UNIVERSITE PARIS DESCARTES FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année 2011 N°

THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de DOCTEUR EN PHARMACIE Présentée et soutenu publiquement par

> RAULT Priscilla Le 14 mars 2011

MORPHINOMIMETIQUES ET ADDICTOLOGIE : INTERETS ET LIMITES DES NOUVELLES FORMULATIONS ORALES DE METHADONE

JURY

Monsieur le Professeur Jean-Michel Warnet, Président de jury
Monsieur le Professeur Patrice Rat
Madame le Docteur Muriel Lemaire
Monsieur le Docteur Didier Chabbert

REMERCIEMENTS

A madame le Docteur Muriel Lemaire :

Je vous exprime mes profonds remerciements pour avoir dirigé ce travail, pour l'aide compétente que vous m'avez apportée, pour votre patience et votre encouragement à finir ce travail commencé il y a longtemps. Votre sens critique m'a été très utile pour structurer ce travail et améliorer la qualité de son contenu. Merci de m'avoir apporté une compréhension plus approfondie des divers aspects de l'addictologie.

A monsieur le Professeur Jean-Michel Warnet:

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour l'intérêt que vous porter a mon sujet de thèse.

A monsieur le Professeur Patrice Rat:

Merci d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse. Merci pour votre soutien chaleureux et votre disponibilité permanente. Je vous remercie également pour votre pédagogie dont j'ai pu bénéficier tout au long de mes études.

A monsieur le Docteur Didier Chabbert :

Chef de la pharmacie à usage intérieur du CHU de Melun. Merci pour m'avoir accueilli si chaleureusement au sein de votre équipe, pour avoir été toujours à mon écoute. Merci de m'avoir présenté le CSAPA « Le Carrousel » où mon travail a pris naissance.

A monsieur le Docteur Philippe Bonissol:

Merci pour votre patience, votre confiance et votre soutien pour ce travail.

A mes parents:

Merci d'avoir fait de moi ce que je suis, d'avoir toujours su me guider et de m'avoir transmis toutes vos valeurs. Votre amour infini, votre soutien à toute épreuve m'ont été d'un grand secours. Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude profonde et de l'immense amour que je vous porte.

A Olivier, mon conjoint:

Merci de m'avoir épaulé, soutenu, aidé dans la création de ma thèse. Merci de m'avoir encouragé et donné la force pour finir ce travail. Je te remercie de prendre, tous les jours, soin de moi. Enfin, merci de tout mon cœur de m'avoir fait un enfant.

A ma sœur, Cynthia merci de m'avoir donné un neveu et une nièce si beaux. Je suis une tata comblée.

A mes amis, Karine, Julien, Armelle, Emilie, Ingrid, Mathieu, Julie, Erwan, Benjamin, Estelle, la collocation d'Héricy et tous les autres pour votre soutien.

A mes chères confrères Stéphane et Tiffanie pour votre écoute et vos conseils.

TABLES DES MATIERES

Remerciements	1
Tables des matières	p.3
Introduction	p.10
	10
Chapitre 1 : Psychopharmacologie des opiacés	p.12
1.1 La pharmacologie des opiacés	p.13
1.1.1 Les récepteurs aux opiacés	p.13
1.1.1.1 Structure	
1.1.1.2 Distribution tissulaire	p.16
1.1.1.3 Effets cliniques	p.18
1.1.2 Les opioïdes endogènes	p.18
1.1.3 Les molécules morphinomimétiques	p.19
1.1.4 Action des morphinomimétiques	
1.2 Mode d'action de l'héroïne	p.22
1.2.1 Le produit	p.22
1.2.1.1 La synthèse	
1.2.1.2 Le métabolisme	1
1.2.1.3 Aspects pharmacocinétiques	
1.2.2 Au niveau moléculaire, que se passe-t-il, lors d'une prise d'héroïne ?	p.26
1.2.2.1 Les interneurones au GABA	
1.2.2.2 Neurones dopaminergiques et activation du système de récompense	1
1.3 Modification neurologique du système hédonique chez des patients toxicomane	sp.29
1.3.1 Evolution de la toxicomanie	p.29
1.3.1.1 Début de la toxicomanie	p.29
1.3.1.2 Toxicomanie à l'héroïne prolongée de quelques semaines	p.30
1.3.1.3 Arrêt de la toxicomanie	
1.3.2 Le sevrage et le syndrome de manque	-
1.4 Le système de récompense ou système hédonique	p.35
1.4.1 Le système méso-corticolimbique	p.36
1.4.1.1 Les centres du plaisir	p.36
1.4.2 La recherche neurobiologique sur modèle animaux	p.37
1.4.2.1 L'auto – stimulation	
1.4.2.2 L'auto – administration	p.38
1.4.2.3 Le test de préférence de place	p.38
1.4.3 La dopamine	
1.4.3.1 La biosynthèse	p.40
1.4.3.2 Dopamine et transmission synaptique	
1.4.3.2.1 La structure chimique d'une synapse chimique	p.42
1.4.3.2.2 La transmission de l'influx nerveux	

1.4.3.2.2.1 Événements pré – synaptiques	p.44
1.4.3.2.2.2 La diffusion de la dopamine dans la fente synaptique	-
1.4.3.2.2.3 Événements post-synaptiques	
1.4.3.2.2.4 Arrêt de la stimulation	
1.4.3.3 Inactivation	
1.4.3.3.1 Action de la COMT	
1.4.3.3.2 Action de la MAO	
1.4.3.6 Effets dopaminergiques	
1.4.3.6.1 Effets périphérique	_
1.4.3.6.2 Effets centraux	p.48
Chapitre 2 : Dépendance aux opiacés : historique, généralités et épidémiologie	p.51
2.1 Histoire de l'opium et du pavot	p.52
2.1.1 Les drogues : une longue histoire	p.52
2.1.2 En Grèce	
2.1.3 Les Arabes	p.54
2.1.4 En Chine	p.54
2.2 Géopolitique des opiacés actuelle	p.56
2.2.1 Introduction	
2.2.2 Production	
2.2.3 Trafic	
2.2.4 Pureté et prix	p.63
2.3 Politique et législations actuelles	p.64
2.3.1 Politiques de l'Union Européenne	
2.3.1.1 Aspects politiques	
2.3.1.2 Aspects sanitaires	
2.3.1.3 Aspects répressifs	
2.3.2 Politiques de la France	p.70
2.3.2.1 La loi de 1970	
2.3.2.1.1 Présentation générale	
2.3.2.1.2 Volet sanitaire	
2.3.2.1.3 Volet répressif	
2.3.2.2 Plan gouvernementale de lutte contre les drogues et les toxicoma	
2008-2011	
2.3.2.2.1 Prévenir, Communiquer, Informer	
2.3.2.2.2 Appliquer la loi	
2.3.2.2.3 Soigner, Insérer, Réduire les risques	
2.3.2.2.4 Former, Chercher, Observer	
2.3.3 Résultats et actualités	n 79
2.3.3.1 Réduction de la mortalité	
2.3.3.2 Réduction de la consommation d'héroïne	
2.3.3.3 Diminution de la transmission des infections virales	-

2.3.3.4 Amélioration de l'accès aux soins	p.82
2.3.3.5 Amélioration de la situation sociale et de la qualité de vie	p.82
2.4 Généralité et épidémiologie	p.83
2.4.1 Les définitions	p.83
2.4.1.1. Les drogues	p.83
2.4.1.2 Usage simple	p.83
2.4.1.3 Usage nocif (CIM 10) ou abusif (DSM)	p.83
2.4.1.4 La dépendance	
2.4.1.5 La tolérance	
2.4.1.6 Syndrome de sevrage	p.84
2.4.2 Concept moderne d'addictologie	p.85
2.4.3 Epidémiologie	
Chapitre 3 : Les dispositifs de soins en addictologie : Les CSAPA	p.88
3.1 Législation	p.89
3.1.1 Création, missions et fonctionnement des CSST	p.89
3.1.1.1 Les décrets	
3.1.1.2 Missions et fonctionnement (décret de 2003)	p.90
3.1.2 Autres dispositifs	p.92
3.1.2.1 Sanitaire et hospitalier	
3.1.2.2 CAARUD	1
3.1.2.3 CCAA	1
3.1.3 Réforme des CSAPA	p.96
3.2 Illustration par le CARROUSEL de Melun	
3.2.1 Introduction	p.97
3.2.2 Stage professionnel	
3.2.3 Présentation de l'équipe	
3.2.4 Les prises en charges	-
3.2.4.1 Prise en charge socio-éducative	
3.2.4.2 Prise en charge médico-infirmière	
3.2.4.3 Prise en charge psychologique	p.107
3.2.4.4 Prise en charge alternative (art thérapie)	p.109
3.2.5 Circuit de la méthadone – Gestion des stocks	
3.2.6 Vie institutionnelle	
3.2.6.1 Réunion d'équipe	
3.2.6.2 Lien avec les partenaires	
3.2.6.3 Bilan avec les patients	
3.2.6.4 Activité formation « groupe toxicomanie »	p.113
3.2.6.5 Intervention et prévention	p.114

Chapitre 4 : Le chlorhydrate de méthadone	p.116
4.1 Historique de la méthadone	p.117
4.1.1 La découverte de la méthadone	p.117
4.1.2 Historique pharmaceutique de la Méthadone en France	
4.2 Aspects chimiques, physiques, et pharmacologiques de la méthadone	p.123
4.2.1 Chimie de la méthadone	p.123
4.2.1.1 La formule chimique	p.123
4.2.1.2 Les isomères	p.123
4.2.1.3 Synthèse de la méthadone	
4.2.1.4 Propriétés chimiques de la méthadone	
4.2.2 Propriétés physiques de la méthadone	_
4.2.3 Pharmacocinétique de la méthadone	
4.2.3.1 Absorption	
4.2.3.2 Distribution	
4.2.3.3 Demi-vie plasmatique	
4.2.3.4 Métabolisme	
4.2.3.5 Elimination	
4.3. Toxicité de la méthadone	p.132
4.3.1 Toxicité chez l'animal	p.132
4.3.2 Toxicité chez l'homme	p.133
4.3.2.1 Toxicité aigue	p.133
4.3.2.2 Toxicité chronique	
4.4. Propriétés Pharmacologiques	p.136
4.4.1 Activité analgésique	p.136
4.4.2 Activités sur les centres respiratoires	
4.4.2.1 Dépression respiratoire	
4.4.2.2 Inhibition du réflexe de la toux	
4.4.3 Autres effets centraux	
4.4.3.1 Myosis	
4.4.3.2 Effets hypothalamiques et hypothalamo-hypophysaire	
4.4.4 Effets sur les muscles lisses	
4.4.5 Effets sur le système cardiovasculaire	
4.5. La méthadone comme médicament	p.141
4.5.1 Les données cliniques	p.141
4.5.1.1 Indications thérapeutiques	-
4.5.1.2 Posologies et mode d'administration	
4.5.1.3 Steady-state	
4.5.2 Interactions médicamenteuses	

