacés est caractérisée par une diminution de la durée et de l'intensité des propriétés analgésiantes, euphorisantes, sédatives, par une forte élévation de la dose létale et par une potentialisation des effets psychomoteurs. Elle peut induire la répétition des prises et surtout l'augmentation de la quantité administrée. Elle apparaît très rapidement.

La dépendance physique se traduit par un syndrome de manque avec effets rebonds. Les symptômes sont fonction du contexte d'utilisation du produit et des conditions de sevrage. Les mécanismes neurobiologiques impliqués dans la dépendance physique sont encore peu clairs.

La dépendance psychique passe par un apprentissage, un conditionnement et s'accompagne de rechute.

1. La tolérance

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

Par contraste, les effets psychomoteurs sont potentialisés.

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

Elle apparaît très rapidement. Ainsi en moins de 10 jours, les morphinomanes peuvent s'administrer par voie intraveineuse jusqu'à 500 mg de morphine par jour (37).

Deux formes de tolérance aux opiacés peuvent être décrites :

- la tolérance comportementale de longue durée, indépendante des conditions environnementales,
- la tolérance de courte durée, dépendante des conditions environnementales (23).

Elle se développe différemment selon le mode d'administration. L'administration par une voie permettant une libération progressive des opiacés dans la circulation sanguine (VO, SC, TD) (absence d'effet "pic"), induit moins de tolérance que l'administration directe par voie intraveineuse (effet "pic" associé au "flash") (33).

Malgré l'existence d'une tolérance métabolique pour la plupart des espèces animales, la tolérance aux opiacés résulte principalement d'une adaptation progressive de l'activité neuronale au mécanisme d'action de ces substances. Chez l'homme, la tolérance aux opiacés s'explique exclusivement par l'adaptation neuronale. Toutefois, pour la méthadone, il est observé une tolérance métabolique au cours des 4 premières semaines de traitement.

Classiquement, le traitement prolongé par les molécules agonistes entraîne une désensibilisation qui, au plan moléculaire, s'expliquerait par un découplage entre les protéines réceptrices et le système de transduction (60). Cette hypothèse n'est pas confirmée pour les opiacés agonistes.

L'administration répétée d'opiacés modifie la plasticité neuronale et comportementale. Or, les acides aminés excitateurs jouent un rôle important dans la plasticité neuronale. C'est ainsi que l'administration préalable d'antagonistes non compétitifs ou compétitifs du récepteur au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (respectivement le MK 801 ou dizocipine, et le LY 274614) à de très faibles doses, inhibe l'apparition de tolérance à l'analgésie sans affecter la sensibilité à la douleur et l'effet analgésiant des opiacés chez l'animal.

Ces résultats suggèrent une participation de l'activation des récepteurs au NMDA dans le développement de la tolérance (80, 81). Plus récemment, il a été évoqué une participation du monoxyde d'azote (NO), messenger diffusible (41).

Quoi qu'il en soit, aucune substance n'apparaît capable d'inverser une tolérance déjà induite par les opiacés.

2. Dépendance physique

Généralement, la dépendance physique se traduit au sevrage par des effets rebonds. Mais, les signes observés à l'arrêt d'une prise prolongée de dépresseurs du système nerveux central ne relèvent pas seulement d'un effet rebond (Tableau II).

Tableau II : syndrome de manque

a) caractéristiques cliniques en grade (O à 4)

O	1	2
- anxiété - appétence aux opiacés	- bâillement - larmes - rhinorrhée	- mydriase - frissons - chaud et froid
3	4	prolongement
- augmentation de la insomnie vitesse de sédimentation - nausées - crampes - insomnie	- vomissements - diarrhée - leucocytose - éosinopénie - hyperglycémie	- - irritabilité - difficulté de concentration

b) chronologie résumée des troubles (syndrome parfois brutal) :

- 5 heures : anxiété, irritabilité, bâillements, mydriase
- 8 heures : douleurs abdominales, pilo-érection
- 12 heures : larmoiement, hypersialorrhée, rhinorrhée, myalgies, vomissements, diarrhées
- 72 heures : réduction des symptômes

Ces symptômes sont fonction du contexte d'utilisation du produit et des conditions de sevrage. Ainsi, les patients recevant de la morphine à visée analgésiante ne ressentent pas de syndrome de sevrage à l'arrêt progressif du traitement. Ils le ressentent d'autant moins que la durée de vie des produits est longue.

A contrario, ces patients peuvent ressentir des symptômes de manque si le traitement est arrêté par l'injection d'un antagoniste opiacé (sevrage induit). Ceci indique l'existence pour ces patients d'une dépendance physique subclinique (36). Les opiacés utilisés en dehors de toute indication thérapeutique induisent une dépendance physique très rapidement. L'intensité des symptômes de sevrage croît avec la répétition des prises (11).

Le rôle tenu par la dépendance physique dans le comportement de recherche et la prise compulsive du produit, est complexe. Si la dépendance physique aux opiacés concourt au renforcement négatif du comportement (douleur au moment du sevrage), cette notion doit cependant être pondérée par le contexte d'utilisation. Ainsi, de nombreux jeunes servant dans l'armée américaine au Vietnam sont devenus utilisateurs d'héroïne. Seulement 50 % d'entre eux ont présenté une dépendance physique. Parmi eux, une faible proportion a arrêté tout comportement de recherche à son retour en Amérique, et ce en l'absence de tout traitement (37).

En pharmacologie animale, l'intensité des symptômes physiques du sevrage n'est pas corrélée au désir, à la recherche du produit ou à la motivation du comportement (69).

Les mécanismes neurobiologiques impliqués dans la dépendance physique sont encore peu clairs.

Au cours du sevrage ou du sevrage induit, il est observé chez l'animal, une hyperactivité noradrénergique et une forte libération de glutamate et d'aspartate dans le *locus coeruleus* ainsi qu'une forte réduction de la libération dopaminergique dans le *nucleus accumbens* (6).

Les résultats concernant la noradrénaline sont à la base des sevrages hospitaliers à la clonidine (agoniste des récepteurs noradrénergiques présynaptiques, alpha 2).

La découverte de l'implication des acides aminés excitateurs et de l'hypo-activité dopaminergique n'a pas encore

~~conduit à des~~ explorations cliniques.

3. Dépendance psychique

(apprentissage, conditionnement et rechute)

Selon la théorie de l'apprentissage de l'usage de drogue, un comportement est maintenu par ses conséquences. Les drogues renforcent le comportement de consommation du fait que la consommation précédente a procuré du plaisir ou la disparition d'une souffrance (renforcement positif) et qu'à l'arrêt de l'effet il est ressenti une douleur ou la réapparition d'une souffrance (renforcement négatif).

Indépendamment des effets pharmacologiques, les renforcements sociaux peuvent également jouer un rôle (désir de s'intégrer à un groupe ou de le diriger...). Ce renforcement intervient chez les jeunes ayant ressenti un déplaisir à la première prise du produit. La consommation continuera jusqu'à l'établissement d'une tolérance aux effets déplaisants.

Au niveau neurobiologique, l'auto-administration des opiacés résulte de deux processus reposant sur des systèmes distincts de neurotransmission. L'acquisition et la reprise du comportement dépendraient du système dopaminergique (stimulation de la transmission dopaminergique mésolimbique par levée de l'inhibition gabaergique via l'activation des récepteurs μ) alors que la maintenance de ce comportement relèverait du système opioïde (stimulation du système de recherche impliquant les récepteurs μ et δ) (23).

■ Pluralité de la prise en charge du toxicomane

En vue de réduire le risque de contamination virale (HIV - VHC - VHB) dans la population toxicomane, les mesures appliquées sont :

- les préventions : 1) primaire qui doit prévenir l'entrée des jeunes en stade 1 de la toxicomanie ; 2) secondaire qui doit permettre d'éviter le passage au stade 2 ; 3) tertiaire qui porte sur les rechutes ;
- les sevrages ;
- les substitutions : la prise en charge médicale peut s'appuyer sur un traitement substitutif par un produit opiacé agoniste ou un produit opiacé antagoniste ; une substitution de très courte durée (inférieure à un mois) s'apparente à un sevrage, alors qu'une substitution sur une période plus longue est appelée maintenance (substances agonistes : buprénorphine à haute dose, L.A.A.M. notamment) ou soutien (substance antagoniste : naltrexone).

et de son traitement

1. Concept de prévention communautaire et de réduction des risques (7)

Selon les études, le lieu de recueil de l'information et la

région, 15 à 35 % des usagers de drogue par voie intraveineuse (UDIV) auraient une sérologie HIV positive.

Elle serait de 70 % pour l'hépatite C (voire 90 % chez les toxicomanes ayant une toxicomanie de plus de 6 ans). Les UDIV représentent 1/4 des nouveaux cas de SIDA enregistrés. 1/4 des nouveaux cas de SIDA à transmission hétérosexuelle correspondent à une contamination directe ou indirecte par un toxicomane ou ancien toxicomane.

Ces données épidémiologiques orientent les plans de lutte contre le SIDA.

La réduction des risques de contamination des toxicomanes et de leur entourage passe par :

- la prise en compte des modes de contamination (échange de seringues diminué par la vente de dispositifs médicaux spécifiques aux UDIV - STÉRIBOX®),
- le développement des contacts avec les toxicomanes les plus marginalisés (équipes de rue, accueil de jour, "sleep'in")
- la diversification des traitements proposés (unités de sevrage, centres spécialisés de traitement et d'orientation, cures et postcures).

Cette volonté doit s'appuyer également sur la prévention (information institutionnelle ou par autosupport, distribution de préservatifs, prévention primaire dans les écoles...).

2. Mesures de préventions

Les mesures de prévention appliquées lors de la prise en charge d'un toxicomane sont de trois types :

- la prévention primaire, qui concerne l'ensemble de la population et doit prévenir l'entrée des jeunes en stade 1 de la toxicomanie,
- la prévention secondaire, qui doit permettre d'éviter le passage au stade 2,
- la prévention tertiaire, qui porte sur la réduction des rechutes (accueil, orientation et proposition de soins à l'ensemble des sujets atteints), quel que soit le stade - 3 ou 4 - présenté par le sujet .

3. Sevrage

L'arrêt d'un traitement substitutif par un agoniste opiacé et / ou l'arrêt d'une toxicomanie aux opiacés passe par le sevrage.

Cette période est suivie d'une prise en charge médicale et associative (foyer, postcure...).

La prise en charge médicale peut s'appuyer sur un traitement substitutif antagoniste.

Les sevrages se font en ambulatoire ou en milieu hospitalier. Le milieu hospitalier facilite l'assistance des patients

~~durant~~ le sevrage et permet un meilleur contrôle de l'accès aux substances illicites.

4. Substitution, maintenance et soutien

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

Une substitution de très courte durée (inférieure à un mois) s'apparente à un sevrage, alors qu'une substitution sur une période plus longue est appelée maintenance (substances agonistes) ou soutien (substance antagoniste).

4.1. Substitution par les substances agonistes ou maintenance

En 1965, Dole et Nyswander (24), face aux échecs répétés des sevrages et après étude d'un petit nombre de sujets, introduisent l'idée de réaliser non pas un sevrage par une substance opiacée classique mais une substitution de l'héroïne par la méthadone, molécule ayant des propriétés pharmacocinétiques bien distinctes.

Leur théorie suppose que la consommation prolongée d'héroïne provoque des perturbations biologiques qui seraient à l'origine des rechutes. Le traitement substitutif permettrait dès lors de pallier les éventuelles altérations provoquées par la consommation chronique d'opiacés très inducteurs de dépendance. Par ailleurs, le patient n'étant plus en manque, il accorde progressivement, de plus en plus de temps à un travail de réinsertion socioprofessionnelle.

De plus, il apparaît alors possible de traiter les pathologies somatiques et psychiatriques associées.

Ces travaux ont suscité un vaste développement de programmes dits "programmes méthadone" aux États-Unis mais aussi en Europe et en Australie.

Les expériences étrangères montrent que l'efficacité de ce traitement repose sur un fort investissement par l'équipe soignante et le patient. En effet, la délivrance administrative de la méthadone, c'est à dire sans accompagnement médical ou psychosocial, conduit à des échecs (20).

En dehors de la méthadone, d'autres produits sont ou seront vraisemblablement employés : la buprénorphine à haute dose et le lévo-alpha-acétyl-méthadol (L.A.A.M.) notamment.

4.2. Substitution par une substance antagoniste ou soutien

Selon la classique théorie de Wikler (86), le développement de la dépendance vis-à-vis d'une drogue peut être défini en terme de conditionnement opérant. Si l'euphorie due aux

opiacés peut être bloquée, le toxicomane apprendra à ne plus les utiliser.

Le traitement de la toxicomanie par un antagoniste des opiacés vise donc à obtenir l'extinction de la recherche de drogue en évitant les renforcements liés à l'auto-administration d'opiacés (70).

La naltrexone est actuellement le seul antagoniste disponible par voie orale.

C'est aussi pour ses propriétés de régulation des récepteurs des peptides opioïdes endogènes, que certaines équipes considèrent le traitement des addictions aux opiacés par la naltrexone comme un traitement substitutif.

Ce traitement de substitution par les antagonistes ne cherche pas à remplacer l'ensemble des mesures classiquement préconisées mais vient au contraire s'imbriquer dans le "puzzle" de la prise en charge complète d'un héroïnomanie désireux d'échapper à la spirale de la dépendance et de la désinsertion qui en résulte.

Les expériences portugaise et espagnole sont importantes. Ainsi, entre 1991 et 1993, la fraction des sujets portugais ayant bénéficié de ce traitement de substitution est passé de 11,4 % à 26,1 %, parallèlement à l'intensification des modalités de prise en charge et de traitement des toxicomanes. Cette réussite reposerait sur l'appui d'une tierce personne (famille, conjoint) pour l'administration du médicament (66).

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

(Tableau III)

RENSEIGNEMENTS PHYSICOCHIMIQUES

(Tableau IV)

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

La pharmacologie des opiacés repose sur la découverte des peptides opioïdes endogènes (P.O.E.) et de leurs récepteurs membranaires : μ , κ , δ , ϵ et d'un site de fixation non spécifique σ .

Les trois principaux récepteurs (μ , κ , δ), sont couplés à une protéine G.

L'activation de ces récepteurs conduit après transduction, à certaines réactions cellulaires qui conduisent elles-mêmes à certaines réactions tissulaires : inhibition du relargage des neurotransmetteurs, inhibition de neurones inhibiteurs.

Tableau III : Renseignements généraux

Substance active	Buprénorphine	L.A.A.M.	Méthadone	Naltrexone
Nom déposé	SUBUTEX®	ORLAAM®	MÉTHADONE AP-HP/PCH	NALOREX®
Laboratoire	Schering - Plough	BioDevelopment Corporation	Mayoli-Spindler et AP/HP/PCH	Dupont- Pharma
Forme pharmaceutique	comprimé sublingual	solution	sirop	- comprimé
Dosages (mg)	0,4 2 8 (équivalent base)	10 mg / ml (équivalent base)	5 10 20 40 60 (équivalent base)	50
Présentation	Plaquettes thermo- formées (7 comprimés) et tubes de 10, 20, 50 et 100 comprimés	flacon multidose 474 ml	flacon monodose	flacons de 14 et 50 comprimés
Sécabilité de la forme comprimé	oui (pour les 3 dosages)	-	-	oui
Conservation	3 ans	2 ans	2 ans	5 ans
Numéro d'A.M.M. (pour les plaquettes)	339 444.2 (0,4 mg) 339 514.0 (2 mg) 339 439.9 (8 mg)	Pas d'A.M.M.* ATU auprès du bureau des stupéfiants	558 910.9 (5 mg) 558 911.5 (10 mg) 558 912.1 (20 mg)	331 207.1 (fl 14 cpr) 328 073.8 (fl 50 cpr)
Agrément collectivité	En cours	-	oui	non
Remboursement Sécurité Sociale	65 %	-	65 %	non
Liste	I	Stupéfiants	Stupéfiants	I

* La spécialité ORLAAM® a obtenu en 1993 l'agrément de la «*Food and Drug Administration*» dans le cadre des traitements substitutifs. Elle est importée et distribuée dans certains pays européens par Sipaco Intenational Ltd.

ATU : autorisation temporaire d'utilisation.

Une solution de naltrexone est développée par les laboratoires italiens Zambon.

Tableau IV : Renseignements physicochimiques

Substance active	Buprénorphine sel	L.A.A.M. sel	Méthadone sel	Naltrexone sel
Groupe chimique	alcaloïde, dérivé de la thébaine	diphénylpropylamine	diphénylpropylamine	morphinane
Formule brute	C ₂₉ H ₄₁ NO ₄ . HCl	C ₂₃ H ₃₁ N ₀₂ . HCl	C ₂₁ H ₂₇ NO.HCl	C ₂₀ H ₂₃ N ₀₄ HCl
Dénomination scientifique	N-cyclopropyl-méthyl-7 α (1-(S)-hydroxy-1,2,2-triméthyl propyl)-6,14 endoéthano-6,7,8,14-tétrahydro-nororipavine hydrochloride	lévo-alpha-6-diméthylamino-4,4-diphenyl-3-heptyl acétate hydrochloride	6-diméthylamino-4,4-diphényl-3-heptanon hydrochloride	N-cyclopropylméthyl-14-hydroxydihydro-morphinone, hydrochloride
Masse moléculaire relative	467,66	389,95	345,9	341,41
Caractères organoleptiques	Poudre cristalline blanche	Poudre cristalline blanche	Poudre cristalline blanche	Poudre cristalline blanche
Solubilité	Soluble dans l'eau à différents pH. pKa1 = 8,42 \pm 0,03 pKa2 = 9,83 \pm 0,03 log N varie linéairement en fonction du pH	Soluble dans l'eau (> 15 mg/ml) et l'éthanol. Le coefficient de partage octanol/eau à pH physiologique est de 405/1	Soluble dans l'eau, le chloroforme et pratiquement insoluble dans le chloroforme pKa : 8,6	NR

NR: Non renseigné

Tableau V : Conséquences de l'activation ou de l'inhibition des récepteurs aux opiacés (28, 67)

μ (μ_1, μ_2)	κ ($\kappa_1, \kappa_2, \kappa_3$)	δ (δ_1, δ_2)	σ (σ_1, σ_2)
- euphorie (μ)	- sédation	- modification du comportement	- hallucinations (?)
- myosis (μ)	- analgésie spinale	- affectif	- dystonie (σ_2)
- dépression supraspinale (μ_2)	- absence de	- analgésie (δ_1, δ_2 ?)	- effets gastro-intestinaux (σ_1)
- analgésie centrale (μ_1)	dépression	spinale	
- analgésie spinale (μ_2)	respiratoire	- convulsion	
- dépression respiratoire (μ_2)	- diurèse		
- hypothermie (μ_1)			
- bradycardie (μ_2)			
- hyperprolactinémie (μ_1)			
- constipation (μ_2)			

■ Généralités

La pharmacologie des opiacés repose sur la découverte des peptides opioïdes endogènes (P.O.E.) et de leurs récepteurs membranaires : μ , κ , δ , ϵ et d'un site de fixation non spécifique σ (Tableau V) (28, 35).

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

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 et gamma).

La fixation du messenger extracellulaire au récepteur, induit un changement conformationnel du récepteur qui passe 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 messagers secondaires.

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

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

- activation protéine G dépendante des canaux potassiques (μ , δ) 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).

■ Classification des opiacés

Les récepteurs μ ont permis de distinguer quatre groupes de

molécules opiacées ou morphinomimétiques (Tableau VI).

■ Pharmacologie des substances agonistes (pures ou partielles) : buprénorphine, L.A.A.M,

La buprénorphine est un agoniste partiel du récepteur μ . Elle présente un « effet plafond ».

Son activité analgésique spinale repose également sur sa propriété antagoniste des P.O.E. au niveau du récepteur κ .

Le L.A.A.M. et la méthadone sont des agonistes forts et sélectifs du récepteur μ ; ils n'antagonisent pas les autres opiacés mais en empêchent partiellement la fixation.

Les agonistes opiacés présentent de nombreuses caractéristiques pharmacologiques : 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 notamment), effets périphériques (vasodilatation périphériques, troubles génito-urinaires, modification des échanges liquidiens au niveau du tube digestif...), effet abortif...

méthadone (2)

1. Pharmacologie d'efficacité

Le sujet toxicomane recherche l'euphorie, la diminution de l'anxiété voire l'excitation ; toutefois aux doses supérieures, l'effet hypnogène prédomine puis en cas "d'overdose", les effets toxiques des opiacés surviennent.

1.1. Buprénorphine

La buprénorphine est un agoniste partiel du récepteur μ . Elle présente un "effet plafond" : l'augmentation des posologies s'accompagne d'une accentuation des effets jusqu'à l'obtention d'un effet maximal, suivi d'une diminution des effets si la posologie continue à être augmentée.

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

L'administration de buprénorphine chez un sujet déjà sous opiacé agoniste peut entraîner un syndrome de manque dont l'apparition, l'intensité et la durée sont variables selon les doses et les voies d'administration de chaque produit.

Ainsi, l'administration intraveineuse de buprénorphine chez un sujet toxicomane sous forte dose de méthadone induit un syndrome de manque associé à une forte anxiété de courte durée, alors que cet effet ne semble pas apparaître

à faible dose de méthadone) (15).
Son activité analgésique spinale repose également sur sa propriété antagoniste des P.O.E. au niveau du récepteur κ .

1.2. L.A.A.M. et méthadone

Le L.A.A.M. et la méthadone sont des agonistes forts et sélectifs du récepteur μ . Leurs effets sont proches de ceux de la morphine administrée par voie orale.

Ils n'antagonisent pas les autres opiacés mais ils empêchent partiellement leur fixation et estompent ou suppriment à dose substitutive les effets de l'administration intraveineuse d'héroïne dont l'effet "flash".

2. Effets centraux

2.1. Activité analgésique centrale analgésie spinale (41)

L'activité analgésique centrale des opiacés repose sur une action spinale et supraspinale.

D'après le test de la queue de rat, l'activité analgésique spinale des opiacés se répartit ainsi :
buprénorphine > L.A.A.M. > méthadone > morphine > codéine.

Parmi les nombreux facteurs endogènes capables d'influencer le pouvoir analgésiant spinal des opiacés, la cholécystokinine (CCK) semble jouer un rôle important. La CCK inhibe au niveau spinal le pouvoir antinociceptif de la morphine.

Les antagonistes sélectifs du récepteur CCKB chez le rat et les antagonistes du récepteur CCKA chez le primate, potentialisent le pouvoir analgésiant spinal de la morphine (73).

2.2. Inhibition du réflexe de la toux

Cette action trouve son origine au niveau du bulbe rachidien. Chez le toxicomane cet effet peut être à l'origine d'encombrement bronchique et de surinfections (25).

2.3. Perturbations neuro-endocriniennes (46)

Les effets neuro-endocriniens de l'administration chronique d'opiacés chez le Rat diffèrent selon la durée du traitement, la dose administrée (constante ou progressive), et l'hormone étudiée (Tableau VII).

Un hypo-adrénalisme est observé.

Chez l'homme, l'administration chronique induit des troubles sexuels, disparaissant progressivement après stabilisation des posologies.

Chez la femme, il y a perturbation du cycle menstruel qui

revient ensuite progressivement à la normale.

2.4. Système immunitaire

La méthadone semble se distinguer des autres opiacés. Ces derniers sont classiquement considérés comme immunosuppresseurs. Au contraire de la morphine, mais aussi de la cocaïne, la méthadone n'altère pas (chez l'animal) certaines fonctions macrophagiques (activité cytotatique, I.L.1, T.N.F.) (63).

Toutefois, certaines fonctions comme la fusion phagosome - lysosome, et la médiation primaire des cellules "Natural Killer" sont altérées par la méthadone (59).

2.5. Myosis

Une corrélation est retrouvée entre l'induction d'un myosis et l'activité antalgique des agonistes μ .

Le myosis survient en général, au cours d'une intoxication. Chez le toxicomane substitué, il apparaît lorsque les concentrations sanguines sont maximales.

2.6. Dépression respiratoire

Les agonistes opiacés provoquent une dépression respiratoire. Elle est liée à la diminution de la sensibilité des centres respiratoires à l'augmentation de la pCO₂.

Elle survient essentiellement lors de l'utilisation par voie intraveineuse mais ne doit pas être un frein à la prescription de doses (antalgiques ou substitutives) correctes chez les toxicomanes (41).

2.7. Nausées et vomissements

Les agonistes opiacés entraînent nausées et vomissements. Ces effets sont en relation avec la stimulation directe de la chemoreceptor trigger zone, mais l'appareil vestibulaire est également impliqué. Selon les produits, ils s'atténuent nettement voire disparaissent après les premiers jours de traitement (41).

2.8. Prurit

Les agonistes opiacés sont responsables de prurit. Il est probablement d'origine centrale via le ganglion spinal du nerf trigéminal. Il est rarement observé chez le sujet toxicomane au cours des substitutions de maintenance.

3. Tolérance et dépendance

3.1. Tolérance

D'une façon générale, l'activité intrinsèque des agonistes

Tableau VI : Classification des opiacés en fonction de leur caractère agoniste ou antagoniste (liste non exhaustive) (35)

Agonistes purs :

- agonistes forts :

méthadone (MÉTHADONE®), L.A.A.M. (ORLAAM®), morphine (MOSCONTIN®, SKÉNAN®),
péthidine (DOLOSAL®), dextromoramide (PALFIUM®), fentanyl (FENTANYL®),
alfentanyl (RAPIFEN®), sufentanyl (SUFENTA®)

- agonistes faibles :

codéine (NÉOCODION®, EFFERALGAN CODÉINE®), dihydrocodéine (DICODIN®),
dextropropoxyphène (ANTALVIC®)

Agoniste partiel :

buprénorphine (TEMGÉSIC®)

Agonistes - antagonistes :

pentazocine (FORTAL®), nalbuphine (NUBAIN®), nalorphine (NALORPHINE®)

Antagonistes :

naltrexone (NALOREX®), naloxone (NARCAN®)

Tableau VII : Troubles endocriniens observés lors de l'administration répétée de méthadone chez le Rat (46)

	C.S.	T.S.H.	T3 & T4	L .H.	PRL.	G.H.
Dose constante (5 mg/kg/jour)	↑ précoce	↓ tardive	=	↓ tardive	=	=
Dose progressive (10 mg/kg/jour + 1 mg/kg/jour) sur 20 jours	↑ précoce	↓ précoce	↓ précoce	↓ tardive	↑ tardive	=

C.S. = corticostérome

T.S.H. = *Thyroid stimulating hormone*

L.H. = *luteinizing hormone*

PRL = prolactine

G.H. = *growth hormone*

↑ = augmentation

↓ = diminution

= pas de modification significative par rapport au groupe contrôle ($p < 0,05$)

précoce = J5

tardive = J10 ou J20

opiacés reflète le pouvoir d'induction de tolérance.

Plus l'activité intrinsèque est forte, moins la molécule sera inductrice de tolérance.

Ainsi, le pouvoir analgésiant spinal (mesuré sur le test de la queue de rat) de la méthadone est pondéré d'un facteur de 0,78 après administration chronique de morphine (molécule de référence), de 0,51 après administration chronique de mépéridine (faible activité intrinsèque) et de 0,98 après administration chronique de fentanyl (molécule ayant une forte activité intrinsèque) (64).

Le pouvoir inducteur de tolérance des opiacés est, par ordre décroissant : morphine > codéine > méthadone - L.A.A.M. > buprénorphine.

3.2. Dépendance physique

Sur iléon de cobaye, *in vitro*, après administration de naloxone, le pouvoir inducteur de dépendance physique est, par ordre décroissant (64) :

morphine > codéine > méthadone - LAAM > buprénorphine

Chez l'homme, à l'arrêt de la prise continue, les symptômes de sevrage diffèrent d'un produit à l'autre.

Si l'intensité des symptômes à l'arrêt de la méthadone ou du L.A.A.M. est légèrement inférieure à celle observée à l'arrêt de la morphine, le délai d'apparition et la durée des symptômes sont plus longs (13).

La buprénorphine présente 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 jours) (1).

4. Autres effets

4.1. Effets neurovégétatifs centraux

Les opiacés diminuent le péristaltisme intestinal.

Sur iléon de cobaye, le pouvoir d'inhibition du péristaltisme intestinal des produits permet de les classer par ordre décroissant de DE 50 (55) :

méthadone (14,2 mg/kg) > morphine (56,6 mg/kg) > codéine (98,4 mg/kg) > buprénorphine (256 mg/kg).

Cet effet étant corrélé positivement au pouvoir analgésiant central supraspinal, le LAAM administré par voie orale aurait sur ce test une DE 50 inférieure à celle de la méthadone, c'est à dire un effet antidiarrhéique supérieur.

Cette propriété doit être prise en considération en chirurgie abdominale afin d'éviter l'aggravation d'un iléus postchirurgical.

D'autre part, les agonistes opiacés diminuent les sécrétions pancréatiques exocrines sous contrôle neuronal et activent la contraction du sphincter d'Oddi. Ainsi, les morphiniques augmentent la pression intravésiculaire et exacerbent les problèmes liés à la rétention biliaire.

Il en résulte une augmentation des concentrations sériques des enzymes hépatiques (aspartate et alanine aminotransférases, lactate déshydrogénase, hydroxybutyrate déshydrogénase) (37).

4.2. Effets périphériques (55)

Les agonistes opiacés présentent certains effets périphériques :

- vasodilatation périphérique (diminution des résistances périphériques par baisse du tonus alpha-adrénergique),
- troubles génito-urinaires (rétention urinaire par diminution de la tonicité du détrusor et augmentation du tonus du sphincter vésical),
- modification des échanges liquidiens au niveau du tube digestif (25).

En ce qui concerne l'activité antidiarrhéique d'origine périphérique (mesurée sur le charcoale test), le classement des produits par DE 50 croissante est :

morphine (5,21 mg/kg) > méthadone (6,38 mg/kg) > codéine (10,8 mg/kg).

4.3. Effets liés à la propriété de passer dans le placenta et le lait

Les agonistes opiacés possèdent un effet abortif.

Le risque d'accouchement prématuré est majoré de 50 %.

Le nouveau-né exposé pendant la grossesse à la prise maternelle 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-nés 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.

Les toxicités fœtale et périnatale de la méthadone sont inférieures à celles de l'héroïne.

La méthadone, au contraire des autres produits substitutifs, est indiquée en cas de grossesse (2) (Cf. 8.1 - Indications).

■ Pharmacologie de la naltrexone

La naltrexone est un antagoniste compétitif des opiacés. Aux doses préconisées, elle bloque les effets de l'héroïne dont l'effet «flash».

Elle présente des actions pharmacologiques minimales.

La naltrexone est un antagoniste compétitif des opiacés. Son interaction stéréospécifique avec les opiacés dépend des doses administrées et des intervalles de temps entre la prise de naltrexone et la prise d'opiacés agonistes.

Aux doses préconisées, elle bloque les effets de l'héroïne dont l'effet "flash" (70). Après une injection de 25 mg d'héroïne (dose importante qui ne peut être obtenue ordinairement par les toxicomanes), il est observé que :

- un comprimé de 100 mg de naltrexone bloque 99 % des effets observés (objectifs et subjectifs) pendant 24 heures, 92 % pendant 48 heures, et 57 % pendant 72 heures,
- un comprimé quotidien de 50 mg bloque de façon significative ces effets et surtout abrase les effets du "flash".

La naltrexone a des actions pharmacologiques minimales : élévation transitoire et modérée de la pression diastolique, baisse de la température et diminution de la fréquence respiratoire.

Chez le sujet dépendant aux opiacés, la naltrexone entraîne une augmentation des concentrations de LH, de testostérone, mais n'a pas d'effet sur la prolactine. Elle jouerait un rôle dans la modulation des peptides opioïdes endogènes.

Elle augmente de façon réversible la sensibilité des récepteurs aux opiacés chez le Rat, sans que cela ait une signification clinique authentifiable (85).

PHARMACOCINÉTIQUE (Tableau VIII)

A dose substitutive, la cinétique de la buprénorphine permet une administration quotidienne ou tous les deux jours, en raison de l'augmentation de la durée de l'effet.

Les paramètres pharmacocinétiques du L.A.A.M. constituent son intérêt majeur.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la méthadone justifient une prise unique par jour chez la plupart des patients.

Les paramètres pharmacocinétiques de la naltrexone et sa large marge thérapeutique permettent une administration quotidienne, ou 2 à 3 fois par semaine.

■ La buprénorphine (54)

Après administration sublinguale, la buprénorphine atteint une concentration sanguine maximale en 90 minutes.

Sa biodisponibilité est proche de 55 % pour la solution alcoolique étudiées aux États-Unis, et 35 à 55 % pour la forme sublinguale. Elle est biotransformée au niveau hépatique où elle subit une N-déalkylation, une glucuroconjugaison et un cycle entéro-hépatique.

La N-désalkylbuprénorphine est un agoniste μ de faible activité intrinsèque.

L'élimination est bi- ou tri-exponentielle, et peut se résumer à une phase de distribution rapide, avec une demi-vie de 2 à 5 heures, et une phase d'élimination terminale de 20 à 25 heures. Son excrétion s'effectue essentiellement dans les fèces (80 %), le reste étant éliminé dans les urines.

À dose substitutive, sa cinétique permet une administration quotidienne ou tous les deux jours, en raison de l'augmentation de la durée de l'effet.

■ Le lévo-alpha- acétyl-méthadol (L.A.A.M.) (4)

Les paramètres pharmacocinétiques du L.A.A.M. constituent son intérêt majeur.

Administré sous forme liquide par voie orale, 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 entéro-hépatique et un métabolisme conduisant à des dérivés déméthylés (norL.A.A.M. et dinorL.A.A.M.).

L'élimination est principalement biliaire. Les métabolites, présents en grande quantité, sont actifs, et possèdent une longue durée de vie (48 heures pour le norL.A.A.M. et 96 heures pour le dinorL.A.A.M.).

Il existe un risque d'accumulation des métabolites actifs ce qui impose une administration tous les deux à trois jours (Lundi, Mercredi, Vendredi par exemple). Les hommes métabolisent moins bien que les femmes le L.A.A.M. en métabolites actifs. Toutefois cette différence n'excède pas les variations interindividuelles classiquement observées.

■ La méthadone (62, 87)

Administrée par voie orale, la méthadone est absorbée à 80 % en deux 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. La méthadone est principalement métabolisée par le foie.