4.5.2.1 Contre- indications	p.143
4.5.2.2 Associations déconseillées	p.144
4.5.2.3 Précautions d'emploi	p.145
4.5.2.4 Associations à prendre en compte	p.147
4.5.3 Effets secondaires et leur prise en charge	
4.5.3.1 Effets secondaires des opiacés	
4.5.3.1.1 Signes digestifs	
4.5.3.1.2 Signes neurologiques	
4.5.3.2 Effets secondaires spécifiques à la méthadone, dans le cadre d'une	
en charge au long cours	
4.5.4 Les indications préférentielles de la méthadone	
4.5.5 Méthadone et grossesse	
4.5.5.1 Les intérêts de la méthadone chez la femme enceinte	
4.5.5.2 Modification physiologique liée à la grossesse	-
4.5.5.3 Nouveau-né, méthadone et sevrage	
4.5.5.3.1 Apparition, intensité, et durée du syndrome de manque -	-
4.5.5.3.2 Tableau clinique	
4.5.5.3.3 Evaluation : les scores	p.137
4.5.5.4 Allaitement	p.164
4.5.5.5 Evolution des modalités de prise en charge des femmes toxicomar	1
de leurs enfants	n 16/
4.5.6 Anesthésie, douleurs et méthadone	
4.5.6.1 Concepts généraux de la prise en charge de la douleur chez des pa	
sous Traitement de Substitution aux Opiacés (TSO)	
4.5.6.2 Antalgie des douleurs aigues et chroniques sous méthadone	
4.5.6.3 Anesthésie des patients sous TSO 4.5.6.4 Utilisation de la méthadone comme antalgique	_
4.6. Protocole de soins selon les conférences de consensus. Exemple au CARROUSEL Melun	de
4.6.1 Bilan préalable	p.170
4.6.1.1 Contexte de la demande	
4.6.1.2 Diagnostic de dépendance des opiacés	p.172
4.6.2 Initialisation	
4.6.2.1 Information du patient	
4.6.2.2 Cadre de soin	p.173
4.6.2.3 Secret professionnelle	p.173
4.6.2.4 Choix thérapeutique	p.174
4.6.2.5 Dosage urinaire de la méthadone	p.174
4.6.2.6 Initialisation par la méthadone	p.175
4.6.2.7 Recherche de signes de sous et de surdosage	p.177
4.6.3 Adaptation du traitement	p.178
4.6.3.1 En terme de posologie	p.178
4.6.3.2 Précautions supplémentaires en cas de :	
4.6.3.2.1 De comorbidités psychiatriques	
4.6.3.2.2 De patient atteint de HCV	
4.6.3.2.3 De patient alcoolo-dépendant	
4.6.3.2.4 D'abus de médicaments psychotropes	
4.6.3.3 Mauvaise utilisation des MSO	p.182

4.6.4 Suivi du patient en période de stabilisation	
4.6.5 Quand et comment arrêter un TSO	p.185
4.6.5.1 Pourquoi interrompre le TSO ?	p.185
4.6.5.2 Comment arrêter un TSO?	
4.6.6 Les relais villes	p.186
4.7. Finalités et résultats des TSO	p.188
4.7.1 Finalités	p.188
4.7.2 Objectifs et résultats attendus pour le patient	p.189
4.7.2.1 Objectifs des personnes dépendantes des opiacés	p.189
4.7.2.2 Résultats des personnes dépendantes des opiacés	p.191
4.7.3 Résultats attendus	1
4.7.3.1 En terme de santé publique	
4.7.3.2 Sur le plan social et économique	p.192
Chapitre 5 : Mise en place d'une nouvelle forme galénique : exemple du CSAPA hosp	oitalier
de Melun	
5.1 Présentation du produit et indication	p.194
5.1.1 Le médicament	p.194
5.1.2 L'indication	1
5.2 Condition de prescription de la gélule de méthadone	p.197
5.3 Plan de gestion de risques de l'Afssaps	p.200
5.4 Illustration par le CAROUSSEL de Melun	p.202
5.4.1 Le profil patient concerné par la gélule	p.202
5.4.2 Mise en place de la méthadone gélule	p.202
5.4.3 Organisation de la PUI de l'hôpital de Melun	p.203
5.5 Remarque sur l'équivalence thérapeutique des formes sirop et gélules de	
méthadone	p.204
5.6 Avantages et risques de la gélule	p.205
5.6.1 Avantages	p.205
5.6.2 Risques et solutions associées	
Annexe	p.207
Annexe I : Documents institutionnels du CSAPA du lieu du stage	n 208
Annexe II : Outils d'aide à la prise en charge clinique	
Annexe III: Glossaire des sigles et abréviations	
Annexe IV : Liste de figures et tableaux de la thèse	
Bibliographie	p.230

Introduction

Lors de mes stages hospitalo-universitaires à l'Hôpital de Melun en Seine & Marne, j'ai découvert grâce au Docteur Chabbert, chef de service de la PUI, l'existence d'un service spécialisé en addictologie qui réalisait notamment la dispensation de traitements de substitution de la dépendance aux opiacés. Ce type de structure ainsi que les médicaments délivrés m'étant totalement inconnus, j'ai décidé d'y réaliser mon stage clinique de 5ème année du diplôme d'état de docteur en pharmacie. Durant trois mois, j'ai partagé le quotidien d'une équipe pluridisciplinaire spécialisée dans la dépendance et très engagée auprès de ses patients. Je me suis plus spécialement intéressée aux indications, effets, utilisations ainsi qu'au circuit des traitements utilisés. C'est ainsi que s'est imposé à moi le sujet développé dans ce travail : « Morphinomimétique et addictologie : intérêts et limites des nouvelles formulations orales de méthadone».

Avec l'aide de toute l'équipe du Carrousel et en particulier du Docteur Muriel Lemaire, responsable de cette unité qui est ainsi devenue ma responsable de thèse, j'ai découvert les différentes consommations de produits psychoactifs des usagers et pu commencer à comprendre les notions de dépendance, de souffrance individuelle mais aussi familiale ; les conséquences possibles sur la santé mais aussi le retentissement de ces conduites addictives au niveau professionnel, judiciaire et sociétal.

Ce stage s'est de plus réalisé à une période particulièrement intéressante pour moi : tout d'abord en raison de l'apparition sur le marché d'une nouvelle spécialité (la méthadone en gélule) qui questionnait beaucoup l'équipe mais aussi parce le service était dans une importante réflexion autour de son projet thérapeutique en raison de la réforme des CSAPA en cours à ce moment là.

En effet, les soins autour des consommations étaient organisés historiquement en deux filières : les centres de cures ambulatoires en alcoologie (CCAA) d'un côté et les centres spécialisés en toxicomanie (CSST) de l'autre. J'ai pu donc pu assister à ce travail de transformation en CSAPA (centre d'accompagnement, de soins, prévention en addictologie) et découvrir le domaine du « médico-social » qui m'a beaucoup enrichie pour ma pratique professionnelle personnelle.

Ce travail comporte ainsi cinq parties :

- -Une étude de psychopharmacologie des opiacés, des modes d'action de l'héroïne, des modifications neurobiologiques entrainées par les conduites addictives en particulier au niveau du système de récompense qui sous-tend les phénomènes de dépendance.
- -L'abord dans un second temps des politiques et législations Française et Européenne en matière de drogues.
- -Puis, dans une troisième partie, les structures de soins existants dans ce domaine, en particulier le cadre de soins des CSAPA où j'ai réalisé mon expérience de terrain.
- -Une quatrième partie de pharmacologie détaillée du chlorhydrate de méthadone ; les protocoles de soins et particularités de prescription et délivrance.
- -Enfin, dans un cinquième chapitre, la mise sur le marché de la méthadone gélule sera abordée.

Chapitre 1:

Psychopharmacologie des opiacés

1.1 La pharmacologie des opiacés

1.1.1 Les récepteurs aux opiacés

1.1.1.1 Structure

Déjà depuis de nombreuses années, il est connu que les morphiniques exercent leurs effets en agissant sur des récepteurs. La mise en évidence de ces récepteurs date de 1971, puis trois équipes de façon quasi simultanée et indépendante, en ont apporté la preuve en 1973.

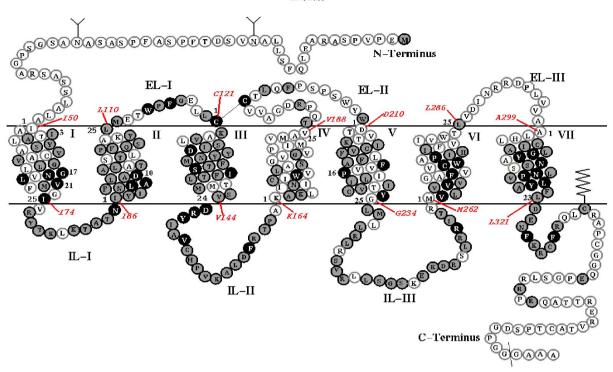
Ces récepteurs sont très variés. On les désigne par des lettres de l'alphabet grec (μ ; ;). On les distingue selon leur structure et selon leur capacité à fixer tels opiacés ou telle endorphine, plutôt que tel(le)s autres.