Elle est réduite, oxydée, N-déméthylée, cyclisée puis conjuguée. Le métabolisme est auto-inductible pendant les quatre premières semaines de traitement et il est sensible aux inhibiteurs et activateurs du système microsomal hépatique (cytochrome P450 II D6).

L'élimination s'effectue par les urines, les fèces et la sueur selon les dérivés. Ces caractéristiques pharmacocinétiques justifient une prise unique quotidienne chez la plupart des patients.

■ La naltrexone (57)

Administré par voie orale, la naltrexone est rapidement et presque complètement absorbée à partir du tractus gastro-intestinal. Le pic de concentration plasmatique de naltrexone est atteint en 1,5 heures.

Elle subit un fort effet de premier passage hépatique.

Le reste (5 %) se distribue dans les tissus à des concentrations en équilibre avec celles du plasma. Pour cette raison, la distribution de la naltrexone est représentée par un modèle à deux compartiments.

Le volume de distribution, très important, est estimé à environ 1 350 litres.

Le taux de liaison aux protéines est de 21 % chez l'homme.

Le métabolite principal, d'origine hépatique, est le 6 bêta naltrexol (dérivé hydroxylé). Il présente des propriétés pharmacologiques équivalentes à celles de la naltrexone. Ses taux plasmatiques sont au moins 10 à 30 fois supérieurs à ceux de la molécule mère.

Dès lors, les vitesses individuelles de métabolisation influent sur la durée du blocage des effets des opiacés agonistes. La mise en évidence d'un métabolite mineur (noroxymorphone) puissant agoniste opiacé, permettrait d'expliquer les effets adverses de type agoniste observés après administration de naltrexone.

Le métabolite actif a une demi-vie plasmatique (12,9 h) trois fois plus importante que la molécule mère (3,9 h). Les concentrations plasmatiques de naltrexone diminuent suivant une courbe bi-exponentielle durant les premières 24 heures, puis elles diminuent de façon très lente avec une demi-vie terminale estimée de 96 heures. En cas d'administration quotidienne, l'accumulation de 6 bêta-naltrexol peut être évaluée à 38 %.

L'élimination de la naltrexone se fait principalement dans les urines ($Cl_R = 127$ ml/min - excrétion par filtration) sous forme conjuguée (70 % de la dose administrée en chronique). La clairance rénale du 6 bêta - naltrexol (283 ml/min) suggère qu'il subit une excrétion par filtration et sécrétion tubulaire.

L'éventuel passage de la barrière fœto-placentaire, ainsi que le passage dans le lait maternel de la naltrexone ou de son métabolite majeur, ne sont pas connus.

Il existe une excellente relation linéaire entre la dose administrée et l'aire sous la courbe aussi bien pour la naltrexone que pour son principal métabolite.

La cinétique est indépendante de la dose.

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. L'ajustement du schéma posologique en vue d'obtenir une réponse optimale est facilement réalisé.

ÉTUDES CLINIQUES

Une méta-analyse des résultats des traitements de substitution parus dans la littérature est rendue difficile par la diversité des critères de bonne évolution sous traitement malgré la mise au point de nouveaux outils d'évaluation standardisés. Elle serait par ailleurs soumise à des biais d'interprétation compte tenu des diversités sociologiques et historiques des expériences locales.

La méthadone reste la molécule de référence dans les études contrôlées internationales utilisant des substances agonistes.

Les premières études d'efficacité de la buprénorphine en tant que médicament de substitution ont permis de déterminer des posologies minimales, de s'assurer de sa tolérance clinique et ont montré qu'elle possède une efficacité comparable à celle de la méthadone sur l'abstinence à l'héroïne et sur la rétention au traitement (malade demeurant dans le cadre du traitement de substitution).

Les données clinique sur le L.A.A.M. sont encore fragmentaires. Le risque toxicologique est encore mal évalué chez l'homme.

Les essais thérapeutiques méthadone *versus placebo* montrent des différences nettes d'efficacité de façon significative. La méthodologie de ces essais a permis de mettre en évidence l'importance de la relation dose-effet et de la recherche d'une posologie optimale. La substitution par la méthadone chez des femmes enceintes toxicomanes est un traitement de choix.

Les études cliniques menées avec la naltrexone sont encore peu nombreuses et peu documentées.

Tableau VIII : Paramètres pharmacocinétiques de la méthadone, du L.A.A.M., de la buprénorphine et de la naltrexone (4, 54, 57, 62, 87)

L.A.A.M.	Buprénorphine S.L.	L.A.A.M. P.O.	Méthadone P.O.	Naltrexone P.O.
Biodisponibilité	35 - 55 %	90 %	41 - 99 %	40 - 80%
Tmax	90 min	1,5 - 2 h	2 - 3 h	0,99 ± 0,55 h
Liaison protéique	96 % α et β globulines	80 % α_1 glpt, albumine	60 - 90 % α_1 glpt, albumine	21 %
Vd	150 - 190 l à l'équilibre	1400 l à l'équilibre	280 - 500 l à l'équilibre	1350 l
Métabolisme	Métabolisme hépatique, métabolite actif M1	Métabolisme hépatique Métabolites actifs M1 et M2 +++	Métabolisme hépatique auto-inductible métabolite actif mineur	Métabolisme hépatique cycle entéro-hépatique, métabolite actif M1
Élimination globale	fèces (80 %) urines (27 %)	fèces (70 %) urines (30 %)	fèces +++ urines ++	urines (métabolite conjugué) (70 %) fèces (30 %)
tl/2 M.M.	20 - 25 h	62 h	18 - 32 h	3,92 ± 2,51 h
tl/2 Met 1		48 h		12,88 ± 4,82 h
tl/2 Met 2		96 h		
Cl pl.	1275 ml/min	260 ml/min	54 - 149 ml / min	1500 ml/min

S.L. : sublinguale ;

P.O.: *per os* - voie orale ;

M.M. molécule mère;

Met 1 métabolite actif 1 ;

Met 2 métabolite actif 2 ;

glpt : α_1 glycoprotéine.

■ Préambule

Une méta-analyse des résultats des traitements de substitution parus dans la littérature est rendue difficile par la diversité des critères de bonne évolution sous traitement.

Elle serait soumise à des biais d'interprétation compte tenu des diversités sociologiques et historiques des expériences locales.

■ Critères d'évaluation

1. Éléments directs et indirects de bonne réponse

Les premières études internationales ont évalué l'efficacité des traitements par des éléments directs et indirects de bonne réponse :

- objectivation de la diminution de la consommation de substances illicites par recherche de ces produits dans les urines,
- observation comportementale,
- évolution des conduites délictueuses,
- rétention au traitement,
- effets subjectifs,
- réhabilitation sociale,
- taux de séroconversion HIV.

Cette diversité des paramètres d'efficacité permet de situer l'impact des traitements sur des comportements ou rapports sociaux, mais rarement sur des aspects psychopathologiques.

2. Nouveaux outils d'évaluation standardisés

De nouveaux outils d'évaluation standardisés se sont développés :

- Addiction Severity Index (A.S.I.) : analyse du degré de dépendance,
- Addiction Research Center Inventory (ARCI) : analyse des effets subjectifs,
- Digit Symbol Substitution Task (DSST) : analyse des effets psychomoteurs,
- Weak Opiate Withdrawal Scale (WOWS) : analyse des effets subjectifs observés au cours du sevrage.

Ils permettent déjà aux États-Unis, une meilleure analyse et comparaison des résultats, et ils permettront dans un proche avenir la réalisation d'études multicentrique internationales mieux contrôlées.

■ Études pilotes non contrôlées

De nombreuses études ont été réalisées avec des finalités différentes. Elles sont présentées dans les tableaux IX, X, XI et XII.

■ Études contrôlées

L'effet psychologique et somatique des produits employés dans les traitements de substitution rend difficile la mise en place d'étude contrôlée, randomisée, avec *placebo*.

La méthadone reste la molécule de référence des substances agonistes dans les études contrôlées internationales employées dans ce traitement. Ces études sont présentées dans les tableaux XIII, XIV et XV.

■ Analyse

1. Buprénorphine

Les premières études d'efficacité de la buprénorphine en tant que médicament de substitution ont permis de déterminer des posologies minimales et de s'assurer de sa tolérance clinique dans cette indication (42).

Les récentes études cliniques comparant buprénorphine et méthadone ont montré que :

- la buprénorphine possède une efficacité comparable à celle de la méthadone sur l'abstinence à l'héroïne et sur la rétention au traitement lors d'un suivi de 6 mois,

- 8 mg/j de buprénorphine semblent aussi efficaces que 60 mg/j de méthadone,

- les posologies optimales de buprénorphine (4 à 16 mg/j) assurent une efficacité comparable à celle obtenue avec les fortes doses de méthadone

Toutefois, les posologies de buprénorphine utilisées dans ces études restent discutées.

2. L.A.A.M.

Les données cliniques sur le L.A.A.M. sont encore fragmentaires.

Le risque toxicologique est encore mal évalué chez l'homme.

Tableau IX : Études cliniques non contrôlées de la buprénorphine

Réf.	Type d'étude protocoles	Objectifs	Patients	Paramètres étudiés	Principaux résultats
44	Étude pilote non contrôlée en ouvert et à dose multiple, posologies : 2, 3, 4, 6, ou 8 mg/j	Étude d'acceptabilité sur 5 semaines	41 (31 hommes, 10 femmes) 31 ans	Rétention au traitement*, analyse toxicologique urinaire, effets subjectifs et physiologiques, symptômes de sevrage	Des doses supérieures à 4 mg/j doivent être employées pour supprimer l'usage illicite d'opiacés. Des symptômes de sevrage peuvent être observés en début de traitement de relais par la méthadone, mais pas en fin de traitement en passant à la naltrexone
Non publié	Étude multicentrique française non contrôlée, en ouvert, à dose multiple, groupes parallèles	Étude du rythme d'administration sur 5 jours	44 (34 hommes, 10 femmes) 18 à 40 ans	Rétention au traitement*, analyse toxicologique urinaire, effets subjectifs	Il n'apparaît pas de différence entre une administration quotidienne unique, double ou triple
71	Étude pilote non contrôlée, en ouvert, à dose multiple, en cross-over et à dose-ranging: 2, 4, 8, 12 et 16 mg/j	Recherche d'efficacité	30 (17 hommes, 13 femmes) moyenne d'âge : 35 ans	Analyse toxicologique urinaire et effets subjectifs	La buprénorphine a un impact significatif sur l'usage illicite de substances opiacées, mais a moins d'impact sur l'usage de cocaïne

Tableau X : Études cliniques non contrôlées du L.A.A.M.

Réf.	Type d'étude protocoles	Objectifs	Patients	Paramètres étudiés	Principaux résultats
30	Étude pilote en ouvert, trois voies d'administration, trois formulations différentes de l'alpha acétyl méthadol, doses uniques et répétées quotidiennement	Étudier la durée d'action et le pouvoir addictif du racémate, des formes dextrogyre et lévogyre	26 anciens toxicomanes aux opiacés	Effets subjectifs physiologiques, toxicité, syndromes de sevrage	L'administration par voie orale de L.A.A.M., prévient les signes de manque aux opiacés et agit pendant plus de 72 h. L'administration répétée du produit est toxique pour les fonctions vitales
16	Étude pilote en ouvert	Étudier l'efficacité du dérivé lévogyre administré <i>per os</i>	74 auparavant sous méthadone	Rétention au traitement*, préférence / méthadone, toxicité, rythmes d'administration	Le L.A.A.M. est une alternative efficace à la méthadone, sa durée d'action plus longue permet une administration toutes les 48 - 72 heures
84	Étude de phase III, multicentrique, selon deux protocoles, l'un en ouvert, l'autre comparant le L.A.A.M. à la méthadone	Étudier l'efficacité et la sécurité d'emploi du L.A.A.M. sur 40 semaines	6000	Recherche de la prise de substances illicites	Le L.A.A.M. présente une efficacité comparable à celle de la méthadone, et une bonne sécurité d'emploi

Tableau XI : Études cliniques non contrôlées de la méthadone

Réf.	Type d'étude protocoles	Objectifs	Patients	Paramètres étudiés	Principaux résultats
12	Étude épidémiologique évaluative du fonctionnement des centres de soins par des évaluateurs indépendants	Évaluation de l'efficacité globale de 6 centres de soins par la méthadone sur la côte Est des USA	633 hommes	Addiction Severity Index & paramètres spécifiques à l'audit	Efficacité de la méthadone, efficacité fonction de la dose prescrite et des services psychosociaux disponibles
24	Essai ouvert, chaque sujet étant son propre témoin posologie: 50 à 150 mg/j	Première étude d'efficacité clinique	22	Observations comportementales, recherche de toxiques urinaires pour le suivi de la prise de substances illicites	Abstinence à l'héroïne et amélioration de la réinsertion sociale des patients dont les prises en charge antérieures avaient échoué
27	Revue de la littérature	Modalités de prise en charge des femmes enceintes toxicomanes	NR	Risque de fausse couche, mortalité infantile	Le traitement de substitution par la méthadone apparaît comme le traitement de choix de la femme enceinte héroïnomanne par rapport au sevrage
34	Étude randomisée, ouverte sur 4 ans	Déterminer l'efficacité d'une prise en charge associant la méthadone par rapport à une prise en charge sans méthadone	34	Morbidité et mortalité, consommation de drogues, emprisonnement	Innocuité de la méthadone Amélioration de l'état de santé des sujets traités avec la méthadone et abstinence à l'héroïne
45'	Revue de la littérature	Détermination des effets médicaux de la méthadone à court et long terme	NR	Signes cliniques, paramètres biologiques	Innocuité de la méthadone à long terme, amélioration de l'état de santé physique des sujets
53	Étude randomisée sur 6 mois posologie : 60 mg/j	Étude de l'influence des traitements et services associés sur l'efficacité du traitement par la méthadone	92 hommes héroïnomanes (par voie IV)	Recherche de toxiques urinaires pour le suivi de la prise de substances illicites, critères d'évaluation de l'ASI	Accroissement de l'efficacité du traitement par la méthadone grâce aux services psychosociaux et aux soins médicaux

NR: Non renseigné

Tableau XI : Études cliniques non contrôlées de la méthadone (suite)

Réf.	Type d'étude protocoles	Objectifs	Patients	Paramètres étudiés	Principaux résultats
61	Étude en double aveugle sur trois ans entre un groupe traité avec une dose constante moyenne (97 mg/j) et un autre recevant une dose progressivement décroissante de méthadone	Évaluation de l'efficacité pharmacologique de la méthadone seule par rapport à des systèmes de prise en charge associés	100 héroïnomanes	Rétention au traitement* Activités délictueuses Recherches urinaires de toxiques pour le suivi de la prise de substances illicites	Efficacité du traitement par la méthadone seule ; sortie de l'étude plus rapide des sujets du groupe de sevrage progressif par rapport au premier groupe
75	Étude en double aveugle contre placebo pendant 5 semaines (période d'adaptation) puis 15 semaines (dose fixe) posologies: 50, 20 ou 0 mg/j	Comparaison de l'efficacité d'une dose moyenne et d'une dose faible de méthadone	247 dépendants aux opiacés et utilisateurs de cocaïne	Rétention au traitement* Recherches urinaires de toxiques	Existence d'une relation dose-réponse Les doses faibles (20 mg) sont inefficaces pour diminuer la consommation de substances illicites

* malade demeurant dans le cadre du traitement de substitution

Tableau XII : Études cliniques non contrôlées de la naltrexone

Réf.	Type d'étude protocoles	Objectifs	Patients	Paramètres étudiés	Principaux résultats
68	Naltrexone - Induction : 50 mg/j - 6 semaines suivantes : . lundi, mardi, mercredi, jeudi vendredi : 50 mg/j . Samedi : 100 mg/j - 16 semaines suivantes : 100, 100, 150 mg/j 3 fois par semaine	Comparaison de traitements attribués au hasard chez des patients ambulatoires	- Naltrexone : 23 - Naltrexone et thérapie comportementale : 20 - Thérapie comportementale : 20	Comportement chez des toxicomanes de sexe masculin, âgés en moyenne de 26,9 ans	Les patients des groupes naltrexone et naltrexone + thérapie comportementale sont restés en traitement presque 2 fois plus longtemps que ceux du groupe thérapie comportementale seule. L'absence d'opiacés dans les urines a été plus fréquente dans les 2 premiers groupes

Tableau XIII : Études cliniques contrôlées de la buprénorphine *versus* méthadone

Réf.	Type d'étude protocoles	Objectifs	Patients	Paramètres étudiés	Principaux résultats
38	Étude contrôlée, en double aveugle, à dose multiple, et en groupe parallèle Posologies : buprénorphine : 8 mg/j, méthadone : 20 ou 60 mg/j	Comparaison d'efficacité sur 180 jours	162 113 hommes 49 femmes 23 à 47 ans	Rétention au traitement*, analyses toxicologiques urinaires, effets subjectifs et adverses	La buprénorphine à 8 mg/j par voie sublinguale est aussi efficace que la méthadone par voie orale à 60 mg/j et plus efficace que la méthadone à 20 mg/j pour la maintenance et la réduction des prises illicites d'opiacés
78	Étude contrôlée, en double aveugle, à dose multiple, et en groupe parallèle Posologies : buprénorphine : 8 à 16 mg/j, méthadone : 50 à 90 mg/j	Comparaison d'efficacité sur 26 sem. 19 à 50 ans	164 116 hommes 48 femmes	Rétention au traitement*, analyses toxicologiques urinaires,	Les deux groupes ont des résultats similaires. Il existe une relation effet/dose sur la réduction de prises illicites d'opiacés
43	Étude contrôlée, en double aveugle, à dose multiple, et en groupe parallèle Posologies : buprénorphine : 2 ou 6 mg/j, méthadone : 35 ou 65 mg/j,	Comparaison d'efficacité sur 26 sem.	125 91 hommes 34 femmes 21 à 43 ans	Rétention au traitement*, analyses toxicologiques urinaires	Quelles que soient les doses, la méthadone est plus efficace que la buprénorphine, mais l'usage illicite de substances opiacées est réduit de façon plus marquée à 6 mg/j qu'à 2 mg/j
Ling Non publié	Étude contrôlée, en double aveugle, à dose multiple, et en groupe parallèle	Comparaison d'efficacité de posologies : buprénorphine : 8 mg/j, méthadone : 30 ou 80 mg/j, pdt 52 sem.	225 179 hommes, 46 femmes	Rétention au traitement*, analyses toxicologiques urinaires et effets subjectifs	La méthadone à 80 mg/j est plus efficace que la buprénorphine à 8 mg/j, celle-ci étant comparable à la méthadone à 30 mg/j et ce pendant la première phase du traitement A plus long terme, la buprénorphine semble avoir des avantages
72	Étude contrôlée, en double aveugle, à dose multiple, et en groupe parallèle Posologies: buprénorphine : 4 ou 12 mg/j, méthadone 20 ou 65 mg/j	Comparaison d'efficacité sur 26 sem.	120 83 hommes 37 femmes	Rétention au traitement*, analyses toxicologiques urinaires et effets subjectifs	Les hautes doses de buprénorphine et de méthadone sont plus efficaces que les faibles doses

* malade demeurant dans le cadre du traitement de substitution

Tableau XIII : Études cliniques contrôlées de la buprénorphine *versus* méthadone (suite)

Réf.	Type d'étude protocoles	Objectifs	Patients	Paramètres étudiés	Principaux résultats
79	Étude contrôlée, en double aveugle, à dose multiple, et en groupe parallèle Posologies : buprénorphine : 8 à 16 mg/j méthadone : 50 à 90 mg/j	Comparaison d'efficacité sur 26 sem.	51 36 hommes 15 femmes 18 à 44 ans	Rétention au traitement*, analyses toxicologiques urinaires	Les deux traitements sont aussi efficaces. Les doses administrées chez les utilisateurs de cocaïne sont nettement supérieures à celles observées chez les sujets exclusivement dépendants aux opiacés
14	Étude contrôlée, en double aveugle, cross-over.	Comparaison de deux rythmes d'administration Administration quotidienne ou tous les 2 jours en doublant la dose journalière	13 8 hommes 5 femmes 28 à 45 ans	Effets subjectifs et physiologiques	Par voie sublinguale, la buprénorphine peut être administrée en toute sécurité toutes les 48 heures en doublant la dose quotidienne de traitement

Tableau XIV : Études cliniques contrôlées L.A.A.M./méthadone

Réf.	Type d'étude protocoles	Objectifs	Patients	Paramètres étudiés	Principaux résultats
49	Résumé des études de phase II multicentriques réalisées par la Veterans Administration, en double aveugle, comparant le L.A.A.M. (80 mg 3 fois par semaine) à la méthadone (50 ou 100 mg/j)	Comparaison d'efficacité et de tolérance L.A.A.M./ Méthadone pdt 40 sem.	430 hommes toxicomanes aux opiacés depuis 7,2 ans en moyenne	Rétention au traitement*, recherche de toxiques urinaires, effets physiologiques et subjectifs, réinsertion sociale	Rétention* moins bonne pour le LAAM et la méthadone à 50 mg/j, pas de différence d'efficacité ou de toxicité
50	Résumé des études de phase II multicentriques réalisées par le SOADOAP, en double aveugle comparant le L.A.A.M. à la méthadone selon 3 protocoles Posologies variables sans excéder 100 mg 3 fois par semaine pour le L.A.A.M.	Comparaison d'efficacité et de tolérance LAAM/ Méthadone pdt 40 sem.	636 hommes âge moyen : 29 ans auparavant sous méthadone	Rétention au traitement*, recherche de toxiques urinaires, effets physiologiques et subjectifs réinsertion sociale	Rétention* moins bonne pour le LAAM en début de traitement, pas de différence d'efficacité ou de toxicité

* malade demeurant dans le cadre du traitement de substitution

Tableau XV : Études cliniques contrôlées de la naltrexone

Réf.	Type d'étude protocoles	Objectifs	Patients	Paramètres étudiés	Principaux résultats
58	Étude contrôlée contre <i>placebo</i> , en double aveugle <i>Posologie</i> : - naltrexone : 50 mg/j - héroïne : 10 mg x 4/j jusqu'à un maximum de 40 mg/j en IV	Analyse de l'usage de l'héroïne, en présence ou en l'absence d'un blocage par la naltrexone chez des patients hospitalisés	- Naltrexone : 3 - <i>Placebo</i> : 9 Héroïnomanes de sexe masculin âgés de 22 à 29 ans	Consommation d'héroïne	La naltrexone réduit significativement l'auto-administration d'héroïne. Les groupes naltrexone et <i>placebo</i> ont consommé respectivement 2,5 % à 7,5 % et 57,5 % à 100 % de l'héroïne disponible. La naltrexone provoque des effets indésirables minimes.
40	Étude contrôlée contre <i>placebo</i> , en double aveugle <i>Posologie</i> : naltrexone : - induction : 5, 10, 20, 40, 70 et 100 mg du lundi au samedi - entretien : 50 mg du lundi au vendredi et 100 mg le samedi - puis 100 100 - 150 mg 3 fois par semaine	Traitement de la toxicomanie aux opiacés chez des patients ambulatoires	- Naltrexone : 94 - <i>Placebo</i> : 98 Toxicomanes anciens toxicomanes, patients sous traitement de soutien par la méthadone âgés d'au moins 18 ans	- Utilisation détectée de drogues - Temps durant lequel le sujet est resté dans l'étude.	- L'utilisation détectée d'opiacés chez tous les patients traités par la naltrexone est moindre que celle des patients qui ont reçu le <i>placebo</i> - Les sujets sous naltrexone sont restés plus longtemps dans l'étude que ceux sous <i>placebo</i> . - Le besoin en héroïne est significativement moindre chez les patient sous naltrexone que chez ceux sous <i>placebo</i> . - Aucune différence significative n'a été relevée en ce qui concerne les changements sociaux/psychologiques ou l'évolution globale. - La naltrexone a paru bien tolérée aux doses utilisées.
56	Étude contrôlée où chaque sujet est son propre témoin <i>Posologie</i> : - naltrexone : 75 mg/j - héroïne : 6,0 à 60 mg/j en doses fractionnées, par intervalles d'au moins 2 heures	Accès à l'héroïne de patients hospitalisés, avec ou sans blocage par la naltrexone	13 Toxicomanes à l'héroïne, de sexe masculin, âgés de plus de 22 ans	Besoin en héroïne	Les cotations de l'envie en héroïne ont baissé jusqu'à des niveaux extrêmement bas une fois que les sujets ont cessé renoncé à outrepasser le blocage exercé par la naltrexone. Durant le traitement, la consommation d'héroïne a été presque entièrement éliminée.

3. Méthadone

Les premières études d'efficacité de la méthadone comme traitement de substitution remontent à 1965, date de publication princeps de Dole et Nyswanger aux États-Unis. Les résultats permettaient d'observer une abstinence durable à l'héroïne, en limitant l'appétence, la consommation et la recherche de drogue, mais aussi une amélioration de l'insertion sociale parmi les premiers patients traités et dont les prises en charge antérieures avaient échoué à de nombreuses reprises.

Ces repères historiques ne peuvent estomper tout le travail préliminaire de réflexion et de recherche qui, dans l'idée d'un traitement de substitution, a fait de la méthadone une modalité thérapeutique particulière.

L'analyse des taux de séroconversion HIV dans les populations d'héroïnomanes traités par la méthadone, voire l'analyse des incidents de criminalité ou d'actes de délinquance (souvent de nécessité) a sans doute donné une impulsion au développement des politiques de soins aux toxicomanes et des traitements de substitution dans les années 1980.

Les essais thérapeutiques méthadone *versus placebo* rapportés ici montrent des différences nettes d'efficacité de façon significative. La méthodologie de ces essais a permis de mettre en évidence l'importance de la relation dose-effet et de la recherche d'une posologie optimale (76, 77). Ceci est confirmé par les études comparatives d'efficacité menées dans différents centres.

Au cours de la dernière décennie, les recherches ont eu pour but de déterminer des facteurs pronostics et d'efficacité des différentes modalités de traitement.

Ne réduisant pas l'efficacité de la substitution par la méthadone à sa seule pharmacocinétique, Mac Lellan a montré toute l'importance de l'accompagnement réalisé autour de la délivrance du médicament, ainsi que celle des systèmes d'offre de soins ou des services mis en place.

Les modalités thérapeutiques qui s'ajoutent à la délivrance de la méthadone sont rarement décrites dans les études d'efficacité réalisées dans un centre donné.

Les résultats en terme d'efficacité, rapportés dans chaque centre d'études, sont-ils vraiment comparables en l'absence de précisions sur certaines conditions ou spécificités géographiques ? Comment réaliser une méta-analyse d'efficacité en comparant des programmes géographiquement différents et dont les modalités de soins ont pu évoluer au cours du temps ?

De façon parallèle au développement de la recherche, des indications privilégiées de la méthadone ont pu être étudiées.

Ainsi, il a été montré que la substitution par la méthadone chez des femmes enceintes toxicomanes est un traitement de choix.

4. Naltrexone

Les études cliniques menées avec la naltrexone sont encore peu nombreuses et peu documentées (Tableaux XII et XV).

5. Conclusion

La multitude des paramètres d'efficacité des traitements de substitution, les particularités des différents centres spécialisés ne doivent pas limiter l'interprétation des résultats obtenus. L'efficacité de ces modalités de traitement est actuellement bien documentée.

Les indications respectives des agonistes opiacés devraient s'affiner dans le même temps que les facteurs prédictifs de réponses aux traitements pourront être précisés par les études en cours avec des méthodologies rigoureuses.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

(1, 2, 5)

La totalité des informations rapportées ci-après figure dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché français de la méthadone, dans les résumés des caractéristiques des produits français - buprénorphine haute dose et naltrexone - et dans le résumé des caractéristique du produit américain, le L.A.A.M.

■ Indications

Les agonistes opiacés sont employés dans le traitement substitutif de la dépendance aux opiacés.

La buprénorphine a obtenu l'AMM pour le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. La méthadone est indiquée dans le traitement substitutif de la dépendance majeure et avérée aux opiacés conformément au cadre réglementaire notamment chez la femme enceinte héroïnomanes. Le L.A.A.M. dispose d'une ATU dans le traitement substitutif de la dépendance aux opiacés. La naltrexone est indiquée dans la prévention tertiaire pour éviter les rechutes et en traitement de soutien après la cure de sevrage, en consolidation.

1. Buprénorphine

A obtenu une AMM pour les comprimés sublinguaux à 0,4 mg, 2 mg et 8 mg, dans :

1.1. *Traitement substitutif de la dépendance aux opiacés de l'adulte*

1.2. *Substitution selon un cadre réglementaire et des indications en cours d'élaboration*

2. L.A.A.M.

N'a pas d'AMM en France. Une ATU peut être obtenue pour le :

Traitement substitutif de la dépendance aux opiacés.

Aux États-Unis, les indications du L.A.A.M. sont identiques à celles de la méthadone à l'exception de la grossesse et de l'allaitement.

3. Méthadone

A une AMM en France pour les formes à 5, 10 et 20 mg dans :

3.1. *Traitement substitutif de la dépendance majeure et avérée aux opiacés conformément au cadre réglementaire*

3.2. *Traitement substitutif des femmes héroïnomanes en cours de grossesse (meilleure balance bénéfice / risque pour la méthadone que pour l'héroïne)*
(Cf. chapitre "méthadone et grossesse")

4. Naltrexone

A une AMM en France pour :

4.1. *Prévention tertiaire pour éviter les rechutes*

4.2. *Traitement de soutien après la cure de sevrage, en consolidation*

Les études menées après sevrage de substances illicites ou de méthadone, montrent que la naltrexone peut être employée après substitution agoniste menée à terme, si le patient en éprouve le besoin.

Il n'existe pas de cadre réglementaire DGS/SP3 s'y rapportant.

Remarque : en raison de ses propriétés, elle est étudiée dans le traitement de l'autisme, de l'auto-agressivité. Elle vient d'obtenir l'agrément de la Food and Drug Administration dans une nouvelle indication, l'alcoolisme.

■ Contre-indications

Les contre-indications communes aux agonistes opiacés sont multiples mais toujours à reconsidérer en fonction des pathologies associées.

L'utilisation de la naltrexone (antagoniste) est formellement contre-indiquée chez les sujets en état de dépendance aux opiacés.

En dehors de l'hypersensibilité propre à chaque médicament, les contre-indications communes ou spécifiques sont rapportées ci-dessous.

1. Contre-indications communes aux substances agonistes

Les contre-indications communes aux substances agonistes sont multiples mais à toujours reconsidérer en fonction des pathologies associées :

- insuffisance respiratoire sévère, asthme,
- insuffisance rénale (risque cumulatif), sauf pour la buprénorphine,
- insuffisance hépatocellulaire grave,
- traumatisme crânien et hypertension intracrânienne, état convulsif,
- intoxication alcoolique aiguë et *delirium tremens*,
- syndrome abdominal douloureux aigu d'étiologie inconnue, dont l'évolution risquerait d'être masquée.

2. Buprénorphine

Pas de contre-indication spécifique.

3. L.A.A.M.

Grossesse et allaitement.

4. Méthadone

Pas de contre-indications spécifiques

5. Naltrexone

- 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.

■ Mises en garde

Les agonistes opiacés potentialisent toutes les dépendances aux substances psycho-actives. L'arrêt brutal d'un traitement prolongé par un agoniste entraîne un syndrome de sevrage.

Chez les sujets dépendants aux opiacés, l'administration de naltrexone (antagoniste) provoque un syndrome de sevrage grave et durable (48 heures).

La sécurité d'emploi des agonistes opiacés chez les sujets de moins de 18 ans n'a pas été établie.

1. Mises en garde communes aux agonistes

Les opiacés participent au renforcement du comportement de recherche. Ils potentialisent toutes les dépendances aux substances psycho-actives (2).

Les équipes spécialisées et les cliniciens doivent surveiller avec la même attention la consommation d'opiacés et celle de cocaïne ou d'autres substances toxicomanogènes.

La consommation de cocaïne sera d'autant plus difficile à arrêter que les agonistes opiacés en estompent les effets déplaisants (anxiété, hallucinations, délire paranoïaque...), même s'ils en atténuent les brefs effets plaisants (stimulation, euphorie, excitation...) (77).

L'arrêt brutal d'un traitement prolongé par un agoniste, pur ou partiel, entraîne un syndrome de sevrage qu'il est possible de réduire par une diminution progressive des doses.

2. Buprénorphine

L'instauration d'un traitement par la buprénorphine chez un toxicomane doit être prudente en raison de l'existence d'effets imprévisibles (synergie ou antagonisme) en cas de persistance de la dépendance aux opiacés.

Le relais méthadone - buprénorphine se fait en réduisant la dose de méthadone à un maximum de 30 mg/j puis à distance de la dernière prise, en instaurant progressivement le traitement par la buprénorphine.

24 heures après la dernière prise de méthadone ou dès les premiers signes de manque, il faut administrer une dose initiale de 1 à 2 mg. Les doses sont ensuite progressivement augmentées jusqu'à la disparition du manque obtenu lorsqu'un blocage suffisant des récepteurs μ est réalisé.

3. L.A.A.M.

À l'initiation du traitement, les patients doivent être avertis

de la latence d'effet du L.A.A.M. et du risque de surdosage en cas d'utilisation au cours de cette période d'autres substances psycho-actives, l'alcool notamment.

Il est recommandé de ne pas administrer le L.A.A.M. au cours de la grossesse ou en période d'allaitement (les études animales étant incomplètes et les données cliniques sur la gestation et l'excrétion dans le lait maternel étant inexistantes). Si une grossesse survient chez une femme sous L.A.A.M., il faut effectuer un relais à la méthadone.

4. Naltrexone

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

- avoir effectué un sevrage du produit opiacé ; la durée de ce sevrage varie selon les produits (5 à 7 jours pour l'héroïne, 10 jours pour la méthadone),
- avoir vérifié l'absence de substances opiacées dans les urines.

La confirmation de l'absence d'opiacés peut éventuellement être réalisée en utilisant la naloxone (NARCAN®), antagoniste morphinique de courte durée d'action (cf Protocole de confirmation de la non dépendance physique aux opiacés, ci-dessous).

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

En cas de nécessité d'un traitement antalgique ou anesthésique opiacé, une dose plus forte d'opiacé est nécessaire pour soulager les douleurs, et la surveillance médicale doit être accrue en raison du risque de dépression respiratoire plus profonde et plus prolongée.

Protocole de confirmation de la non dépendance physique aux opiacés

- Dépistage urinaire

L'absence d'opiacés dans les urines ne suffit pas à prouver l'absence de dépendance mais le dépistage urinaire permet de limiter l'emploi du test à la naloxone et la survenue des risques liés à ce test.