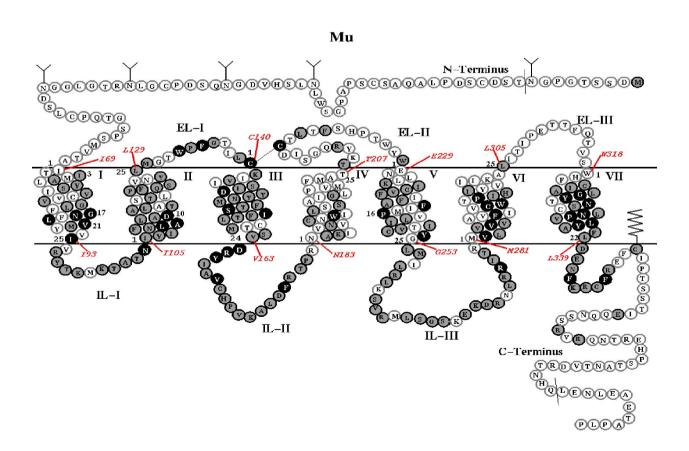
Ces récepteurs appartiennent, comme le récepteur à la dopamine, à la superfamille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires, couplés à une protéine GTP dépendante.

Cette fixation détermine donc des actions multiples, en fonction du type de récepteurs, de sa localisation et de la concentration de la molécule devant s'y fixer.

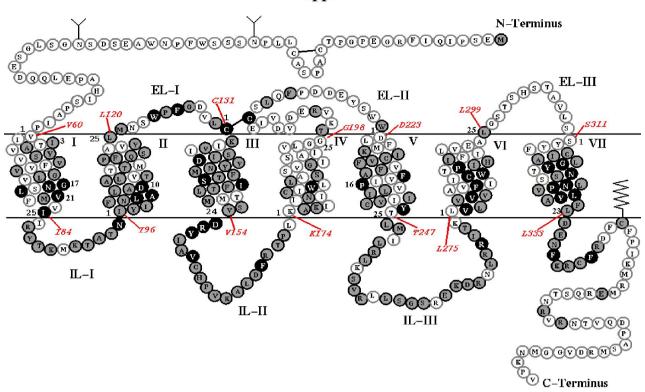
Structures des récepteurs aux opiacés



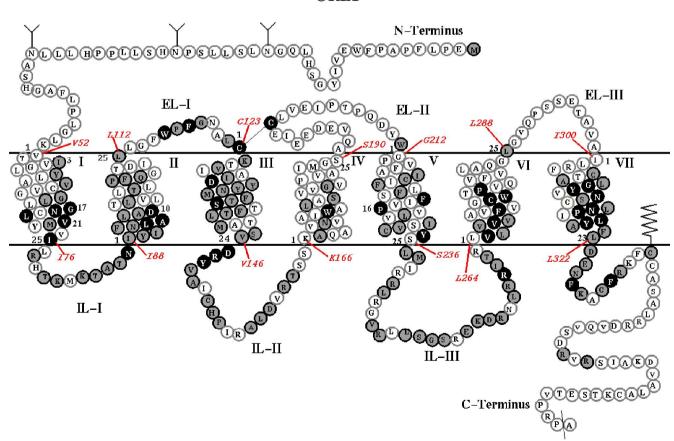




Kappa



ORL1



1.1.1.2 Distribution tissulaire

On retrouve des récepteurs aux opiacés dans l'ensemble du corps humain.

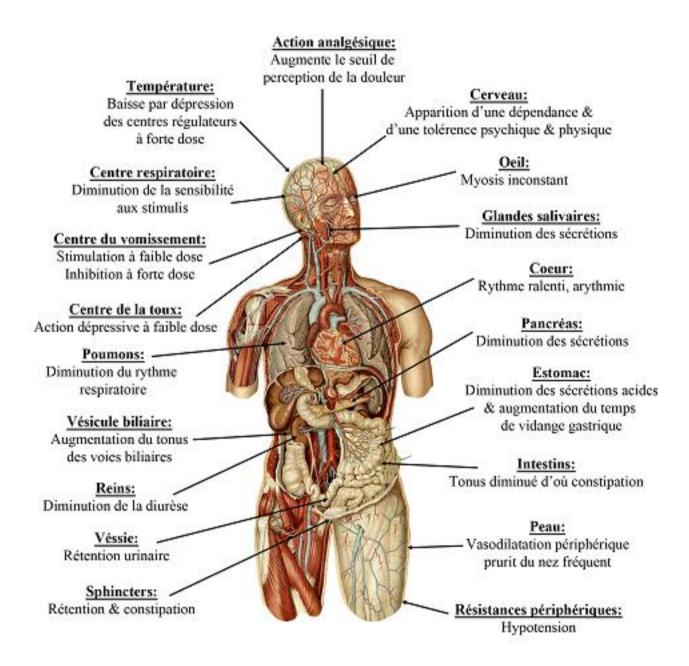
Au niveau central, les zones particulièrement riches en récepteurs aux opiacés sont le corps striés, l'hippocampe, le système limbique en général, l'hypothalamus et l'hypophyse.

Récepteurs aux opiacés dans le cerveau selon Snyder (les drogues et le cerveau)

Localisation	Fonctions influencées par les opiacés	
MOELLE EPINIERE		
Couche I et II	Perception de la douleur (corps)	
	TRONC CEREBRAL	
Substance gélatineuse de la partie caudale du noyau trijumeau	Perception de la douleur (tête)	
Noyau du faisceau solitaire, noyau commissural, noyau ambigu	Réflexe vagaux, dépression respiratoire, arrêt de la toux, hypotension artérielle orthostatique, diminution de la sécrétion gastrique	
Area Postrema	Nausées, Vomissements	
Locus Coeruleus	Euphorie	
Habenula, noyau	Effets limbiques agissant sur les émotions,	
interpédonculaire	euphorie	
Aire prétectale (noyau optique interne et externe)	Myosis	
Tubercules quadrijumeaux supérieurs	Myosis	
Noyau ventral du corps genouillé externe	Myosis	
Noyaux terminaux dorsal, externe et interne de la voie optique accessoire	Effet endocrine par modulation de la lumière	
Noyau cochléaire dorsal	Inconnue	
Noyau parabrachial	Euphorie liée au locus coeruleus	

Il y a également présence des récepteurs aux opiacés dans de nombreux tissus périphériques, d'où la grande multiplicité des effets des opiacés.

Principales actions pharmacologiques des opiacés:



1.1.1.3 Effets cliniques

Les récepteurs aux opiacés sont caractérisés par un agoniste de référence et on leur attribue un certain nombre d'effets morphinomimétiques observés cliniquement.

Les effets cliniques des récepteurs aux opiacés

Récepteurs	μ			
Sous-types	μ1 ; μ2	1; 2; 3		1; 2
Agoniste de			N allyle	Leu-enképhalines
définition	Morphine	Kétocyclazocine	normétazocine	
Ligand endogène				Leu et met-
	Peptides opioïdes	Dinorphines	endorphines	enképhaline
	Myosis			
	Euphorie			
	Dépendance physique			
Effets cliniques	μ1: - analgésie centrale - hypothermie - hyperprolactinémie μ2: - dépression respiratoire	Sédation Diurèse		Comportement affectif Convulsion
	- analgésie spinale			
	- bradycardie			
	- constipation			

1.1.2 Les opioïdes endogènes

Ce sont les endorphines et les enképhalines découvertes à partir de 1973.

Chimiquement, ces substances sont des peptides, c'est-à-dire des petites chaînes d'acides aminés. Ils sont synthétisés au sein même des cellules nerveuses, comme des petites protéines par l'action de l'ARN messager et des ribosomes. Ils se propagent tout au long de l'axone vers les terminaisons nerveuses où ils sont libérés. En étudiant la conformation stéréochimique de

ces peptides et en la comparant à celle de la morphine, on retrouve une analogie de structure qui explique l'affinité des opiacés pour les récepteurs à endorphines et à enképhaline.

Grâce aux techniques d'ADN recombinant, on a appris que ces peptides peuvent être regroupés en trois familles, chacune dérivée d'un précurseur de poids moléculaire élevé.

Ces **trois précurseurs** sont :

- la **proenképhaline** contenant sept peptides actifs, dont quatre met-enképhalines et une leu-enképhaline,
- la **prodynorphine** produisant cinq peptides qui contiennent la séquence de la leuenképhaline
 - la pro-opiomélanocortine (POMC) contenant entre autre les séquences de la
 endorphine et de peptides non opiacés telle que l'ACTH.

1.1.3 Les molécules morphinomimétiques

La morphine est l'agoniste de référence des récepteurs µ qui permettent de distinguer les groupes de molécules morphinomimétiques.

En fonction de l'efficacité des molécules (ou de leur activité intrinsèque) on distingue :

- Ü Les **agonistes purs** qui sont des molécules dont la liaison avec le récepteur produit un effet cellulaire maximal, comme par exemple le Skénan®, la méthadone ;
- ü Les **antagonistes** qui sont des molécules dont la liaison avec le récepteur ne produit aucun effet. Ils ne provoquent aucun effet chez les patients non pharmacodépendants. Chez les personnes dépendantes, ils peuvent provoquer un syndrome de sevrage grave et durable (ils déplacent et remplacent les agonistes morphiniques sur les récepteurs μ), par exemple la naloxone, Révia®;
- Ü Les **agonistes partiels** qui sont des molécules dont la liaison avec le récepteur produit un effet toujours inférieur à l'effet maximal (effet plafond);

Ü Les **agonistes-antagonistes** qui sont des molécules ayant un effet antagoniste pour les récepteurs μ et agoniste pour les récepteurs . Ils se caractérisent par un effet plafond leur conférant une grande marge de sécurité thérapeutique, comme par exemple la buprénorphine.

Parmi les agonistes purs, en fonction de la puissance des molécules (elle-même liée à l'affinité de la substance pour son récepteur), on distingue des agonistes forts et des agonistes faibles ; ceci pour la quantité de substance nécessaire pour obtenir un effet spécifique d'occupation des récepteurs.

Exemples de molécules morphinomimétiques

Molécules morphinomimétiques				
Agon	istes purs	Agonistes	Agonistes/	Antagonistes
		partiels	antagonistes	
Forts	Faibles	Buprénorphine	Pentazocine	Naloxone
Oxycodone	Codéine		Nalbuphine	Naltrexone
Morphine	Dihydrocodéine		Nalorphine	
Péthidine	Dextropropoxyphène			
Dextromoramide	Codéthyline			
Méthadone	Tramadol			
Fentanyl				
Alfentanyl				
Sufentanyl				

1.1.4 Action des morphinomimétiques

Au niveau du centre respiratoire

On observe une dépression de l'activité des centres bulboprotubérentiels par la baisse de leur sensibilité au CO₂.