- Test à la naloxone

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

■ Précautions d'emploi

Les agonistes opiacés doivent être utilisés avec précaution en cas d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale, d'hypothyroïdie, d'insuffisance surrénalienne, de pathologie uréthro-prostatique, d'hypertension intracrânienne et de troubles du rythme cardiaque.

La naltrexone (antagoniste) doit être utilisée avec précaution en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale.

— 1. Précautions d'emploi communes aux agonistes —

- Les agonistes opiacés doivent être utilisés avec précaution en cas d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale, d'hypothyroïdie, d'insuffisance surrénalienne, de pathologie uréthro-prostatique (risque de rétention urinaire), d'hypertension intracrânienne, de troubles du rythme cardiaque et d'asthme.

- En raison de la baisse de la vigilance induite par ces produits, les patients doivent être informés des risques liés à la conduite d'un véhicule et à l'utilisation d'une machine.

— 2. Buprénorphine —

La décision d'utiliser la buprénorphine en cas de grossesse ou d'allaitement, devra être prise après évaluation précise des risques (l'innocuité vis à vis de l'embryon et du nouveau né n'ayant pas été démontrée).

— 3. L.A.A.M. —

- Le L.A.A.M. doit être administré trois fois par semaine et ne doit pas être remis au patient (en raison du risque de surdosage encouru).

- En cas d'insuffisance hépatique sans traduction clinique, l'administration de L.A.A.M. pourra se faire en assurant un suivi régulier des fonctions hépatiques.

- Aucune étude cinétique du L.A.A.M. n'a été réalisée en cas d'insuffisance hépatique ou rénale cliniquement exprimées.

Aussi faut-il mieux préférer la méthadone au L.A.A.M., dont le métabolisme est beaucoup moins complexe et ne conduit pas à des dérivés actifs majeurs.

- A l'initiation du traitement par le L.A.A.M., à faible dose, les patients présentent occasionnellement des symptômes de sevrage.

L'augmentation trop rapide des doses afin de supprimer ces symptômes peut conduire à un surdosage.

— 4. Méthadone —

Cf Précautions d'emploi communes aux agonistes

— 5. Naltrexone —

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.

Il est recommandé de répéter les tests tous les mois au cours du premier semestre de traitement.

■ Effets indésirables, chez les sujets dépendants aux opiacés

Les principaux effets indésirables décrits sont pour la buprénorphine insomnie et céphalée ; pour le L.A.A.M. malaises, insomnie, anxiété, troubles sexuels, éjaculation difficile, dépression, asthénie, douleur abdominale, constipation, arthralgie... ; pour la méthadone troubles du sommeil, vertiges, sédation, troubles digestifs, sudation, hypotension orthostatique, dépression respiratoire légère... ; pour la naltrexone toxicité hépatique, insomnie, anxiété, nervosité, manque d'énergie, crampes, douleurs abdominales, nausées, douleurs musculaires et articulaires, céphalées...

— 1. Buprénorphine —

Les principaux effets indésirables décrits sont l'insomnie et les céphalées.

— 2. L.A.A.M. —

2.1. Effets dont l'incidence est supérieure à 1 %

Après administration de L.A.A.M., il a été noté: malaises (11 %), insomnie (9 %), anxiété, troubles sexuels, éjaculation difficile, dépression, asthénie, douleur abdominale, constipation, arthralgie.

2.2. Effets dont l'incidence est inférieure à 1 %

Il a été observé des cas d'hypotension posturale et de myalgie.

2.3. Effets sans relation de causalité connue

Chez certains patients, il a été observé à l'électrocardiogramme un allongement de l'intervalle QT, des palpitations, une syncope, ou des symptômes subjectifs signant des troubles du rythme cardiaque qui doivent alerter le clinicien. Celui-ci doit rapidement évaluer les risques encourus par le patient.

Des cas d'hépatites et des troubles des fonctions hépatiques ont été rapportés.

3. Méthadone

- Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de prise de méthadone sont des troubles du sommeil, des vertiges, une sédation, des nausées, des vomissements, une constipation, une prise de poids de la sudation, une hypotension orthostatique et une dépression respiratoire légère à modérée.
- Chez l'homme, il apparaît des troubles sexuels qui s'estompent progressivement après stabilisation de la posologie.

4. Naltrexone

4.1. Toxicité hépatique

Un récent essai clinique a montré que la naltrexone pouvait provoquer une altération hépatocellulaire biodépendante et réversible.

Une surveillance hépatique périodique est donc nécessaire, d'autant que les fonctions hépatiques sont fréquemment altérées chez les toxicomanes.

4.2. Effets dont l'incidence est supérieure à 10 %

Après administration de naltrexone, il a été signalé: insomnie, anxiété, nervosité, manque d'énergie, crampes, douleurs abdominales, nausées, douleurs musculaires et articulaires, céphalées.

4.3. Effets dont l'incidence est inférieure à 10 %

Il a été rapporté : inappétence, diarrhée, constipations, sensation de soif, irritabilité, tristesse, étourdissement, rash cutané, éjaculation retardée, baisse de la libido, écoulement nasal, douleur thoracique, hypersudation.

■ Interactions médicamenteuses

L'association des agonistes opiacés avec le gamma-hydroxybutyrate de sodium ou les I.M.A.O. non sélectifs est contre-indiquée. Les effets des autres dépresseurs du système nerveux peuvent être potentialisés. L'association des agonistes opiacés avec les agonistes partiels, les ago-antagonistes et les antagonistes est fortement déconseillée.

Chaque produit peut présenter des interactions médicamenteuses spécifiques.

A l'exception des interactions pharmacologiques avec les opiacés agonistes, il n'y a pas d'interaction médicamenteuse décrite avec la naltrexone.

1. Interactions médicamenteuses communes aux agonistes opiacés

- L'association des agonistes opiacés avec le gamma-hydroxybutyrate de sodium (GAMMA-OH®) ou les I.M.A.O. non sélectifs (MARSILID®, NIAMIDE®) est contre-indiquée .
- Il peut y avoir potentialisation des effets des autres dépresseurs du système nerveux central (alcool, barbituriques, neuroleptiques, antihistaminiques, benzodiazépines, clonidine et apparentés) par les agonistes opiacés, avec risque de surdosage.
- Les associations de morphiniques purs entre eux majorent leurs effets indésirables, notamment le risque de dépression respiratoire.

L'association des agonistes opiacés avec les agonistes partiels, les ago-antagonistes et les antagonistes est fortement déconseillée.

- En cas d'anesthésie ou d'analgésie, les équipes médicales doivent être averties de la difficulté à réaliser de telles opérations et de la nécessité de renforcer la surveillance du patient, en raison de la tolérance induite par les opiacés.

- Chez l'animal, le potentiel opioïde des cytokines en général et de l'interféron recombinant humain alpha en particulier, pourrait être impliqué dans la neurotoxicité et la toxicité comportementale qu'ils provoquent. Leur association aux agonistes opiacés présente donc un risque éventuel de potentialisation de leur neurotoxicité. De récentes études cliniques visent à évaluer le potentiel neuroprotecteur de la naltrexone dans ce type de traitement (35).

2. Buprénorphine

Pas d'interaction spécifique.

3. L.A.A.M.

- Les métabolites du L.A.A.M. étant actifs voire plus actifs que la molécule mère, les inducteurs enzymatiques augmentent l'effet maximal du L.A.A.M. mais ils diminuent sa durée d'action.

Les sujets recevant des inhibiteurs du métabolisme hépatique présentent une diminution de l'activité du L.A.A.M. et/ou une augmentation de sa durée d'action.

- Les agonistes opiacés comme la mépéridine et le propoxyphène, N-déméthylés en métabolites actifs de longue action, ne doivent pas être employés en raison de leur inefficacité en présence de L.A.A.M.

En l'absence d'effet, les doses risquent d'être augmentées sans bénéfice thérapeutique, alors que les métabolites risquent de s'accumuler et de révéler leur toxicité.

4. Méthadone

- La méthadone ralentit le catabolisme hépatique lié au cytochrome P450.
 - Les inducteurs enzymatiques (rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, 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 (signification clinique incertaine).
 - Les alcalinisants urinaires diminuent la clairance rénale de la méthadone ; les acidifiants l'augmentent.
 - L'amitriptyline diminue la fraction libre de la méthadone ; la fluvoxamine augmente sa biodisponibilité (39).
 - La méthadone augmente de 30 à 40 % la biodisponibilité de l'A.Z.T.
- En administration chronique, la méthadone inhibe l'hydroxylation, la O - déméthylation et induit la N - déméthylation (31).

5. Naltrexone

A l'exception des interactions pharmacologiques avec les opiacés agonistes, il n'y a pas d'interaction médicamenteuse décrite avec la naltrexone.

■ Posologies, conditions d'administration et durée du traitement

L'objectif d'un programme thérapeutique substitutif est la recherche de la posologie optimale pour chaque patient. Les risques d'un sous-dosage (persistance de la prise de substances illicites, abandon du traitement) sans bénéfice médical, prévalent sur les risques d'un surdosage. Un soutien psychosocial doit être apporté au patient.

La dose initiale de buprénorphine doit être de 2 ou 4 mg. Les doses quotidiennes ultérieures doivent être ajustées jusqu'à un maximum de 16 mg. La prescription est limitée à 28 jours. Elle se fait sur carnet à souches. La posologie initiale de L.A.A.M. est de 20 à 40 mg trois fois par semaine. Elle est ensuite augmentée par palier de 5 à 10 mg jusqu'à 50 à 120 mg trois fois par semaine.

La posologie initiale de méthadone est de 20 mg. La dose d'entretien, varie entre 40 et 80 mg/j. La durée du traitement n'est pas limitée.

La posologie d'instauration de la naltrexone est de 25 mg à la première prise puis 50mg/j, voire 100-100-150 mg 3 j/ sem, ou 150-200 mg 2 j/ sem.

L'objectif d'un bon programme thérapeutique substitutif est la recherche de la posologie optimale pour chaque patient. Les risques d'un sous-dosage (persistance de la prise de substances illicites, abandon du traitement) sans bénéfice médical, prévalent sur les risques d'un surdosage (sédation, sudation importante, euphorie...).

Toutefois la recherche de la posologie optimale doit tenir compte de la nécessité d'administrer la posologie d'agoniste opiacé la plus faible possible afin de ne pas allonger excessivement la durée d'un éventuel sevrage en fin de traitement.

Fixer une posologie optimale standard, c'est risquer de ne pas reconnaître que certains patients peuvent présenter une tolérance différente de celle observée habituellement, et aussi d'oublier que d'autres sujets présentent des troubles métaboliques diminuant ou augmentant la durée de vie dans l'organisme de ces produits.

De telles difficultés et la nécessité d'apporter un soutien psychosocial au patient (pour asseoir l'efficacité du traitement), font que les cures de substitution doivent être conduites par des équipes bien rodées ou par des cliniciens réunis en réseau ville - hôpital.

Les conditions d'administration des agonistes opiacés dépendent des données toxicologiques, pharmacodynamiques et réglementaires (Cf. Renseignements généraux) (Tableau III).

1. Buprénorphine

La première dose de buprénorphine doit être administrée à distance de la prise antérieure d'opiacés agonistes.

La dose initiale doit être de 2 ou 4 mg.

Les doses quotidiennes ultérieures doivent être ajustées jusqu'à un maximum de 16 mg.

Après stabilisation, la dose de buprénorphine peut être réduite progressivement.

Seule l'administration quotidienne est préconisée en France. La durée de la prescription est limitée à 28 jours, elle se fait sur carnet à souche.

Relais méthadone - buprénorphine : cf p 35.

2. L.A.A.M.

- A l'instauration du traitement, chez un sujet dont la consommation d'héroïne n'est pas précisément connue, la posologie initiale de L.A.A.M. est de 20 à 40 mg trois fois par semaine.

Cette posologie est ensuite augmentée par palier de 5 à 10 mg jusqu'à 50 à 120 mg / trois fois par semaine. Au cours des essais cliniques, des doses allant jusqu'à 140 mg ont été employées.

- Les doses maximales autorisées sont : 140 - 140 - 140 mg ou 130 - 130 - 180 mg trois fois par semaine.

- Si le patient était auparavant sous méthadone, la dose initiale de L.A.A.M. est égale à 1,2 à 1,3 fois celle de la méthadone, sans excéder 120 mg à l'initiation du traitement.

- L'oubli d'une visite par le patient au centre, pour prendre son flacon de L.A.A.M., peut être compensé par la délivrance de méthadone (dotation de secours mise à disposition du patient). La méthadone ne doit pas être administrée à moins de 48 heures de la dernière prise de L.A.A.M. Sa posologie sera égale à 80 % de la plus faible posologie hebdomadaire de L.A.A.M. (posologie du lundi par exemple). Si cet oubli est supérieur à deux visites consécutives, la posologie de reprise sera égale à la moitié ou aux 3/4 de la posologie hebdomadaire la plus faible.

- L'arrêt du traitement peut se faire progressivement avec diminution de la posologie toutes les semaines, de 5 à 10 % de la dose précédente ; mais le sevrage brutal a aussi été utilisé avec succès.

- Aux États Unis, l'administration de L.A.A.M. se fait obligatoirement en centre spécialisé sans possibilité pour le patient d'emporter son traitement.

- Comme pour le traitement par la méthadone, le traitement par le L.A.A.M. nécessite, un fort soutien psychosocial du patient et des contrôles urinaires.

3. Méthadone

- A la mise en place du traitement, ou phase d'induction (recherche de la posologie optimale), la première prise ne doit jamais excéder 40 mg (dose toxique pour un adulte non dépendant aux opiacés). Chez un sujet dont la dépendance n'est pas précisément déterminée, la posologie initiale est de 20 mg jusqu'à atteindre 40 mg en quelques jours.

- La dose d'entretien, après stabilisation, est obtenue en augmentant la posologie journalière de 5 à 10 mg par semaine ; elle varie entre 40 et 80 mg/j. Parfois des doses supérieures à 100 mg / j peuvent être nécessaires.

- La durée du traitement n'est pas limitée.

- L'arrêt du traitement peut se faire progressivement en diminuant toutes les semaines la posologie de 5 à 10 mg. Le sevrage brutal a aussi été utilisé avec succès.

- En France, la durée de la prescription est limitée à 7 jours. . *Au cours de la phase d'induction*, ainsi qu'en voie de stabilisation (arrêt des prises de substances illicites, réouverture des droits sociaux ou/et reprise d'une activité professionnelle), le traitement est délivré quotidiennement au centre spécialisé.

En fonction de la situation du sujet et notamment au regard de sa stabilisation, le traitement pourra lui être confié pour une période toujours inférieure ou égale à 7 jours.

. *Après stabilisation*, les patients peuvent être suivis par un médecin libéral et obtenir leur traitement en pharmacie d'officine, tout en continuant si nécessaire à consulter régulièrement le centre spécialisé.

4. Naltrexone

Après sevrage physique, la posologie d'instauration progressive de naltrexone est de 25 mg à la première prise puis 50 mg / j, voire 100 - 100 - 150 mg trois jours par semaine, ou 150 - 200 mg 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-hebdomadaires de naltrexone visent à obtenir une meilleure compliance.

Le besoin de drogue s'estompe progressivement ; il disparaît chez 80 % des toxicomanes dans le premier mois.

La durée de la prescription de la naltrexone dépend du rythme des visites et des entretiens.

Il est important que l'administration soit effectuée par un proche du patient en dehors de ces visites.

La période initiale conseillée est de 3 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 la naltrexone n'est pas réservée aux seuls psychiatres ou équipes spécialisées.

■ Prescription

La buprénorphine est un psychotrope inscrit sur la liste I, obtenu sur prescription médicale spéciale (carnet à souches, selon un cadre réglementaire défini par la Direction Générale de la Santé).

Le L.A.A.M. est une substance stupéfiante sans usage thérapeutique en France, nécessitant une A.T.U.

La méthadone est une substance stupéfiante obtenue par prescription sur carnet à souches, selon un cadre réglementaire défini par la Direction Générale de la Santé.

La naltrexone est un psychotrope inscrit sur la Liste I, obtenu sur prescription médicale.

En France, la Direction Générale de la Santé définit le cadre réglementaire d'utilisation de la méthadone et de la buprénorphine employées à visée substitutive. Ce cadre administratif permet de redéfinir les rôles du Pharmacien des Hôpitaux dans cette prise en charge (Cf. Annexe, Rôles du Pharmacien des Hôpitaux).

1. Buprénorphine

Tout médecin devrait pouvoir prescrire de la buprénorphine, suite à un examen médical approprié du patient.

Toutefois, il est préférable que cette prescription se fasse au sein d'un réseau comprenant les centres spécialisés, les médecins généralistes, les pharmaciens d'officine et un centre hospitalier.

Elle est obtenue sur prescription médicale spéciale (carnet à souches), selon un cadre réglementaire défini par la Direction Générale de la Santé.

2. L.A.A.M.

Son obtention et sa prescription en France relève du cadre réglementaire s'appliquant aux Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) et à l'importation des substances stupéfiantes à usage thérapeutique.

3. Méthadone

3.1. Modalités de prescription

La prescription initiale sur carnet à souches de méthadone est réservée aux centres spécialisés de soins aux toxicomanes.

Tous les médecins y exerçant sont habilités à la réaliser. Le centre devra toujours proposer une prise en charge diversifiée avec un suivi sur le plan médical, social et psychologique ainsi qu'un accompagnement éducatif.

Quand le patient a retrouvé un équilibre personnel, sans consommation d'autres produits et avec des conditions sociales favorables, le médecin du centre spécialisé pourra lui proposer d'être suivi par son médecin traitant et d'obtenir son traitement auprès d'un pharmacien d'officine.

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

La méthadone est indiquée chez des sujets qui répondent à un certain nombre de critères :

- être volontaires,
- accepter les contraintes de cette prise en charge : venue régulière au centre, analyses urinaires,
- être dépendant majeur et avéré aux opiacés,
- avoir une analyse urinaire qui avant traitement ne révèle pas la présence d'opiacés ou de méthadone de fabrication française (traceur spécifique: D-xylose) afin d'éviter les doubles prises en charge.

L'arrêt de la prescription est de la responsabilité du médecin.

Il peut être motivé par :

- un constat d'inefficacité de cette modalité de prise en charge se manifestant, par exemple, par des prises régulières d'autres stupéfiants,
- des actes de violence dans le centre.

3.2. Contrôles en centre spécialisé

La fréquence des analyses urinaires nécessitée par la prise de méthadone est :

- une à deux fois par semaine pendant les trois premiers mois de prescription,
- puis deux fois par mois à l'issue de cette phase.

La recherche porte sur la méthadone, l'alcool, les opiacés naturels et synthétiques, la cocaïne, l'amphétamine et les substances apparentées, le cannabis et le L.S.D.

La recherche doit être guidée par l'observation du patient et non par la connaissance de ses anciennes habitudes de consommation.

Remarques:

- Un dispositif à la fois souple et rigoureux permet d'associer les médecins exerçant en libéral à l'utilisation de la méthadone dans la prise en charge des toxicomanes (8), traitement autrefois réservé aux centres spécialisés.

- Ce dispositif sera suivi par des comités départementaux aidés en cela par les centres d'étude et d'information sur les pharmacodépendances.

Il sera accompagné d'actions de formation destinées aux différents professionnels.

4. Naltrexone

La naltrexone ne fait pas l'objet d'un cadre réglementaire particulier.

■ Surdosage

Le surdosage en buprénorphine peut intervenir pour de fortes posologies. Seule la naloxone utilisée en première intention, peut partiellement inverser ses effets.

Les signes de surdosage en L.A.A.M. sont identiques à ceux observés en cas de surdosage en méthadone. La naltrexone peut être employée.

Le surdosage toxique en méthadone se traduit par : myosis, dépression respiratoire, œdème pulmonaire, hypotension artérielle, apnée, bradycardie, voire coma. Le traitement consiste en l'administration de la naloxone à doses progressivement croissantes.

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec la naltrexone.

1. Buprénorphine

Malgré une marge de sécurité importante, le surdosage en buprénorphine peut intervenir pour de fortes posologies.

Seule la naloxone utilisée en première intention, peut partiellement inverser ses effets. Aussi, en cas peu probable de dépression respiratoire profonde, un stimulant respiratoire doit être utilisé en seconde intention.

2. L.A.A.M.

Les signes de surdosage en L.A.A.M. (survenue rapide, en 2 à 4 heures) sont identiques à ceux observés en cas de surdosage en méthadone (cf ci-dessous) .

- Les conditions de dispensation du L.A.A.M. font qu'il ne peut y avoir détournement et surdosage toxique.

- En cas de dépression respiratoire ou de cyanose, le traitement à instaurer est identique à celui de l'intoxication par la méthadone.

- La naltrexone peut être employée jusqu'à une dose cumulée de 10 mg ; si aucun effet n'est constaté il est inutile de continuer son administration.

La diurèse forcée, la dialyse péritonéale, l'hémodialyse sont également sans bénéfice.

Seul le traitement symptomatique, associé à l'administration de charbon activé permet de protéger le patient.

3. Méthadone

- Le surdosage médical en méthadone, se traduit notamment par une sédation et un manque de concentration.

- Le surdosage toxique est caractérisé par un myosis, une dépression respiratoire, un œdème pulmonaire, une hypotension artérielle, une apnée, une bradycardie, voire un coma.

- Le traitement consiste en l'administration de naloxone à doses progressivement croissantes : 0,1 à 0,2 mg en doses initiales, puis augmentation toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à une dose cumulée de 10 mg.

Il faut tenir compte de la longue durée d'action de la méthadone et de la brièveté d'effet de la naloxone. Aussi, il est nécessaire d'exercer une surveillance clinique continue et de répéter les injections sans pour autant créer un syndrome de manque.

L'administration d'antidote est associée à un traitement symptomatique de la dépression respiratoire et de l'hypotension, et à l'administration de charbon activé.

La diurèse forcée, la dialyse péritonéale, l'hémodialyse sont sans bénéfice en raison de la forte lipophilie et de l'importance du volume de distribution de la méthadone.

4. Naltrexone

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec la naltrexone. L'administration massive de 800 mg/j par jour pendant 7 jours n'a pas entraîné d'effet indésirable.

■ Méthadone et grossesse

Conseils du département américain de la santé (65)

L'administration de méthadone aux patientes enceintes objectivement intoxiquées (par des opiacés illicites ou détournés), doit être reportée jusqu'à l'amendement des symptômes d'intoxication, pour éviter tout risque de surdosage médical. Par ailleurs, il est déconseillé d'entreprendre un sevrage chez une femme enceinte suivant un traitement de maintenance par la méthadone avant la 14^{ème} semaine de gestation en raison du risque d'avortement et après la 32^{ème} semaine à cause du possible stress fœtal induit par le sevrage.

Les nourrissons exposés avant leur naissance à l'héroïne ou à la méthadone ont une incidence élevée de manque néonatal (hyper-irritabilité, dysfonctions gastro-intestinales, détresse respiratoire...).

1. Maintenance

1.1. Instauration du traitement

L'administration de méthadone aux patientes objectivement intoxiquées (par des opiacés illicites ou détournés), doit être reportée jusqu'à l'amendement des symptômes d'intoxication, pour éviter tout risque de surdosage médical.

L'augmentation progressive de la dose journalière de méthadone se fait en fonction de l'observation régulière des signes de manque de la patiente.

1.2. Suivi du traitement

Il est extrêmement important de connaître les augmentations de volume de distribution et les changements métaboliques de la méthadone observés lors de la grossesse. En effet, les femmes maintenues sous méthadone développent fréquemment des signes de sevrage croissants au cours de leur grossesse, rendant nécessaire l'augmentation des doses de méthadone afin de maintenir une concentration plasmatique permettant d'éviter à la patiente l'apparition d'un état de manque.

2. Sevrage de la méthadone

Il est déconseillé d'entreprendre un sevrage chez une femme enceinte suivant un traitement de maintenance par la méthadone :

- avant la 14^{ème} semaine de gestation en raison du risque d'avortement,
- après la 32^{ème} semaine à cause du possible stress fœtal induit par le sevrage.

Le sevrage devrait se faire en diminuant la dose de méthadone de 5 mg toutes les semaines.

2.1. Sevrage néonatal chez le nourrisson exposé à la méthadone

Les nourrissons exposés avant leur naissance à l'héroïne ou à la méthadone ont une incidence élevée de manque néonatal (hyper-irritabilité, dysfonctions gastro-intestinales, détresse respiratoire...).

Ce manque survient entre quelques heures à deux semaines, généralement dans les 72 heures.

Il peut être plus prononcé et/ou prolongé avec la méthadone, par rapport à l'héroïne, en raison de sa plus longue demi-vie.

Il est recommandé d'utiliser un système de score de manque pour surveiller le nouveau-né et évaluer l'apparition, la progression et la diminution des symptômes de manque.

Le score de manque est employé dans le suivi clinique de la réponse au traitement symptomatique du manque, mais aussi pour contrôler les symptômes et la désintoxication.

La relation entre la dose administrée à la mère et l'intensité des signes de manque du nouveau né est difficile à établir.

147 femmes enceintes, maintenues à des doses faibles (5 à 40 mg/j), modérées (41 à 60 mg/j) ou élevées (> 60 mg/j) de méthadone, ont été suivies.

L'observation des nourrissons issus de différents groupes (analyse de régressions multiples) n'a pas permis de trouver :

- de différence au niveau du nombre de jours pendant lesquels les nourrissons avaient besoin d'une médication contre le manque, du poids de naissance ou de l'âge gestationnel ;
- d'association significative en matière de polytoxicomanie, d'héroïnomanie, de dose moyenne de méthadone, du nombre de mois sous méthadone ou du sexe du nourrisson.

Pendant le traitement de maintien à la méthadone, si la mère n'est pas séropositive pour les virus VIH - VHC, et si elle ne présente pas de polytoxicomanie, l'allaitement au sein peut être encouragé pour prévenir les signes de sevrage (le rapport lait/plasma moyen de la méthadone est de : 0,83)

(Cf. ANNEXES: Traitement du syndrome de sevrage des nourrissons dépendants passifs aux opiacés).

AUTRES MÉDICAMENTS

Outre la buprénorphine, le L.A.A.M., la méthadone et la naltrexone, de nombreuses substances sont employées au cours des prises en charge des toxicomanes, notamment le Laudanum en raison de son utilisation potentielle en Psychiatrie, la codéine fréquemment employée par les toxicomanes à des fins de sevrage ou pour apaiser le syndrome de manque, et le RB101 inhibiteur mixte des enképhalinases. Ce dernier, introduit un concept nouveau dans le traitement de substitution car en administration chronique, il n'entraînerait ni phénomène d'accoutumance, ni syndrome de sevrage aigu lors d'un arrêt brutal du traitement, ni dépendance psychique.

Ceci étant, l'utilisation du Laudanum et de la codéine dans le cadre des traitements de substitution doit être extrêmement nuancée ; elle ne correspond pas aux médicaments proposés par l'AMM.

Parmi les substances employées au cours des prises en charge des toxicomanes, trois seront brièvement présentées dans cet article :

- le Laudanum en raison de son utilisation potentielle en Psychiatrie,
- la codéine fréquemment employée par les toxicomanes à des fins de sevrage ou pour apaiser le syndrome de manque,
- le RB 101 puisqu'il introduit une notion nouvelle de substitution.

Les nouvelles molécules n'appartenant pas à la classe des opiacés, en cours d'expérimentation animale et promises à un avenir prometteur, ne seront pas étudiés en détail ici.

Leurs effets porteraient sur la pharmacodépendance en général. Elles sont d'autant plus intéressantes qu'elles agissent sur des toxicomanies dues à des substances non opiacées : cocaïne (sel et base), amphétamines et substances apparentées, et d'une manière générale toute substance stimulante. Dans les pays développés, ces psychostimulants devraient être dans un proche avenir, les principales substances illicites employées à visée toxicomanogène.

L'ibogaïne est la molécule dont la connaissance des effets est la plus avancée.

La proposition d'utiliser le Laudanum et les dérivés de la codéine dans le cadre des traitements de substitution doit être extrêmement nuancée ; elle ne correspond pas aux médicaments proposés par l'AMM.

■ Teinture d'opium safranée Laudanum de Sydenham

Préparation stupéfiante, inscrite à la Pharmacopée Française (Xème édition, 1988), obtenue sur prescription médicale sur carnet à souches.

1. Composition

- poudre d'opium officinal	110 g
- safran incisé	50 g
- essence de cannelle de Ceylan	1 g
- essence de girofle	1 g
- alcool à 30°	920 g

Titre : 1 g de Laudanum soit XLIII (43) gouttes correspond à 10 cg d'opium et doit contenir 10 mg de morphine anhydre (convention internationale).

Nota : Titre de l'Élixir Parégorique ou teinture d'opium benzoïque: 1 g d'Élixir Parégorique soit LIII (53) gouttes contient 0,5 cg de poudre d'opium soit 0,5 mg de morphine anhydre (convention internationale).

2. Emploi - Posologie

Le Laudanum de Sydenham est présenté comme un breuvage calmant opiacé (Phée Française Xème).

2.1. Posologie

- Doses usuelles : 0,5 g à 1 g pour une dose, 1 à 2 g pour 24 h.
- Doses maxima : 2 g en une fois et 6 g pour 24 h.

2.2. Emploi

Le Laudanum de Sydenham est une préparation mise au point vers 1660, par Thomas Sydenham.

Elle a été employée comme sédatif de la douleur ou comme antidiarrhéique.

Au début du XXème siècle, elle a été employée dans les "dépressions avec agitation" par Kraepelin.

Elle reste employée de façon occasionnelle en psychiatrie. Plus récemment, à Bordeaux, son efficacité a été montrée dans le cadre des traitements substitutifs à la posologie de 10 - 15 g /j (10) (indication hors AMM).

■ La codéine

La codéine est une substance psychotrope stupéfiante pouvant être exonérée à condition qu'elle ne soit pas présentée sous forme injectable : poids maximum remis au public, 400 mg ; poids maximum par unité de prise, 40 mg.

1. Pharmacologie

La codéine ne possédant qu'une faible affinité pour les récepteurs μ , son action analgésique serait surtout liée à sa transformation hépatique en morphine sous l'effet du cytochrome P450 (et peut être également *in situ* au niveau cérébral). L'importance de cette transformation est très variable suivant les individus, ce qui explique les grandes variations individuelles d'activité de la codéine et son inefficacité chez certains sujets. C'est cette même transformation hépatique en morphine qui permet aux toxicomanes de potentialiser les effets de la codéine en absorbant d'importantes quantités d'alcool (potentialisation métabolique et pharmacologique).

La codéine est absorbée assez rapidement au niveau intestinal ; sa concentration maximale est atteinte en 60 minutes. Sa demi-vie plasmatique est courte (3 h).

Elle est métabolisée par le foie en dérivés inactifs glucuro-conjugués et en morphine, elle même métabolisée en dérivés inactifs qui seront par la suite conjugués.

Son excrétion est principalement urinaire.

Elle nécessite une administration répétée au cours de la journée (90).

2. Emplois

Autrefois utilisée comme antitussif, antidiarrhéique, anti-bronchorrhéique, plus que comme antalgique, la codéine connaît un regain d'actualité dans le traitement de la douleur.

Dans cette indication, elle est fréquemment associée au paracétamol en raison des cinétiques superposables et des actions pharmacologiques complémentaires des deux produits.

3. Toxicomanie

Afin d'étudier l'utilisation de comprimés de codéine à dose exonérée (NÉOCODION®) comme produit initial de pharmacodépendance chez les adolescents, une enquête nationale a été réalisée du 7 au 13 décembre 1992 dans 96 pharmacies réparties dans les six régions des Centres d'Évaluation et d'Informations sur les Pharmacodépendances (C.E.I.P.).

Le total des demandes de NÉOCODION® a été au cours de l'étude, de 958, soit une moyenne de 10 demandes par pharmacie et par semaine; il a été estimé que plus de 60 % des unités vendues faisaient l'objet d'une utilisation détournée. Les demandeurs sont des hommes dans 75 % des cas, âgés en moyenne de 28 ans, consommateurs habituels de médicaments ou anciens toxicomanes à l'héroïne.

Les demandes provenant d'adolescents (15 à 20 ans) sont très rares.

L'utilisation de la codéine comme produit initial de dépendance apparaît dans cette enquête comme très rare, en particulier chez les enfants et les adolescents (47).

Les héroïnomanes et les codéinomanes emploient la codéine à des doses orales journalières allant de 900 mg à 2 g/j (58).

La codéine apparaît comme le produit de choix des héroïnomanes dans le cadre d'une auto-substitution le plus souvent occasionnelle.

La gravité des conduites de dépendance aux produits à base de codéine administrée par voie orale est mal connue. L'éventualité de complications (crises convulsives) et l'appréciation de la gravité des syndromes de sevrage nécessitent des études prospectives.

■ Le RB 101

La dépendance aux opiacés agonistes substitutifs pourrait être contournée par l'utilisation du RB 101.

Le RB 101 est un inhibiteur mixte des enképhalines, empêchant la dégradation des endorphines, augmentant leur concentration et leur activité.

Les études animales ont déjà montré que le RB 101 possède un pouvoir analgésique légèrement inférieur à celui de la morphine.

En tant qu'analgésiant, il pourrait être associé, à des fins synergiques, à un antagoniste de la CCK au niveau de son récepteur (3).

Cependant l'administration américaine semble bien plus intéressée par son utilisation dans le traitement substitutif. En effet, il a été démontré que le RB 101, en administration chronique, n'entraîne ni phénomène d'accoutumance, ni syndrome de sevrage aigu lors d'un arrêt brutal du traitement, ni dépendance psychique.

MÉDICAMENTS EMPLOYÉS

AU COURS DES SEVRAGES

L'arrêt brutal de la prise d'opiacés conduit à un syndrome de sevrage. Un sevrage progressif par diverses substances peut être proposé : méthadone (40 mg/j, dose nécessaire et suffisante pour bloquer les syndromes de manque physiques), clonidine ou guanfacine (pour traiter l'éventuelle hyperactivité noradrénergique du système nerveux végétatif sympathique), associations naloxone - barbiturique anesthésique et naloxone - benzodiazépine hypnotique, divers psychotropes (antidépresseurs, neuroleptiques sédatifs et des anxiolytiques)...

■ Méthadone

L'arrêt brutal de la prise d'opiacés conduit à un syndrome de sevrage (Tableau II). Un sevrage progressif par la méthadone peut être proposé (indication hors AMM).