A dose plus élevée, il y a une inhibition des réflexes stimulés par l'hypoxie, entraînant une dépression respiratoire.

Au niveau du centre de la toux

On observe une dépression du centre de la toux entraînant une inhibition du réflex de la toux.

Au niveau du système cardiovasculaire (à dose toxique)

Il se produit une dépression myocardique et une hypotension artérielle (liée en partie à une histaminolibération).

Au niveau des fibres musculaires lisses

On peut observer une baisse du tonus et du péristaltisme des fibres longitudinales.

Une augmentation du tonus des fibres circulaires provoquant un spasme de plusieurs sphincters comme celui du pylore, de la valvule iléocæcale, anal, d'Oddi et de la vessie. Ce phénomène est à l'origine d'une diminution du péristaltisme intestinal (constipation).

Par la contraction du sphincter d'Oddi, il se produit une augmentation de la pression intravésicale.

Des troubles urinaires apparaissent par augmentation du tonus du sphincter vésical et baisse de celui du détrusor.

Au niveau cérébral

Sont observés une analgésie centrale et spinale, des nausées et vomissements, un myosis.

1.2 Mode d'action de l'héroïne

1.2.1 Le produit

La découverte de l'héroïne remonte à 1874 : elle fut synthétisée par l'Anglais C. R. A. Wright à partir de la morphine au moyen d'une réaction chimique simple. Il s'agit d'un produit plus lipophile que la morphine, donc plus concentré dans le cerveau, développant une action qualitativement similaire mais deux à quatre fois plus puissante. Elle tire son nom de ce qu'elle constituait alors, entre autres, une thérapeutique « héroïque » des morphinomanes qui, évidemment, abandonnaient la morphine pour s'adonner à elle! Cette drogue est aujourd'hui fabriquée dans les laboratoires clandestins. Ceux-ci sont installés dans les régions productrices d'opium du « Triangle d'or » (Thaïlande, Birmanie, Laos), du « Croissant d'or » (Iran, Afghanistan, Pakistan), du Liban, de Colombie, du Mexique, etc..., ce qui permet de commercialiser directement un produit à très haute valeur ajoutée.

L'héroïne se présente sous forme d'une poudre de couleur blanchâtre à brunâtre, plus ou moins fine, emballée au détail dans de toutes petites enveloppes de papier ou « paquets » (« kheppas » en verlan). L'une des variétés les plus connues est le « Brown suggar ».

Plus encore que d'autres drogues, l'héroïne est « coupée », diluée avec d'autres substances, parfois fort toxique : sucres, aspirine, bicarbonates, quinine, acide borique, talc, plâtre, ciment.

1.2.1.1 La synthèse

L'héroïne (diacétylmorphine) est un opiacé semi-synthétique obtenu à partir de la morphine, elle-même tirée du latex du pavot (*Papaver somniferum*). Elle est obtenue par acétylation de la morphine. L'équipement nécessaire à la production est sommaire même si un laboratoire et des compétences minimums sont requis pour obtenir un produit de qualité.

La morphine base est traitée avec de l'anhydride acétique pour obtenir l'héroïne base. Dans les laboratoires artisanaux, on emploie de grandes marmites habituellement destinées à la cuisson du riz. La morphine est recouverte d'anhydride acétique et d'une faible quantité d'acide sulfurique qui agira comme catalyseur de la réaction. Le pot est maintenu fermé avec un couvercle serti de torchons humides sur les bords. Le mélange sera chauffé pendant 4 à 5 heures à une température de 85 °C en évitant l'ébullition jusqu'à ce que la morphine soit

complètement dissoute. Après cette opération, il reste une mixture d'eau, d'acide acétique et de diacétylmorphine (héroïne) dans le récipient.

On ajoute ensuite trois fois le volume d'eau avec une petite quantité de chloroforme qui permettra de dissoudre les impuretés. Le chloroforme se concentre au fond du récipient sous la forme d'une couche de liquide visqueux et rougeâtre non miscible à l'eau. La couche aqueuse contenant l'héroïne est récupérée pour être traitée avec du charbon actif qui permettra de purifier le produit. L'héroïne base est enfin précipitée avec du carbonate de sodium préalablement dissous dans de l'eau chaude, à raison de 2,2 kg par kg de morphine. Le carbonate de sodium dissous est ajouté doucement à la solution aqueuse contenant l'héroïne, celle-ci est alors convertie en héroïne base non soluble qui sera ainsi précipitée, récupérée par filtrage puis séchée. Des étapes supplémentaires de purification à l'aide de charbon actif peuvent encore être pratiquées selon la qualité désirée si l'héroïne n'est pas bien blanche à ce stade.

Un kilogramme de morphine permet d'obtenir 700 grammes d'héroïne.

1.2.1.2 Le métabolisme

Les biotransformations des opiacés ont lieu au niveau du foie. Le plus souvent, ce sont des réactions de dégradation : elles sont quantitativement importantes puisqu'elles affectent environ 70 % de la dose administrée. Ces transformations métaboliques représentent donc le principal facteur limitant de l'effet des opiacés.

L'héroïne est rapidement hydrolysée en 6-monoacétylmorphine puis en morphine. Elle se comporte comme un précurseur de la morphine. La présence de morphine libre dans le sang indique une injection récente d'héroïne alors que la présence de morphine conjuguée est signe d'une administration plus ancienne.

En ce qui concerne la morphine, elle peut être transformée selon 3 modalités différentes :

- U La **glucuroconjugaison**: elle transforme la morphine en dérivé glucuroconjugué en 3 et en 6. Quantitativement, c'est la conjugaison en 3 qui est la plus importante (70 % de la dose administrée). Qualitativement, elle conduit à la formation de dérivés moins actifs et plus polaires que la molécule initiale, rapidement éliminés. Le principal métabolite, la morphine 3-glucuronide (M3G) est mesurable 2,5 minutes après une administration IV. La concentration plasmatique croît très rapidement et dépasse largement celle de la morphine. On retrouve 3 à 4 fois plus de M3G que de morphine libre dans le plasma 1 h 30 après l'injection.
- Ü La **N-déméthylation**: transforme la morphine en normorphine, composé inactif. C'est une réaction d'oxydation, car le groupement méthyl libéré est transformé en formaldéhyde dégageant ensuite du CO₂, mis en évidence dans l'air expiré des sujets traités par la morphine marquée au ¹⁴C. Réalisée par une N-déméthyltransférase, la réaction se produirait préférentiellement au niveau de la muqueuse intestinale. Ceci expliquerait les taux plus importants de normorphine observés après administration orale, comparés à la voie IV.
- Ü La **sulfoconjugaison**: voie métabolique mineure, conduisant à la morphine sulfoconjuguée.

1.2.1.3 Aspects pharmacocinétiques

L'héroïne ou diacétylmorphine (DAM) a qualitativement les mêmes propriétés pharmacologiques que la morphine. Les effets observés lors d'administration de DAM ne vont varier qu'en fonction des doses, de la voie d'administration. La différence entre ces deux opiacés est à exprimer en termes de délai, de durée d'action et d'intensité d'effet.

L'effet analgésique a la même intensité que celui entraîné par la morphine (mais à des doses plus faibles) que ce soit par voie orale, sous cutanée ou intramusculaire. En termes de dose, la DAM serait 2 fois plus puissante que la morphine : 4,8 mg de DAM intramusculaire produisent un effet analgésique de même intensité que 10 mg de morphine.

Pour certains, cet effet serait plus intense, d'installation plus rapide et durerait moins longtemps qu'avec la morphine. La durée moyenne de l'effet induit par des doses équianalgésiques serait de 4 à 5 heures pour la morphine et de 3 à 4 heures pour l'héroïne.

Si l'effet analgésique est en grande partie lié à la morphine, métabolite de la DAM, il semblerai que celle-ci, ainsi que son autre métabolite, la monoacétylmorphine, exerce un effet propre.

Les autres effets exercés au niveau du système nerveux central, en particulier les effets dysphoriques, sont de comparaison difficile entre les deux substances. Chez le patient qui souffre, il ne semble pas exister de différence entre les manifestations d'excitations ou d'euphorie en cas d'administration orale ou intramusculaire de doses équianalgésiques. Par contre, l'injection intraveineuse en bolus de DAM semble être suivie d'une sensation de bien être et d'euphorie plus intense et plus précoce qu'avec la morphine. Les toxicomanes ne peuvent pas faire de différence entre une injection sous-cutanée de morphine et d'héroïne, du fait peut être de la transformation rapide de la DAM en morphine.

En revanche, l'injection intraveineuse de DAM est différenciée très facilement de celle de la morphine. Cette différence semble être due à un effet plus rapide et plus intense du fait d'une meilleure diffusion cérébrale de la DAM.

L'effet toxicomanogène se caractérise par l'apparition d'une tolérance et d'une dépendance physique et psychique. Avec la DAM, la tolérance se développe très rapidement et les répercussions somatiques sont marquées.

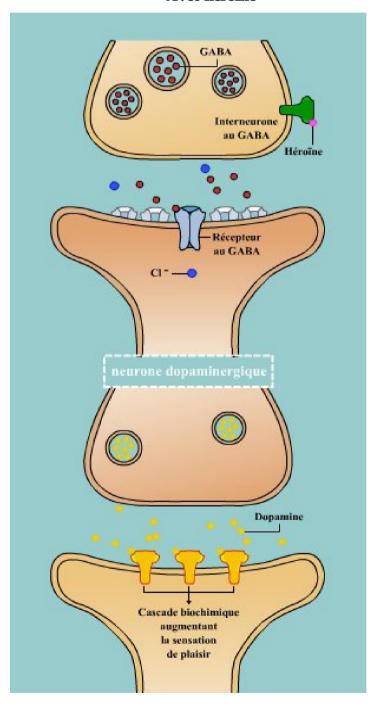
En résumé, l'héroïne présente un profil pharmacologique très semblable à celui de la morphine. Elle est une prodrogue de cette dernière. Par voie orale, elle subit un important effet de premier passage hépatique où elle est transformée en 6-monoacétylmorphine (6-MAM) puis conjuguée et finalement excrétée par les reins. Sa demi-vie plasmatique, ainsi que celle de ses métabolites actifs (6-MAM et morphine) est d'environ 2 heures par voie orale et proche de 1,5 heures par voie parentérale. A poids égal, l'héroïne est 2 fois plus puissante que la morphine et agit sur les mêmes récepteurs.