La posologie journalière initiale est de 40 mg/j (dose nécessaire et suffisante pour bloquer les syndromes de manque physiques) en deux prises (par prudence si la tolérance aux opiacés est peu maîtrisée, mais aussi en raison d'un raccourcissement de la phase de distribution dans l'organisme lors de la première administration).

La posologie est ensuite progressivement diminuée par palier de 5 mg sur 20 jours (42, 76).

■ Clonidine, guanfacine

Le syndrome de sevrage regroupe des signes psychiques et des signes physiques dont un certain nombre évoquent la possibilité d'une hyperactivité noradrénergique du système nerveux végétatif sympathique.

Ces données ont conduit les cliniciens à étudier la clonidine ou la guanfacine dans le traitement du sevrage aux opiacés (Tableau XVI).

Les études princeps ont montré que la clonidine possède une efficacité supérieure à celle d'un *placebo* et une efficacité équivalente au sevrage par la méthadone (62). L'association des deux traitements n'apporte pas d'amélioration notable des conditions de sevrage par la méthadone seule (17, 31).

L'administration conjointe de naltrexone et de clonidine permet si nécessaire d'écourter la durée du sevrage sans en augmenter l'inconfort (74). Cette méthode est encore expérimentale.

La tension artérielle est contrôlée avant chaque prise. La prise est retardée d'une demi-heure si la systolique est inférieure ou égale à 9.

En cas d'hypotension artérielle sévère ou persistante, la néosynéphrine est utilisée.

Au cours des 48 premières heures et seulement en cas de nécessité, un antispasmodique par voie orale peut être administré.

A ces doses, la clonidine et la guanfacine sont sédatives aussi n'est-il pas nécessaire d'y associer d'anxiolytique ou d'hypnotique.

Ces produits peuvent être réintroduits dans le traitement du patient à distance du sevrage.

Tableau XVI : Schéma thérapeutique du sevrage par les agonistes adrénergiques α_2 centraux

Clonidine (comprimé à 0,150 mg)

J1 - J4	0,075 mg toutes les 3 h	4 cpr/24 h
J5	0,075 mg toutes les 4 h	3 cpr/24 h
J6	0,075 mg toutes les 6 h	2 cpr/24 h
J7 - J8	0,075 mg matin et soir	1 cpr/24 h
J9	arrêt	

Guanfacine (comprimé à 2 mg)

J1 - J3	1 mg 3 fois par jour	1,5 cpr/24 h
J4 - J6	1 mg 2 fois par jour	1 cpr/24 h
J7	1 mg le matin	0,5 cpr/24 h
J8	arrêt	

■ Associations naloxone - barbiturique anesthésique et naloxone - benzodiazépine hypnotique

Récemment il a été proposé des protocoles de sevrage en 48 heures associant à la naloxone (10 mg/ I.V.) :

- un barbiturique anesthésique (méthohexital BRIETAL® 100 mg/I.V. en prétraitement puis 400 mg/I.V.),

- ou une benzodiazépine hypnotique à durée de vie courte (midazolam - HYPNOVEL®)(89).

L'association naloxone - barbiturique anesthésique demande une surveillance médicale stricte.

L'association naloxone - benzodiazépine hypnotique présente une meilleure sécurité d'emploi en raison de l'existence d'antidote spécifique (flumazénil - ANEXATE®).

■ Gammahydroxybutyrate de sodium

Plus rarement, il a été rapporté l'utilisation de gammahydroxybutyrate de sodium (GAMMA-OH®) dans le sevrage (30).

En raison de l'existence d'un doute quant au potentiel toxicomanogène de ce dérivé, et malgré sa bonne efficacité sur les signes du sevrage, il ne semble pas que cet usage doive se poursuivre.

■ Psychotropes divers

De nombreux psychotropes peuvent être employés au cours du sevrage (15, 53). Ils appartiennent à la famille des antidépresseurs, des neuroleptiques sédatifs et des anxiolytiques.

Il convient d'éviter d'employer des psychotropes suspectés ou connus pour leur potentiel toxicomanogène ou toxique.

■ Acétorphan

Une étude réalisée par les collaborateurs du Pr H. Loo a comparé en perfusion, l'acétorphan (inhibiteur d'enképhalinase) à la clonidine et a révélé une efficacité équivalente sur les symptômes subjectifs du sevrage.

PERSPECTIVES

La pharmacopée employée dans les traitements des toxicomanes, dépasse de loin la seule classe des opiacés mais cette dernière détient actuellement, à l'instigation des autorités de tutelle, la plus forte progression.

L'examen des pharmacopées mises à disposition des corps médicaux étrangers peut faire regretter la méconnaissance de produits comme le L.A.A.M. et le peu d'usage fait de la naltrexone en France (en raison de son non remboursement).

Les découvertes récentes en neurobiologie, le développement de molécules originales et l'optimisation des études cliniques contrôlées, devraient permettre des avancées dans différents domaines comme l'utilisation de médicaments nouveaux tant par leur mécanisme d'action que par leurs effets et la mise à jour d'indications cliniques plus précises.

Une meilleure connaissance des agonistes opiacés et de la naltrexone devrait permettre une utilisation plus efficiente de ces médicaments, et une meilleure prise en charge des toxicomanes désireux de sortir de leur toxicomanie.

CONCLUSION

Le traitement à grande échelle de la toxicomanie est un enjeu de santé publique face à la pandémie de SIDA et d'hépatites virales. Il inclut les traitements de substitution.

Le but essentiel de la prise en charge du toxicomane par des opiacés de substitution est l'abandon de sa toxicomanie.

Différentes substances opiacées agonistes (buprénorphine, LAAM, méthadone) et antagoniste (naltrexone) peuvent ou pourront dans un proche avenir, être employées dans le traitement de substitution du toxicomane.

La buprénorphine est un psychotrope inscrit sur la liste I, obtenu sur prescription médicale spéciale (carnet à souches).

Le L.A.A.M. est une substance stupéfiante sans AMM en France, mais avec possibilité d'ATU.

La méthadone est une substance stupéfiante obtenue par prescription sur carnet à souches, selon un cadre réglementaire défini par la Direction Générale de la Santé.

La naltrexone est un psychotrope inscrit sur la Liste I, obtenu sur prescription médicale.

Les agonistes opiacés sont employés dans le traitement substitutif de la dépendance aux opiacés. La buprénorphine a obtenu l'AMM pour le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. La méthadone est indiquée dans le traitement substitutif de la dépendance majeure et avérée aux opiacés conformément au cadre réglementaire notamment chez la femme enceinte héroïnomanie. Le L.A.A.M. dispose d'une ATU dans le traitement substitutif de la dépendance aux opiacés. La naltrexone est indiquée dans la prévention tertiaire pour éviter les rechutes et en traitement de soutien après la cure de sevrage, en consolidation.

Les indications respectives des agonistes opiacés devraient s'affiner dans le même temps que les facteurs prédictifs de réponse aux traitements pourront être précisés par les études en cours avec des méthodologies rigoureuses.

Il faut souligner la notion de dangerosité de la méthadone en particulier lors des associations avec d'autres produits toxiques quand elle est utilisée à fortes doses ou dans le cadre de trafic (surdosage toxique caractérisé par un myosis, une dépression respiratoire, un œdème pulmonaire, une hypotension artérielle, une apnée, une bradycardie, voire un coma).

La proposition d'utiliser le Laudanum et les dérivés de la codéine dans le cadre des traitements de substitution doit être extrêmement nuancée ; elle ne correspond pas aux médicaments proposés par l'AMM.

Le pharmacien hospitalier participe activement à la prise en charge du toxicomane et doit établir une collaboration optimale et fructueuse avec le corps médical et le malade : en apportant sa connaissance des médicaments de substitution, en gérant leur distribution et en veillant à leur bonne dispensation dans le respect scrupuleux de la législation des stupéfiants.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - Anonyme. Dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché de la B.H.D. des Laboratoires Schering Plough. 1995.
- 2 - Anonyme. Dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché de la Méthadone de la P.C.H., AP-HP. 1994.
- 3 - Anonyme. Drogue: un sevrage sans rechute. Panorama Med 1994 ; **3030** : 14.
- 4 - Anonyme. LAAM alternative to methadone. NIDA Research Monograph 8 Washington, DC, 1976.
- 5 - Anonyme. ORLAAM *: résumé des caractéristiques produit établi par BioDevelopment Company pour la Food and Drug Administration. 1993.
- 6 - Aghajanian GK, Kogan JH, Moghaddam B. Opiate withdrawal increases glutamate and aspartate efflux in the locus coeruleus: an in vivo microdialysis study. Brain Research. 1994 ; **636** : 126-30.
- 7 - Amsel Z. Introducing the concept of "community prevention", in AIDS and Intravenous Drug Use: future directions for community - based prevention research. NIDA Research Monograph 93, Washington, DC. 1990 : VII - XIV.
- 8 - Anonyme. Circulaire relative au cadre d'utilisation de la méthadone et de la buprénorphine dans la prise en charge des toxicomanes. DGS/SP3, 31 Mars 1995.
- 9 - Antoine D. Les toxicomanies et le système sanitaire et social en 1992. Rapport du SESI Mars 1993. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville.
- 10 - Auriacombe M, Grabot D, Daulouede JP, Vergnolle JP, O'Brien C, Tignol J. A naturalistic follow-up of french speaking opiate - maintained heroin - addicted patients: effect on biophysical status. J Subst Abuse Treat 1994 ; **11** (6) : 565-8.
- 11 - Azorlosa JL, Stitzer ML, Greenwald MK. Opioid physical dependence development: effects of single versus repeated morphine pretreatments and of subject's opioid exposure history. Psychopharmacology 1994 ; **114** : 71-80.
- 12 - Ball JC, Ross A. The effectiveness of methadone maintenance, treatment. Patients programs, services and outcome (1st ed), New-York, NY, Sprinler Verlag, 1991 : 283.

- 13 - Beauverie P, Khan-Shaghaghi E, Ghaleh B, Van de Vyver M, Poisson N, Jacquot C. Pharmacodynamie comparée de la méthadone, de la buprénorphine et de la codéine. *Ann Med Int* 1994 ; **145** (supp 3) : 69-72.
- 14 - Bickel XWK, Amass L, Higgins ST, Hugues JR. A study of alternate day dosing during buprenorphine treatment of opioid dependence. *Life Sci* 1994 ; **54** : 1215-28.
- 15 - Bigelow GE. Acute effects of buprenorphine, hydro-morphone, and naloxone in methadone-maintained volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 1992 ; **261** (3) : 985-93.
- 16 - Blackly PH. LAAM in the treatment of opiate addiction progress report. 1971. Methadone, 1971 Workshop Proceedings. PH Blackly, Ed, ACEB Books, Corvallis, Oregon, 1971, p23-23.
- 17 - Bonin B, Vandel S, Allers G, Volmat R. Place de la clonidine dans le traitement des toxicomanies. *Rev Française de Psychiatrie* 1986 ; **1** : 24-8.
- 18 - Bouchez J, Beauverie ., Touzeau D, Charles-Nicolas A. Les antidépresseurs dans le traitement des toxicomanies : intérêts et limites (revue bibliographique). *Addiction*. Nantes, Avril 1995 (abstract form).
- 19 - Charles-Nicolas A. Comment le développement des traitements de substitution modifierait-il la prise en charge des toxicomanes ? *Ann Med Int* 1994 ; **145** (supp 3) : 79-81.
- 20 - Charpak Y. Critères d'évaluation des résultats des programmes de substitution par les toxicomanes en fonction des objectifs et des moyens: haut seuil, bas seuil, sevrage... *Ann Med Int* 1994 ; **145** (supp 3) : 69-70.
- 21 - Colle FX. Familles et addictions à l'héroïne: quelques repères.... In: *Toxicomanie Hépatites SIDA*, JM Guffens, coll. Les empêchements de penser en rond (Eds), Ulysse Diffusion Distique, 1994 : 205-14.
- 22 - Déglon JJ. Toxicomanie et traitement de substitution par la méthadone, l'un des plus formidables malentendus de l'histoire de la médecine. In: *Toxicomanie Hépatites SIDA*, JM Guffens, coll. Les empêchements de penser en rond (Eds), Ulysse Diffusion Distique, 1994 : 215-30.
- 23 - Di Chiara G, North RA. Neurobiology of opiate abuse. *TIPS* 1992 ; **13** (185) : 93-8.
- 24 - Dole VP, Nyswander M. Medical treatment for heroin addiction. *JAMA* 1965 ; **193** : 646-50.
- 25 - Farre AT. Opioid agonists and antagonists. In : *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, AG Gilman, TW 4 Rall, AS Nies and Taylor (Eds), Elmsford, NY, Pergamon Press, 1990 : 494-534.
- 26 - Farre AJ, Colombo M, Gulierrez B. Maximum tolerated temperature in the rat tail: a broadly sensitive test of analgesic activity. *Meth Fmd Exp Clin Pharmacol* 1989 ; **11** : 303-7.
- 27 - Finnegan LP, Hagan T, Kaltenbach K. Scientific foundation of clinical practice : opiate use in the pregnant women. *Bull NT Acad Med* 1991 ; **67** : 223-39.
- 28 - Fowler CJ, Fraser G. Mu, delta, kappa-opioid receptors and their subtypes. A critical review with emphasis on radioligand binding experiments. *Neurochem Int* 1994 ; **24** : 401-26.
- 29 - Hartmann F, Poirier MF, Bourdel MC, Loo H Lecomte JM et al. Comparison of Acetorphan with Clonidine for opiate withdrawal symptoms. *Am J Psychiatry* 1991 ; **148** : 5.
- 30 - Gallimberti L, Schifano F, Forza G. Clinical efficacy of gamma-hydroxybutyric acid in treatment of opiate withdrawal. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991 ; **244** : 113-4.
- 31 - Ghorse H, Myles J, Smith SE. Clonidine is not a useful adjunct to methadone gradual detoxification in opioid addiction. *Br J Psych* 1994 ; **165** : 370-4.
- 32 - Goodman A. Addiction: definition and implication. *Br J Addict* 1990 ; **85** : 1403-8.
- 33 - Grisel JE, Wierlelak EP, Watkins LR, Maier SF. Route of morphine administration modulates conditioned analgesic tolerance and hyperalgesia. *Pharmacology Biochem Behav* 1994 ; **49** : 1029-35.
- 34 - Gunn L, Gronbladh L. The swedish methadone maintenance program. in «Serban G ed. The social and medical aspects of drug abuse. JAMAICA, NY, Spectrum Publication, 1984 ; 205-13.
- 35 - Ho BT, Huo YY, Fan SH, Meyers CA, Tansey LW, Payne R, Levin VA. The opioid mechanism of interferon-alpha action. *Anti-Cancer Drugs* 1994 ; **5** : 904.
- 36 - Isbell H. Addiction liability of the acetylmethadols. Committee on Drug Addiction and Narcotics and the Committee on Problems of Drug Dependence, National Research Council, Division of Medical Sciences. 7th Meet., App C, 161, 1951. unpublished USPHS FHospital, Lexington, Kentucky.
- 37 - Jaffe JH. Drug addiction and drug abuse, chapter 22, In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, A.G. Gilman, T.W. Rall, A.S. Nies and P. Taylor (Eds), Elmsford, NY, Pergamon Press, 1990, 522-73.
- 38 - Johnson RE, Jaffe JH, Fudala PJ. A controlled comparative trial of buprenorphine and methadone treatment for opioid dependence. *J Am Med Ass* 1992 ; **V267** : 2750-5.
- 39 - Khan-Shaghaghi E, Beauverie P, Van de Vyver M, Parent de Curzon O, Ghaleh B, Poisson N, Jacquot C. Methadone: interactions pharmacocinétiques, cas cliniques. Société Française de Pharmacologie Clinique et de Thérapeutique (S.F.P.C.T.) Poitiers, 16 Septembre 1994 (abstract form).
- 40 - Kleber H, Murzeler R, Savale C et al. Final report : double blind, placebo controlled study administered by the National Academy of sciences, to evaluate the safety and efficacy of the narcotic antagonist naltrexone. BRI-NAS-T/74-3/77. Unpublished. Cf Dossier Naltrexone Dupont Pharma.