1.2.2 Au niveau moléculaire, que se passe t'il, lors d'une prise d'héroïne?

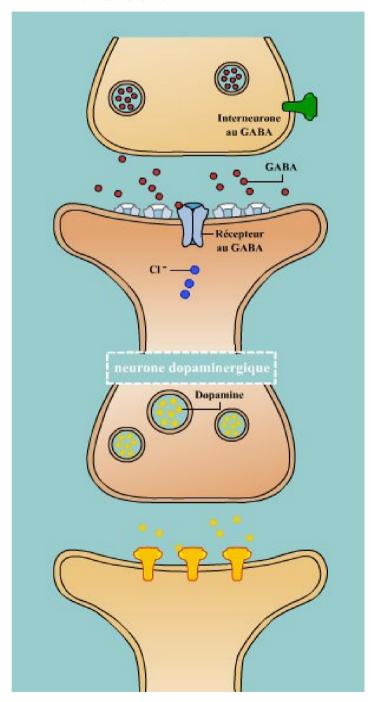
Lors d'une prise d'héroïne, la quantité de dopamine libérée dans le sang est bien plus importante qu'en situation physiologique. Cela augmente la sensibilité et le nombre des récepteurs à la dopamine.

La cascade biochimique qui s'en suit entretient et augmente la sensation de plaisir.

Avec héroïne



Sans héroïne



1.2.2.1 Les interneurones au GABA

Les effets très puissants des opiacés comme l'héroïne ou la morphine s'expliquent par le fait que ces substances exogènes vont se fixer sur les mêmes récepteurs que nos opioïdes endogènes : les récepteurs aux opiacés très largement distribués dans le cerveau.

Ces récepteurs, par l'entremise de seconds messagers, influencent la probabilité d'ouverture de canaux ioniques ce qui leur permet par exemple de diminuer l'excitabilité des neurones. Cette baisse d'excitabilité serait à l'origine de l'effet euphorisant des opiacés et serait médiée par les récepteurs mu et delta.

Cet effet euphorisant impliquerait aussi un autre mécanisme faisant intervenir les interneurones inhibiteurs au GABA de l'aire tegmentale ventrale. En se fixant sur les récepteurs mu, les opioïdes exogènes provoqueraient une diminution de la quantité de GABA relâché. Or le GABA diminue normalement la quantité de dopamine relâchée dans le noyau accumbens. En inhibant un inhibiteur, les opiacés augmentent donc en en bout de ligne la production de dopamine et la sensation de plaisir ressenti.

1.2.2.2 Neurones dopaminergiques et activation du système de récompense lors de la prise d'héroïne

Les opiacés empruntent la voie finale commune provoquant la libération de dopamine par la voie mésocorticolimbique, mais de manière souvent plus explosive et agréable que ce qui se produit physiologiquement. L'héroïne court-circuite les neurotransmetteurs cérébraux et stimule directement les récepteurs, ce qui entraîne la libération de dopamine.

Toutefois le phénomène de récompense induit par les opiacés provoque un tel afflux de dopamine au niveau des sites dopaminergiques 2 (D2) postsynaptiques limbiques qu'ils ont furieusement besoin de disposer d'encore plus de drogue, afin d'être réapprovisionnés en dopamine une fois que la drogue a cessé d'être active. Cette situation conduit l'individu à rechercher davantage de drogue et à instaurer un cercle vicieux.

Parce qu'il semble qu'il y ait une fenêtre optimale dans laquelle la stimulation des récepteurs D2 par le système mésocorticolimbique crée un renforcement, le risque de devenir dépendant d'un produit, dépend du nombre de récepteurs de chacun. Ainsi, pour les individus ayant un nombre restreint de récepteurs d'une substance donnée, la consommation de cette substance n'entraînera pas un grand effet, mais elle aura des effets de récompense de plus en plus grand au fur et à mesure que la dose croîtra. A l'inverse, chez les sujets qui possèdent un grand nombre de récepteurs de cette substance, elle aura un effet désagréable qui ne les poussera pas à en reprendre.

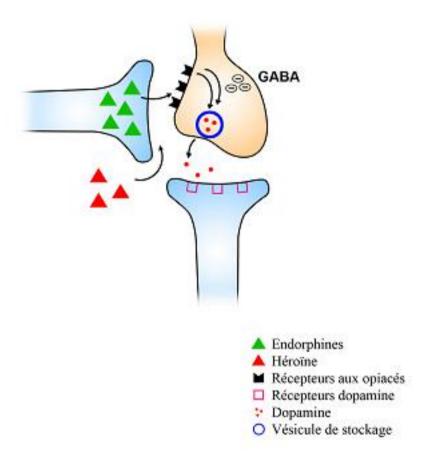
1.3 Modification neurologique du système hédonique chez des patients toxicomanes

1.3.1 Evolution de la toxicomanie

1.3.1.1 Début de la toxicomanie

L'héroïne agit comme les endorphines mais de façon plus intense car il y en a beaucoup et elle est moins rapidement détruite.

L'inhibition GABAergique est donc accrue. Comme nous l'avons vu précédemment, cela engendre une augmentation de la libération de dopamine.



Les aspects cliniques :

Pendant cette phase on peut observer une alternance de périodes d'euphorie et d'anxiété, un changement progressif des pôles d'intérêts et une « lune de miel » avec le produit qui dure de quelques jours à quelques semaines. Le myosis constitue un bon signe d'intoxication chronique.

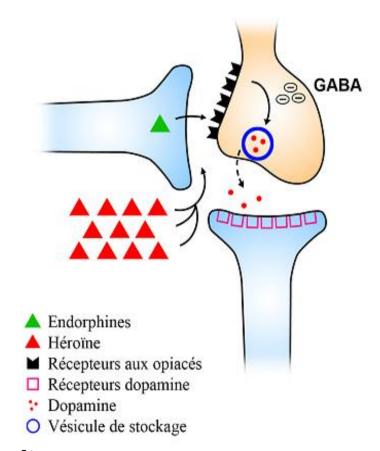
D'autres troubles apparaissent alors progressivement : constipation, pâleur, anorexie, sueur, prurit, et insomnie d'endormissement qui amène à l'utilisation d'hypnotiques.

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

1.3.1.2 Toxicomanie à l'héroïne prolongée de quelques semaines

La dopamine étant de plus en plus souvent libérée, à cause de l'inhibition au GABA entretenue par la présence de l'héroïne, les récepteurs à la dopamine deviennent de plus en plus nombreux et surtout plus sensibles.

Comme parallèlement, certains effets drogue recherchés par de la le consommateur impliquent une stimulation suffisante des récepteurs à la dopamine, le maintien de cette stimulation imposera en retour d'augmenter la dose pour compenser l'hypersensibilité des récepteurs.



Cela correspond au développement de la **tolérance**.

Parallèlement, l'organisme ne synthétise plus opioïdes endogène, puisque l'héroïne a pris leur place.

Les aspects cliniques :

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

Son espace psychique est envahi par la quête d'héroïne, ce qui rend difficile la poursuite d'un travail régulier.

La marginalité du produit implique un besoin considérable d'argent d'autant difficile à satisfaire que l'on ne travaille pas.

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

Dès ce stade où le sujet est souvent devenu polytoxicomane, les complications somatiques (infectieuses en particulier) aggravent les complications psychologiques : état dépressif, anxiété chronique, confusion mentale, sensation de contrôle des évènements de la vie par l'utilisation de produits illicites, instabilité, intolérance et plus généralement difficultés d'adaptation à la vie sociale.

Certains sujets qui souhaitent quitter la « galère » sans pouvoir accéder à une abstinence, gèrent leur toxicomanie en ayant recours à des produits de maintenance pour pallier le manque : dérivés opiacés tolérés, psychotropes, alcool... Ces produits, malgré leur toxicité, faciles d'accès et peu chers, soulagent certains toxicomanes qui ne se sentent pas prêts à arrêter leur consommation d'héroïne ou qui n'en ont pas eu l'opportunité.

1.31.3 Arrêt de la toxicomanie

Il n'y a plus ni drogue exogène (héroïne) ni endorphines.

L'inhibition des interneurones au

GABA diminue.

la quantité de dopamine relarguée est donc moindre.

Cependant, elle exerce pleinement son effet sur des récepteurs plus nombreux et plus sensible, d'où considérable amplification de son action.

Les manifestations du sevrage apparaissent donc pour la plupart opposées à celles induites par l'héroïne : alors que l'héroïne induit somnolence,

induit somnolence, euphorie et analgésie, le sevrage provoque hyperexcitabilité, dépression, hypersensibilité aux

sensations douloureuses.

▲ Endorphines
▲ Héroïne
➡ Récepteurs aux opiacés
➡ Récepteurs dopamine
∴ Dopamine

Peu à peu (plusieurs mois ou années) si le sevrage est maintenu, les endorphines seront de nouveau produites et le système retrouvera son équilibre antérieur.

O Vésicule de stockage

1.3.2 Le sevrage et le syndrome de manque

La vitesse d'apparition et l'intensité des symptômes associés au sevrage dépendent des propriétés pharmacocinétiques de l'opiacé. Ainsi les signes cliniques associés au sevrage à l'héroïne débutent dans les 4 à 6 heures qui suivent la dernière prise, avec un pic à 12 à 48 heures et cessent habituellement en 5 jours environ. Au contraire en cas d'arrêt de la méthadone, ces signes apparaissent en 24 à 36 heures, avec un pic vers 5 à 7 jours et peuvent durer plusieurs semaines.

Un sevrage se manifeste par :

- Des symptômes comme un besoin impérieux d'opiacés, une agitation, une irritabilité, une sensibilité croissante à la douleur, des nausées, des crampes, des douleurs musculaires, des troubles de l'humeur, une insomnie et des signes d'anxiété.
- Des signes cliniques tels que des sueurs, une mydriase, une piloérection, une tachycardie, une hypertension artérielle, et des bâillements. (Cf. tableau de sevrage ci après)

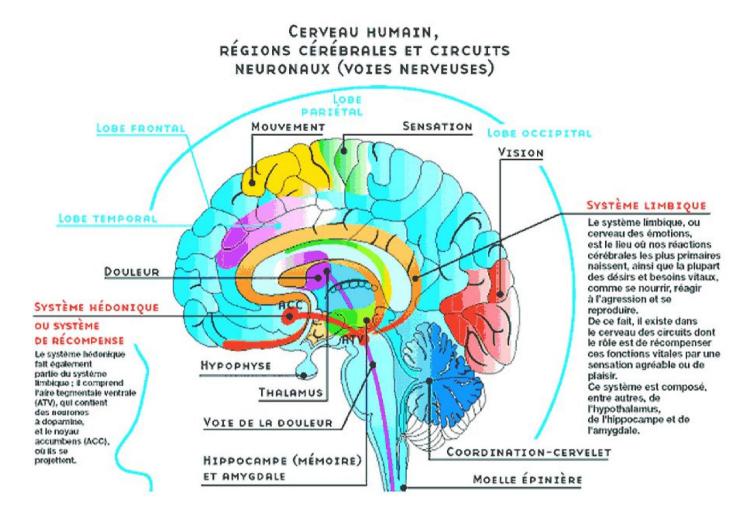
En cas de sevrage prolongé, le patient pourra présenter une persistance de l'angoisse, de l'insomnie, des modifications cycliques du poids, de la taille des pupilles et de la respiration.

Le syndrome de sevrage aux opiacés peut se classer en quatre grades :

	Sevrage aux opiacés		
Grade	Signes cliniques	Chronologie	
	Anxiété débutante		
0	Tension excessive		
	Appétence aux opiacés		
	Bâillements	-	
	Rhinorée	6 à 8 heures après la dernière prise	
1	Hyper sialorrhée	d'héroïne	
1	Larmoiement		
	Hypersudation		
	Irritabilité		
	Mydriase		
	Piloérection		
	Frissons avec tremblements		
_	Sensation de chaud et froid		
2	Anorexie	12 heures après	
	Malaise général		
	Anxiété croissante		
	Syndrome pseudo-grippal		
	Insomnie d'endormissement		
	Nausées		
	Douleurs abdominales		
_	Spasme musculaire		
3	Polypnée		
	HTA, Tachycardie		
	Lombalgies		
	Agitation dans un contexte d'irritabilité	Après 24 à 48 heures d'abstinence	
	Angoisse intense		
	Douleurs abdominales spasmodiques		
4	Diarrhées		
4	Vomissements		
	Prolongement de l'insomnie		

Source: (FONTAA V. & COLL., 2000).

1.4 Le système de récompense ou système hédonique



Source : La dangerosité des drogues. Ed. Odile Jacob (1998)

Les principaux dysfonctionnements et dysrégulations associés aux troubles addictifs mettent en jeu le système cérébral naturel de récompense, un système qui règle les comportements de régulation homéostasiques comme la recherche et l'obtention de nourriture, d'un abri, la reproduction.

En d'autres termes, toutes les substances associées à une addiction, lorsqu'elles sont consommées de façon aigue ou à forte dose, activent les systèmes cérébraux impliqués dans la récompense.

1.4.1 Le système mésocorticolimbique

Il est admis aujourd'hui qu'il existe un circuit anatomique de récompense correspondant au système mésocorticolimbique (largement dopaminergique). Les neurones de ce circuit se situent dans le tronc cérébral, au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et projettent via le faisceau médian vers des noyaux du système limbique (noyau accubens, tubercules olfactifs, amygdales, septum) et le **cortex** préfrontal. Le système limbique est le cerveau de nos émotions. Nos réactions cérébrales les plus primaires naissent dans le système limbique, ainsi que la plupart des désirs et besoins. Il est composé, entre autres, de l'hypothalamus, de l'hippocampe et de l'amygdale. Le système hédonique fait également partie du système limbique.

1.4.1.1 Les centres du plaisir

n. accumbens
amygdale

ATV

Les régions cérébrales du cerveau humain

Source : http://lecerveau.mcgill.ca

À l'arrivée d'un signal annonçant une récompense, donc après traitement sensoriel par le cortex, l'activité d'une région particulière du mésencéphale, **l'aire tegmentale** ventrale (ATV), se trouve augmentée. Celle-ci libère alors de la dopamine dans le noyau accumbens mais aussi dans le septum, l'amygdale et le cortex préfrontal.

Le **noyau accumbens** intervient alors dans l'activation motrice de l'animal et le **cortex préfrontal** dans la focalisation de l'attention.

En terme neuro-anatomique, il s'agit du « faisceau médian du télencéphale (MFB) » dont l'activation mène à la répétition de l'action gratifiante pour en consolider les traces nerveuses.

Décrit par James Olds et Peter Milner au début des années 1960, le MFB est un faisceau d'axones qui part de la formation réticulée, traverse l'aire tegmentale ventrale, passe au niveau de l'hypothalamus latéral et continue jusqu'au noyau accumbens ainsi qu'à l'amygdale, au septum et au cortex préfrontal.

Le MFB est composé de voies ascendantes et descendantes, incluant la majorité des voies utilisant les monoamines comme neurotransmetteur. Le système dopaminergique mésocorticolimbique est l'une de ses principales composantes.

1.4.2 La recherche neurobiologique sur modèles animaux

Ce sont essentiellement des rongeurs et des primates qui sont utilisés. Placés dans certaines conditions décrites ci-dessous, ces animaux ont tendance à répéter la consommation de ces substances en adoptant des comportements démontrant qu'ils sont devenus dépendants de celles-ci.

1.4.2.1 L'auto-stimulation

La mesure de l'activité électrique de différentes zones du cerveau permet de mettre en évidence leur fonctionnement lors de la mise en route d'une activité particulière. De même, la stimulation électrique d'une zone permet d'observer les changements comportementaux induits par les neurones de la région stimulée. Si on permet à l'animal de déclencher luimême des courants électriques stimulant certaines zones cérébrales précises qui provoquent des sensations agréables, il va répéter ces stimulations. En revanche, si l'électrode est placée à un autre endroit de son cerveau, l'animal ne répètera pas ces stimulations, car il n'éprouvera pas de plaisir. Ces expériences ont permis de déterminer les zones cérébrales impliquées dans le système de plaisir : le système de récompense ou système hédonique chez l'homme.

1.4.2.2 L'auto-administration

L'auto administration permet à l'animal, en appuyant sur un levier, de s'administrer un produit par voie orale, par voie intraveineuse, intragastrique, ou intracérébrale. Si le produit active le système de récompense, l'animal va appuyer de façon répétitive sur le levier pour s'auto administrer le produit. C'est de cette manière que l'on teste les produits qui peuvent se comporter comme des drogues.

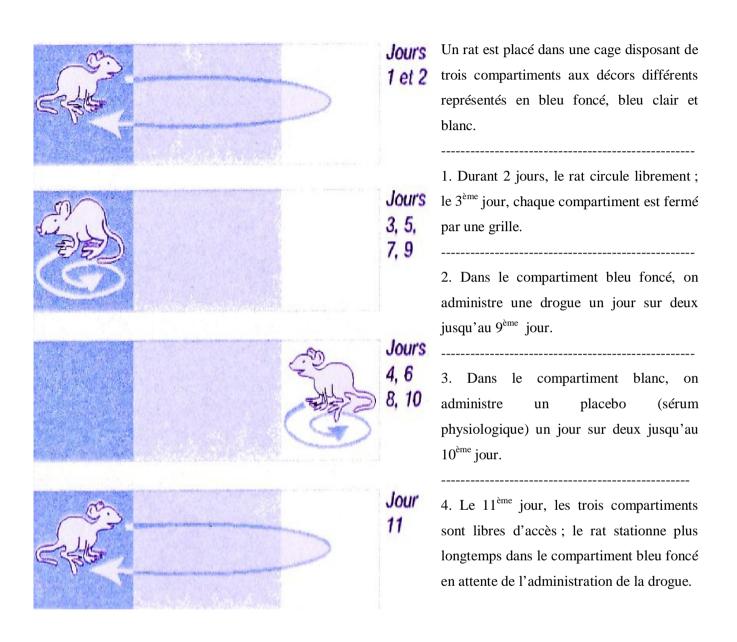
1.4.2.3 Le test de préférence de place

Ce test consiste pour l'animal à associer la consommation d'une substance et sa présence dans un lieu particulier. Après ce conditionnement, si l'animal préfère retourner dans ce lieu, cela signifie que la substance a un effet renforçant.

Les deux premiers jours, le rat peut circuler librement dans les deux compartiments décorés différemment (figurés en bleu foncé et blanc sur le schéma). Ensuite, les deux compartiments sont fermés (partie en bleu clair) et alternativement, le rat reçoit une substance (drogue par exemple) dans un compartiment et le sérum physiologique dans l'autre.

Au bout de onze jours, on ouvre la porte et le rat a de nouveau accès aux deux compartiments. S'il passe plus de temps dans le compartiment où il a reçu une substance entraînant une activation du système hédonique, c'est que celle-ci possède les caractéristiques d'une substance à risque de dépendance.

Le test de préférence de place



1.4.3 La dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur c'est-à-dire une substance chimique qui transmet l'influx nerveux d'un neurone à l'autre, en traversant l'espace situé entre deux neurones consécutifs (synapse), et en se fixant sur des récepteurs spécifiques situés sur le neurone postsynaptique. Elle appartient aux catécholamines et donc issue de l'acide aminé tyrosine. La dopamine est également une neurohormone produite par l'hypothalamus.

La dopamine possède différentes fonctions physiologiques, ici celle qui nous intéresse est située dans le système nerveux central, où elle a un effet globalement stimulant, d'où sont implication dans les phénomènes de dépendances via le système de récompense.

Mais la dopamine joue également un rôle dans :

- Le système nerveux périphérique, où elle joue le rôle d'analeptique circulatoire c'està-dire qu'elle stimule les fonctions assurant la circulation sanguine.
- Le contrôle des fonctions motrices. La maladie de Parkinson est une maladie dont la cause est la dégénérescence d'un groupe de neurones (dans la substance noire) produisant de la dopamine.
- La schizophrénie où il y a une sur utilisation de la dopamine dans le cerveau, ce qui engendre des phénomènes d'hallucinations et des perturbations de la pensée et des émotions.

1.4.3.1 La biosynthèse

La voie de biosynthèse de la dopamine est celle des catécholamines et débute par l'hydroxylation d'un acide aminé, la tyrosine, capté dans le milieu extracellulaire par un système de transport actif.