- 41 - Kolesnikov YA, Pick CG, Pasternak GNS. NitroL-arginine prevents morphine tolerance. *Eur J Pharmacol* 1992 ; **221** : 399-400.
- 42 - Kosten TR. Buprenorphine detoxification from opioid dependence. *Life Science* 1987; **57**: 192-6.
- 43 - Kosten TR, Schottenfeld RS, Ziedonis D, Falcioni J. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *J Nerv Mental dis* 1993 ; **181** : 358-64.
- 44 - Kosten TR, Morgan C, Kleber HD. Buprenorphine an alternative treatment for opioid dependence. JD Blaine eds. *NIDA Research Monograph Series* 1992 ; **V121**, 101-119.
- 45 - Kreek MJ. Health consequences associated with the use of methadone in Cooper JR ed. *Research on the treatment of narcotic addiction : state of the art*. Rockville : NIDA, 1983 : 456-82.
- 46 - Kuhn C, Bartolome MB. Effect of chronic methadone administration on neuroendocrine function in young adult rats. *J Pharmacol Exp Therap* 1985 ; **234** : 204-10.
- 47 - Lapeyre-Mestre M. L'action des centres régionaux d'évaluation et d'informations sur les pharmacodépendances. *Pharm Hôp* 1994 ; **42** : 20-2.
- 48 - Lemaire V. Les quatre stades de la toxicomanie. Compte rendu de la communication effectuée par Hovnanian L. le 7 juin 1994 à l'Académie de Médecine. *Concours Méd* 1994 ; **116** : 3088.
- 49 - Ling W, Charuvastra V, Klaim SC, Klett GJ. Clinical safety and efficacy of LAAM. Acetylmethadol and methadone as maintenance treatments for heroin addicts. A Veteran Administration Cooperative Study. *Arch Gen Psy* 1976.
- 50 - Ling W, Klett GJ. Clinical safety and efficacy of LAAM. The Collective VA and SAODAP. NIDA experience. *Proceeding of the National Drug Abuse Conference*, New York, March 28, 1976.
- 51 - Lipman AG. Clinically relevant differences among the Opioid analgesics. *Am J Hosp Pharm* 1990 ; **47** (suppl 8) : S7-13.
- 52 - Loimer N, Schmid RW, Presslich O, Lenz K. Continuous naloxone administration suppresses opiate withdrawal symptoms in human opiate addicts during detoxification treatment. *J Psychiat Res* 1989 ; **23** : 81-6.
- 53 - Mc Lellan AT, Arndt IO, Metzger DS et al. The effects of psychosocial services in substances abuse treatment. *JAMA* 1993 ; **269** : 1953-9.
- 54 - Mc Quay HY, Moore RA, Bullingham RS. Buprenorphine kinetics. *Adv Pain Res Ther* 1986 ; **8** : 271-83.
- 55 - Megens AA, Canters LL, Awouters FH, Niemegeers CJ. Is in vivo dissociation between the antipropulsive and antidiarrheal properties of opioids in rats related to gut selectivity ? *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989 ; Mar-Apr : 220-9.
- 56 - Mello NK, Mendelson JH, Kueh NLE JC et al. Operant analysis of human heroin self administration and the effects of naltrexone. *J Pharmacol Exp Ther* 1981 ; **216** : 45-54.
- 57 - Meyer MC, Straughn AB, Lo MW, Schary WL, Whitney CC. Bioequivalence, dose-proportionality, and pharmacokinetics of naltrexone after oral administration. *J Clin Psychiatry* 1984 ; **45** (9).
- 58 - Meyer RE, Ririn SM, Altman JL et al. A behavioral paradigm for the evaluation of narcotic antagonists. *Arch Gen Psy* 1976 ; **33** : 371-7.
- 59 - Molitor TW, Murtough MP, Click RE, Gekker G, Chao C, Peterson PK. Functional alterations of swine peripheral blood mononuclear cells by methadone. *J Leucocyte Biology* 1992 ; **51** : 124-8.
- 60 - Montastruc JL, Galitzky J, Berlan M, Montastruc P. Mécanismes de régulation des récepteurs lors d'administration répétée de médicaments. *Thérapie* 1993 ; **48** (421) : 6.
- 61 - Newman RG, Whitehill WB. Double-blind comparison of methadone and placebo maintenance treatment of narcotic addiction in Hong Kong. *Lancet* 1979 ; **8141** : 485-8.
- 62 - Olsen GD, Wendel ID, Livermore JD. Clinical effects and pharmacokinetics of racemic methadone and its optical isomers. *Clin Pharmacol Ther* 1976 ; **21** : 147-57.
- 63 - Pacifici R, Dicarlo S, Bacosi A, Zuccaro P. Macrophage functions in drugs of abuse-treated mice. *Int J ImmunoPharmacol* 1993 ; **15** : 711-6.
- 64 - Paronis CA, Holtzman SG. Development of tolerance to the analgesic activity of mu agonists after continuous infusion of morphine, meperidine or fentanyl in rats. *J Pharmacol Exp Therap* 1992 ; **262** : 1-9.
- 65 - Parrino MW. Consensus panel chair / State Methadone Treatment Guidelines, V.F.: *Traitement à la méthadone*. Fondation Phénix, Editions Médecine et Hygiène, Vigot (eds), 1994, 181-97.
- 66 - Patricio LD, Miguel N. 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. *Ann Med Int* 1994 ; **145** (3) : 28-30.
- 67 - Quirion R, Bowen W, Itzakh ., Junien JL, Musacchio JM, Rothman R.B., Tsung-Ping Su, Tam SW, Taylor DP. A proposal for the classification of sigma binding sites. Meeting report. *TIPS* 1992 ; **13** : 85-6.
- 68 - Rawson RA, Glazer M, Callaman EJ et al. Naltrexone and behavior therapy for heroin addiction. in Krasnegor NA ef. *NIDA Research Monograph 25*, VS Dept of Health and Human Services, 1979, pp 26-43.
- 69 - Rezvani A, Way E. Assessment of opiate tolerance and dependence in vitro. *NIDA Res. Monograph* 1988 : 167-73. Washington, 1994.

- 70 - Rimailho A. Un nouveau traitement de soutien comportant l'utilisation de naltrexone. La prise en charge de l'héroïnomanie aux Etats-Unis. *Rev Prat* 1987 ; **37** (29) : 1751-5.
- 71 - Schottenfeld RS, Pakes J, Ziedonis D, Kosten TR. Dose ranging study of buprenorphine treatment for combined cocaine and opiates dependence. *Biol Psych* 1993 ; **34** : 66-74.
- 72 - Schottenfeld RS, Pakes J, Ziedonis D, Oliveto A, Kosten TR. Buprenorphine versus methadone maintenance for combined cocaine and opioid dependence. in LS Harris ed. *Problems of drug dependence*, 1993. NIDA Research monograph series 1994 ; V141, 142.
- 73 - Stanfa L, Dickenson A, Xiao-Jun XU, WiesenfeldHallin Z. Cholecystokinin and morphine analgesia: variations on a theme. *T.I.P.S* 1994 ; **15** : 656.
- 74 - Stine SM, Kosten TR. Use of drug combinations in treatment of opioid withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 1992 ; **12** (3) : 203-9.
- 75 - Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA et al. Dose response effects of methadone in the treatment of opioid dependence. *Ann Int Med* 1993 ; **119** : 23-7.
- 76 - Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Methadone dose and treatment outcome. *Drug Alcohol Depend* 1993 ; **33** : 105-17.
- 77 - Strain EC, Stitzer M, Liebson IA, Bigelow GE. Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid dependent cocaine users. *Psychopharmacology* 1994 ; **116** : 401-6.
- 78 - Strain EC, Stitzer M, Liebson IA, Bigelow GE. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Am J Psych* 1994 ; **151** : 1025-30.
- 79 - Strain EC, Stitzer M, Liebson IA, Bigelow GE. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. in LS Harris ed. *Problems of drug dependence*, 1993. NIDA Research monograph series 1994 ; V141, 142.
- 80 - Tiseo P.J., Cheng J., Pasternak G.W., Inturrisi C.E. Modulation of morphine tolerance by the competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist LY 274614: assessment of opioid receptor changes. *J Pharmacol Exp Therap* 1993 ; **268** : 195-201.
- 81 - Trujillo KA, Akil H. Inhibition of opiate tolerance by non-competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Brain Res* 1994 ; **633** : 178-88.
- 82 - Vaillat C. A propos de la codéine. *Les nouvelles du conseil national de l'ordre des Pharmaciens* 1994 ; **70,2** : 245-50.
- 83 - Verdoux H, Mury M, Besançon G, Bourgeois M. Comorbidité des conduites toxicomaniaques: troubles thy-miques et/ou schizophréniques. *Communication Association Française de Psychiatrie Biologique (A.F.P.B.)*. PARIS, janvier 1995 (abstract form).
- 84 - Whysner J. Current progress in the planning of phase III LAAM studies. *Proceedings of the National Drug Abuse Conference*, New-York, March 28, 1976.
- 85 - White-Gbadebo D., Holtzman S.G., Acute sensitization to opioid antagonists. *Pharmacol Biochem Behav* 1994 ; **47** (3) : 559-66.
- 86 - Wikler A. The theoretical basis of narcotic addiction treatment with narcotic antagonists. In: Julius D., Renault P. Eds, *Narcotic antagonists, naltrexone*. International Institute on Drug Abuse (NIDA), Research Monograph 9, 1976 : 119-22.
- 87 - Wolff K., Hay A.W., Raistrick D., Calvert D. Steadystate pharmacokinetics of methadone in opioid addicts. *Eur J Pharmacol* 1993 ; **44** : 189-94.
- 88 - CIM 10 Classification Internationale des troubles Mentaux et des troubles du comportement Ed. MASSON. 1993, PARIS.
- 89- DSM IV. *Diagnosis and statistical Manual of Mental Disorders*. Ed. American Psychiatric Association. Washington 1994.
- 90 - *Handbook of Basic Pharmacokinetics including clinical applications*. Third edition. ed. Ritschel W.A. p.501.

Abstract

Considering the problems of AIDS and viral hepatitis in public health, the treatment of opiates addiction is particularly important. The treatment includes substitution drugs such as opiate agonists (buprenorphine, LAAM, méthadone) or antagonist (naltrexone). The pharmacology of opiate drug is based upon the existence of endogenous opioid peptides and their receptors μ , κ , δ . The buprenorphine is a partial agonist of the μ receptors. The LAAM and the methadone are selective agonists of the μ receptor.

The naltrexone is a competitive antagonist of opiates drugs. In controlled clinical trials, the methadone is the reference substance. But these studies are still not very well documented.

Opiates agonists are employed as substitution treatments in opiates addiction.

The buprenorphine and the methadone have the authorization in this indication from the French Drug Agency.

The methadone can also be used in pregnant women. The LAAM may have a temporary authorization in the same indication.

The naltrexone is indicated in the prevention of relapses and in the maintenance treatment after opiate withdrawal symptoms. For each drug contra indications have to be considered with associated pathologies.

For each patient who receives a substitutive drug, the search of the optimal posology is the main objective. Moreover, a psychological assistance is always necessary.

ANNEXES

LOIS ET TEXTES RÉGLEMENTAIRES

■ Lois

Code de la Santé Publique

- Articles L 335 - 14 à L 355 - 21 portant sur la participation à la lutte contre la toxicomanie
- Livre V - Pharmacie portant sur les moyens mis en œuvre 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 DGS/SP3/95 n°29 du 31 Mars 1995

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

- Mise en place de Comités de Suivi Départemental des Traitements de Substitution bénéficiant de l'appui technique des centres d'Étude et d'Informations 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 administrée au centre). Chaque centre bénéficie d'une dotation en avance de prescription renouvelée sur bon extrait du carnet à souches 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 objectif de former à la prise en charge et de renforcer la collaboration des professionnels.

*** Cette circulaire DGS/SP3/95 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'État).

- 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 aux coûts des analyses urinaires seront remboursés à l'Hôpital sur le chapitre 47 - 15 article 10 sur la base de 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'État 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 SIDA 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'Éducation 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 DGS.

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 intérieur 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 précité 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.

RÔLES DU PHARMACIEN DES HÔPITAUX

(*Expérience de la pharmacie du Centre Hospitalier Paul GUIRAUD de VILLEJUIF
et de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de NANTERRE*)

Dans les domaines pharmaceutiques liés à cette prise en charge, le pharmacien hospitalier recherche une collaboration optimale et fructueuse dans trois domaines.

■ Pharmacie

Le médicament

(*Razafindrakoto H., Beauverie P., Urban M., Poisson N., Certain B. Les aspects pharmaceutiques de la méthadone : de la drogue au médicament. Le Pharmacien Hospitalier. 1993 ; 28 : 13 - 7*)

La Méthadone est devenue une spécialité avec autorisation de mise sur le marché accordée à un établissement pharmaceutique public, la P.C.H. / A.P. /H.P. Cette spécialité est actuellement commercialisée par les Laboratoires Mayoli-Spindler. La P.C.H. a voulu répondre aux impératifs du traitement. Ce nouveau statut réglementaire permet la prise en charge de certains patients en secteur libéral et évite leur chronicisation en centre spécialisé.

Il existe désormais des monodoses liquides à 5, 10, 20, 40, 60 mg et dans un proche avenir à 80 et 100 mg. D'autres aménagements sont espérés: une reconnaissance plus aisée de chaque dosage pour éviter les erreurs de délivrance et une formulation galénique non cariogène.

Distribution et dispensation du médicament

(*P. Beauverie, N. Poisson, H. Razafindrakoto, M. Urban, D. Touzeau, C. Jacquot. Procédures pharmaceutiques de distribution et de dispensation de la méthadone dans une structure extra-hospitalière. Le Pharmacien Hospitalier. 1994 ; 29 (117) : 27 - 30*)

Les procédures développées à Paul GUIRAUD, en collaboration avec l'Inspection Régionale en Pharmacie sont reprises dans les différentes circulaires de la DGS.

Elles reposent sur trois principes: application de la législation concernant la distribution, la prescription, et la dispensation des substances stupéfiantes; mise en place d'une gestion à flux tendu entre les différents protagonistes pour des raisons de sécurité; et souplesse afin de permettre toute adaptation posologique et mise en place en urgence ou non d'un traitement en relais.

Selon les conventions passées entre les DDASS, les centres hospitaliers et les centres spécialisés, les conditions de prescription et de délivrance des substances stupéfiantes répondent d'un point de vue réglementaire (arrêtés de 1990, 1991, et 1992) aux arrêtés relatifs au milieu libéral ou / et hospitalier.

De l'intérêt du respect de la législation des stupéfiants

Respecter le cadre légal d'utilisation des stupéfiants, présenter les produits substitutifs sous une forme peu propice au marché illicite ou au détournement de leur mode d'administration, c'est défendre ce mode de prise en charge.

En Grande-Bretagne, l'apparition d'intoxications et de décès chez des sujets non tolérants aux opiacés, voire l'induction de toxicomanies primaires à la méthadone, est la principale raison du ralentissement de cette politique sanitaire.

Enfin, le respect des procédures et la notification des actes infirmiers permettent au Pharmacien Hospitalier de participer à l'évaluation clinique.

■ Pharmacie clinique

Équipes soignantes et patients

Il s'agit de mieux comprendre les patients, la pathologie, les soins, la prise en charge multidisciplinaire et les équipes d'intervenants. Cette approche permet un échange intense qui conduit à une meilleure adaptation des prestations pharmaceutiques aux besoins des équipes et des patients. En retour, le Pharmacien Hospitalier est entendu. Ses propos, sur le respect des procédures et la défense du médicament sont compris par les équipes, et ce message porte jusqu'aux patients.

Évaluation

Les données, fournies par l'équipe soignante et l'équipe des techniciens du Laboratoire peuvent être enregistrées à la Pharmacie puis représentées sous forme de profils nominatifs semestriels réactualisés mensuellement.

Ainsi, chaque intervenant a la possibilité de visualiser rapidement l'un des critères de jugement de l'efficacité du traitement. Dans le cadre de leur année hospitalo-universitaire, les externes en Pharmacie doivent être sensibilisés à la prise en charge des toxicomanes, et peuvent participer à d'autres formes d'évaluation.

Recherche

L'équipe pharmaceutique peut s'associer aux cliniciens pour définir des projets de recherche, elle doit aider au bon déroulement des études multicentriques.

■ Informations, formations, communications

Face aux besoins urgents d'information et de formation des intervenants en toxicomanie et des professionnels de la Santé, le Pharmacien Hospitalier se doit d'assister ou d'adhérer aux associations ou sociétés savantes internationales, nationales, régionales ou locales (Réseaux Ville - Hôpital) préoccupées par ce fléau.

TRAITEMENT DU SYNDROME DE SEVRAGE DES NOURRISSONS DÉPENDANTS PASSIFS AUX OPIACÉS

PROTOCOLE DU SERVICE DE L'HOPITAL INTERNATIONAL UNIVERSITAIRE DE PARIS (PARIS XIV)

Le syndrome de sevrage des nourrissons dépendants passifs aux opiacés,

- ne se manifeste en général qu'*après un intervalle libre*,
- présente un tableau clinique variable : trémulations, convulsions, dérèglement thermique ; le *traitement est à débiter si le score de Finnegan est supérieur à 12 ou supérieur 8 à 2 reprises (à 2 heures d'intervalle)*.

■ Traitement

1. Associer systématiquement et donner régulièrement :

1.1. *Diazépam gouttes* (3 gouttes = 1 mg) : 0,5 mg/kg/j en 3 prises

1.2. *Élixir Parégorique* (EP)

- *n'utiliser que l'EP en solution alcoolique de la PCH AP-HP*
10 gouttes = 0,25 ml = 0,1 mg de morphine
- *commencer par 2 gouttes/kg 6 fois par jour*
soit 0,12 mg/kg/j de morphine en 6 prises
- si nécessaire : augmenter progressivement de 2 gouttes par kg et par prise
- *La posologie est variable :*
de 0,17 mg/kg/j à 0,84 mg/kg/j en équivalent morphine
soit de 2 ou 3 gouttes/kg/prise à 14 - 16 gouttes/kg/prise d'EP

2. Maintenir la posologie efficace pendant 3 à 5 jours

3. Diminuer progressivement la posologie l'EP (2 gouttes/prise/jour), puis du diazépam

■ Surveillance (pendant toute la durée du traitement)

- laisser le bébé au calme et bien l'emballoter
- ne pas le déranger inutilement (regrouper les médicaments, les repas et l'évaluation)
- surveillance cardiorespiratoire
- évaluer le comportement des parents avec leur bébé