L'hydroxylation de la tyrosine en DOPA (dihydroxyphénylalanine) est catalysée par une enzyme, la tyrosine-3-hydroxylase, et constitue l'étape limitante de la synthèse des catécholamines.

L'activité de cette enzyme est augmentée par les influx nerveux, par l'intermédiaire d'une phosphorylation dépendante de l'AMPc, des ions calcium ou du DAG (diacylglycérol), et diminuée par la DOPA et la noradrénaline.

La tyrosine-3-hydroxylase utilise un cofacteur, la tétrahydrobioptérine (BH4) qui est oxydée en dihydrobioptérine (BH2) puis régénérée par l'intervention du NADH (nicotinamide adénine dinucléotide réduit).

La DOPA est décarboxylée en dopamine par une décarboxylase spécifique des acides aminés aromatiques utilisant un cofacteur, le phosphate de pyridoxal, forme activée de la vitamine B6.

La dopamine est ainsi le premier membre de la famille des catécholamines apparaissant dans cette voie de biosynthèse. Elle peut être hydroxylée en noradrénaline par la dopamine-hydroxylase, qui à son tour est méthylée en adrénaline par la phényléthanolamine-N-méthyltransférase (PNMT), une enzyme utilisant la S-adénosyl méthionine (SAM) comme cofacteur.

La biosynthèse de la dopamine

1.4.3.2 Dopamine et transmission synaptique

1.4.3.2.1 La structure chimique d'une synapse chimique

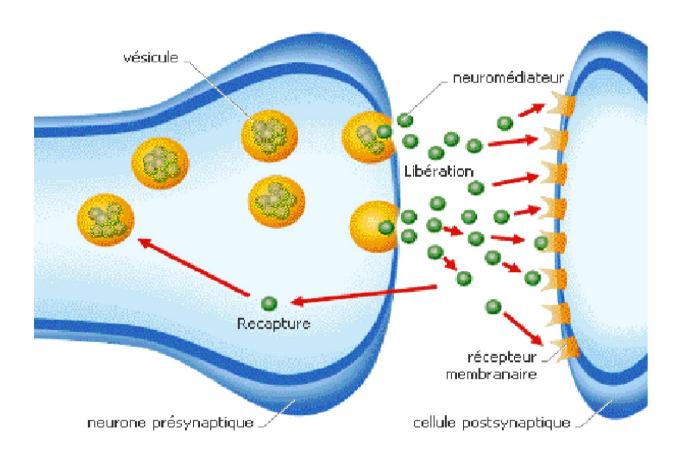
Les synapses constituent les zones de jonction entre deux neurones ou entre un neurone et une cellule effectrice (cellule musculaire par exemple), et permettent la transmission d'une information de l'un à l'autre.

Dans une synapse chimique, l'extrémité de l'axone du neurone présynaptique contient des vésicules remplies de dopamine. L'arrivé d'un influx nerveux (potentiel d'action) provoque la migration des vésicules et leur fusion avec la membrane du neurone. Cette fusion permet la libération des molécules de dopamine dans l'espace synaptique. Ces molécules vont s'y fixer sur les récepteurs membranaires spécifiques de la cellule post-synaptique, ce qui déclenche

chez cette dernière une réponse appropriée (nouvel influx nerveux s'il s'agit d'un neurone, contraction s'il s'agit d'une cellule musculaire, etc..).

L'activité de la dopamine est limitée dans le temps, notamment grâce au processus de recapture par le neurone présynaptique, qui stocke à nouveau les molécules dans des vésicules.

Le fonctionnement d'une synapse chimique



1.4.3.2.2 La transmission de l'influx nerveux

L'influx nerveux est transmis le long d'un neurone sous la forme d'une séquence de potentiels d'action. Au niveau d'une synapse chimique, l'information change de nature : elle est transmise par une libération de neurotransmetteurs dans l'espace synaptique. Les trains d'onde de dépolarisation supportés par des courants électrochimiques (les potentiels d'action), sont convertis en codage par concentration de neurotransmetteur dans la fente synaptique.

1.4.3.2.2.1 Evénements présynaptiques : la libération de dopamine

Le changement de polarité de membrane provoqué par l'arrivé de potentiel d'action (PA) au niveau d'une synapse déclenche l'ouverture de canaux calcium dépendant du voltage (VOC : Voltage Operated Channels). L'augmentation de la concentration en calcium intracellulaire qui en résulte provoque la fusion de la membrane vésiculaire avec la membrane plasmique et la libération de dopamine. Ce phénomène s'appelle l'exocytose.

1.4.3.2.2.2 La diffusion de la dopamine dans la fente synaptique

La dopamine libérée dans la fente synaptique atteint la membrane postsynaptique par simple diffusion.

A noter, que l'étape qui nécessite le plus de temps dans la transmission synaptique est l'exocytose.

1.4.3.2.2.3 Evénements post-synaptiques

La dopamine va alors se fixer sur des récepteurs spécifiques qui comportent différents soustypes identifiés de D1 à D5. Ces récepteurs font partis de la grande famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à des protéines GTP-dépendantes.

La fixation de la dopamine sur son récepteur conduit à de nombreux événements intracellulaires, en commençant par la production de messagers supplémentaires.

Le second messager est chimique et intracellulaire. Cependant, on sait désormais que le neurone post-synaptique possède un répertoire de réponses beaucoup plus vaste que le simple changement de polarisation de sa membrane l'entraînant plus ou moins un produire un potentiel d'action (PPSE et PPSI).

Le signal intracellulaire du second messager se produit à travers une cascade biochimique pouvant éventuellement atteindre le noyau cellulaire et provoquer l'expression de certains gènes ou au contraire leur répression.

C'est ce qui se produit lors du développement de la dépendance, où l'on assiste à une hypersensibilisation des récepteurs à la dopamine c'est-à-dire à une augmentation de la synthèse de récepteurs à la dopamine.

De même, lors du syndrome de manque, on assiste à la désensibilisation des récepteurs à la dopamine, c'est-à-dire, à une diminution de la synthèse des récepteurs.

1.4.3.2.2.4 Arrêt de la stimulation

Pour éviter que la stimulation du neurone postsynaptique ne se prolonge, il existe des systèmes qui éliminent la dopamine de l'espace intersynaptique.

En effet, la dopamine est recaptée par des transporteurs situés sur les terminaisons dopaminergiques présynaptiques. Elle est alors soit remise dans des vésicules, soit dégradée par des enzymes mitochondriales, la mono amine oxydase (MAO) et la catéchol oxygène méthyl transférase (COMT).

Par ailleurs, la dopamine peut aussi se fixer à des récepteurs appelés autorécepteurs qui sont situés dans la membrane du neurone dopaminergique présynaptique. Leur stimulation se traduit généralement par une rétroaction négative sur les neurones à dopamine.

1.4.3.3 Inactivation

1.4.3.31 Action de la COMT

La COMT (Catéchol-oxygène-méthyl-transférase), essentiellement extraneuronale, catalyse la méthylation d'un des deux atomes d'oxygène du noyau catéchol. Elle utilise comme coenzyme la S-adénosyl-méthionine.

Dans les milieux biologiques, la méthylation s'effectue préférentiellement en position 3 ou méta. Les dérivés monophénol ne sont pas méthylés, ce qui expliquerait, au moins en partie, leur plus longue durée d'action.

Les produits obtenus à partir des catécholamines sous l'influence de la COMT sont la métanéphrine, la normétanéphrine et la 3-méthoxy-4-hydroxy-phényl-éthylamine ou 3-

méthoxy-dopamine dont l'élimination urinaire peut augmenter au cours des phéochromocytomes.

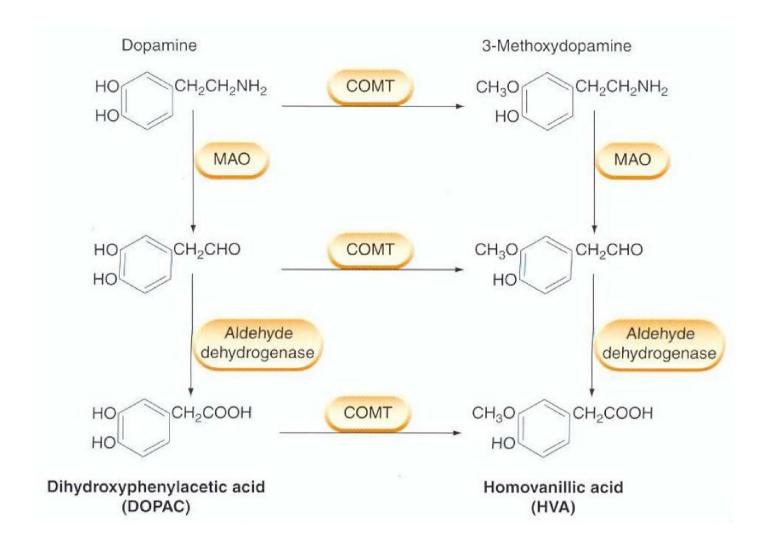
Les inhibiteurs de la COMT prolongent et renforcent les effets des catécholamines.

1.4.3.3.2 Action de la MAO

La MAO (Mono amine oxydase) oxyde les amines primaires aliphatiques en aldéhydes, à condition qu'il n'y ait pas de seconde fonction amine portée par la même molécule. L'aldéhyde peut être ensuite oxydé en acide carboxylique ou réduit en alcool primaire. La MAO est une enzyme qui fonctionne avec les ions Cu ²⁺ probablement par un mécanisme de radicaux libres oxygénés.

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) inhibent cette réaction et sous leur influence la teneur des tissus en monoamines s'élève. Les principaux inhibiteurs de la MAO sont utilisés comme antiparkinsoniens et comme antidépresseurs.

Dégradation de la dopamine



1.4.3.4 Effets dopaminergiques

1.4.3.4.1 Effets périphériques

A doses faibles, la dopamine entraı̂ne des effets périphériques spécifiques :

- Vasodilatation rénale, mésentérique, coronaire et cérébrale (par effet sur les récepteurs D_1) favorisant un abaissement de la pression artérielle
- Diminution de la réabsorption tubulaire de Na⁺ (D₂)

- Diminution de la libération de rénine et d'aldostérone
- Inhibition de la motilité gastroduodénale, probablement par l'intermédiaire d'une inhibition de la sécrétion de la motiline qui est un polypeptide formé de 22 acides aminés
- Nausées et vomissements par stimulation de la zone chémoréceptrice qui, bien que centrale, peut être atteinte par voie périphérique, sans nécessiter la traversée de la barrière hémato-encéphalique.

Les effets non spécifiques, qui apparaissent lors de l'administration par voie intraveineuse de dopamine à dose élevée, résultent de la libération de noradrénaline endogène et de la stimulation des récepteurs adrénergiques et \(\mathbb{B} \).

1. 4.3.4.2 Effets centraux

Les effets des médiateurs sur le système nerveux central sont complexes et il n'est pas possible d'en donner une description précise.

Sur le plan anatomique, on distingue trois principales structures dopaminergiques :

- Ü le faisceau mésocorticolimbique, allant de la partie ventrale du tegmen au Noyau Accumbens, jouant un rôle dans les émotions et où prédominent les récepteurs de type D₃
- Ü le faisceau nigrostrié allant de la Substance grise au striatum, intervenant dans le contrôle des mouvements, où prédominent les récepteurs de type
 D₁ et D₂ et qui est altéré en cas de maladie de Parkinson
- $\ddot{\mathbf{u}}$ **le faisceau tubéro-infundibulaire** situé au niveau hypothalamohypophysaire, intervenant dans la sécrétion de prolactine et où prédominent les récepteurs de type D_2

Sur le plan biologique, les récepteurs dopaminergiques, qui peuvent être présynaptiques et postsynaptiques, sont le plus souvent divisés en cinq types D₁, D₂, D₃, D₄ et D₅.

Le récepteur D_5 a des similitudes avec le récepteur D_1 et les récepteurs D_3 et D_4 avec le récepteur D_2 . L'activation des récepteurs D_1 entraı̂ne une stimulation de l'adénylcyclase et l'augmentation de l'AMP cyclique. L'activation des récepteurs D_2 inhibe l'adénylcyclase et activerait la phospholipase C.

Mais il est encore difficile d'attribuer des fonctions précises à chacun de ces types de récepteurs qui pourraient, en outre, comme les récepteurs D₄, présenter des différences polymorphiques en fonction des individus, c'est-à-dire se subdiviser en sous-groupes.

L'existence de tel ou tel sous-groupe pourrait être liée à une susceptibilité particulière pour certaines maladies, comme les psychoses, et à l'effet de certains médicaments.

Sur le plan physiopathologique, on connaît, au moins partiellement, les conséquences d'une déficience ou d'un excès de dopamine.

La déficience en dopamine par l'altération des neurones dopaminergiques des noyaux gris centraux est responsable des tremblements, de l'akinésie et de la rigidité que l'on observe dans la maladie de Parkinson. Ces symptômes résultent au moins partiellement d'une activité des neurones cholinergiques devenue excessive en raison de la déficience en dopamine.

Inversement, un hyperfonctionnement du système dopaminergique limbique semble responsable d'au moins un certain nombre de symptômes observés au cours des psychoses et l'administration de neuroleptiques, c'est-à-dire d'antagonistes dopaminergiques de type D_2 et D_4 , les atténue. Il y aurait chez certains schizophrènes une hypoactivité de type D1 et une hyperactivité de type D2.

Il existe des récepteurs dopaminergiques présynaptiques qui, lorsqu'ils sont stimulés par la dopamine, inhibent sa propre libération.

Les produits ou les médicaments qui activent les récepteurs dopaminergiques, directement ou indirectement par augmentation de la concentration de dopamine au niveau de certaines

synapses, en inhibant sa recapture ou en favorisant sa libération, entraînent un certain nombre de symptômes caractéristiques :

- ù augmentation de la vigilance avec diminution des besoins de sommeil, insomnie
- ü stimulation locomotrice, logorrhée
- ü réduction de la sensation de fatigue
- ü anorexie
- ü nausées et vomissements
- Ü tendance à la dépendance psychique : l'augmentation de la dopamine au niveau du Noyau accumbens joue un rôle apparemment essentiel dans les mécanismes de la récompense et de la dépendance
- ü apparition d'un délire, d'hallucinations.

Sur le plan endocrinien, l'effet majeur de la dopamine est l'inhibition de la sécrétion de prolactine par stimulation des récepteurs D₂. La dopamine augmente la sécrétion de l'hormone de croissance, sauf chez les acromégales.

Les récepteurs dopaminergiques

Туре	D1	D5	D2	D3	D4
Couplage	Type 2 : protéine G Second messager : AMP cyclique				
Mécanismes	Activateurs, AMPc Post synaptique		Inhibiteurs, AMPc Pré synaptique Post synaptique		
Localisations	Cortex, striatum, système limbique, rétine	Vaisseaux,	Système limbique, hypophyse, CTZ, intestin	Système limbique	Système limbique

Chapitre 2:

Dépendance aux opiacés : historique, généralités et épidémiologie

2.1 Histoire de l'opium et du pavot

2.1.1 Les drogues : une longue histoire

L'histoire des drogues associe thérapie, recherche du plaisir et luttes de pouvoir dans un

contexte de mondialisation ancienne et d'énormes profits au service de causes les plus

diverses.

A partir du 17è siècle, l'influence de l'inquisition recule et des personnages illustres comme,

Pierre le Grand et la grande Catherine de Russie, Louis XV et Louis XVI, Goethe, Goya,

Walter Scott pour n'en citer que quelques-uns, utilisent l'opium.

Entre 1884 et 1896, une commission royale sur l'opium, suscitée par le gouvernement

britannique, procédait à une enquête approfondie en Inde et conclut : "dans l'immense

majorité des cas, on observe une consommation régulière, modérée, qui n'est nuisible ni à la

santé ni au bien-être, un peu comme nos liqueurs occidentales".

Au 19è siècle, la chimie isole la plupart des principes actifs contenus dans les drogues, le

premier à être reconnu en 1805 est la morphine, ce produit est alors considéré comme le

médicament le plus remarquable découvert par l'homme. Il transformera en lieux silencieux

les hôpitaux militaires. Très rapidement apparaît la morphinomanie qui touche des

personnages connus comme Bismarck, Wagner et le chirurgien Halsted sans répercussion sur

leur activité professionnelle ou leur santé.

D'autres produits vont suivre :

En 1844, la cocaïne vantée par Freud, doit aider à sortir d'un épisode dépressif. Une

application très pratique fut la création d'une boisson appelée coca cola qui contiendra de la

cocaïne jusqu'en 1903, date où la montée des prohibitions amènera à la remplacer par de la

caféine.

52

Vers 1864 est synthétisé le premier barbiturique. Il sera commercialisé à la fin du 19è siècle sous le nom de Luminal ou de Véronal. Il est remarquable de constater que ce produit pourtant dangereux ne sera jamais inquiété au plus fort de la prohibition.

Enfin, en 1898, c'est l'héroïne dont on vantera l'aptitude à sevrer les morphinomanes sans risque de dépendance, du moins le pensait-on pendant les 10 ans qui suivirent sa découverte. Au début du XXe siècle, toutes les drogues sont en pharmacie ou en droguerie et peuvent être achetées par correspondance auprès du fabricant, la publicité étant libre.

2.1.2 En Grèce

En Grèce, c'est au IX ème siècle que l'on commence à parler de l'opium.

Tout d'abord, avec Homère, qui nous parle du pavot des jardins qui porte sa tête penchée et dans l'odyssée il désigne la « pharmacon Népenthès » qui « calme toute colère et fait oublier toute douleur ». Les guerriers l'absorbaient avant le combat pour ne pas avoir la crainte du danger.

Puis Hippocrate indique l'usage médicinal du « méconium » ; il attribue au pavot blanc des effets curatifs dans les maladies de l'utérus, il lui reconnaît une action constipante ainsi qu'une action hypnotique (Mécon hypnoticon). Les variétés énumérées : Pavot blanc et Pavot noir, étaient déjà cultivées comme céréales. Ce « méconium » des anciens est donc bien un pavot et très vraisemblablement le *Papaver somniferum*.

Théophraste (370-287 avant J-C.) a donné la première description de la méthode de récolter l'opium; il a établi avec clarté la distinction qui existe entre les divers latex utilisés de son temps. Il précise que le latex du pavot s'obtient par incision de la capsule, et que ce procédé est spécial au seul pavot.

Dioscoride, avait déjà une connaissance très détaillée des vertus officinales de l'opium : action somnifère de la décoction des feuilles et des têtes, action calmante et digestives du latex du pavot, pris à la dose d'un pois.

Galien, le plus illustre médecin de l'Antiquité, considère que l'opium doit être rangé dans la catégorie des remèdes dite « froide » ou narcotique.

2.1.3 Les arabes

Selon plusieurs auteurs, ce sont les recherches de savants arabes qui ont conduit à établir la valeur relative de chacune des parties du pavot ainsi que l'emploi particulier du suc de la capsule. Ils trouvèrent, les premiers, les propriétés existantes singulières qui ont conféré à l'opium une si grande vogue parmi les orientaux.

Et si l'on croit Attygale, ce furent très probablement des médecins arabes, voyageant à la suite des conquérants mahométans du XIIème siècle, qui apportèrent avec eux l'opium dans toutes les provinces de l'Asie occidentale, notamment en Perse et peut être même en Chine.

Des documents probants confirment que, au début du XVIème siècle, l'habitude de consommer l'opium était déjà très commune dans l'Inde ainsi qu'en Perse.

L'usage de l'opium s'est apparemment développé par voie maritime, après ces invasions, par l'intermédiaire de Ceylan, de Java, et des îles de la Sonde, et également par les flottes chinoises, tant dans l'Indochine, qu'en Chine et au Japon.

Vint ensuite la période des voyageurs; des explorateurs ayant parcouru le proche ou l'Extrême-Orient, purent rapporter des indications plus précises sur la culture, l'usage et le commerce de l'opium. Belon, qui visita l'Asie Mineure, de 1546 à 1549, constata que l'opiophagie était très répandue chez les Turcs, et qu'un trafic important d'opium s'effectuait avec la Perse, l'Inde et jusqu'avec l'Europe. Alpin fourni les mêmes renseignements au sujet de l'Egypte. Clusius, dans ses livres sur les Exotiques, distingue plusieurs variétés d'opium employées à cette époque. Enfin Linschoten en 1596, décrivait les ravages de l'opiophagie parmi les diverses populations, et confirme que le commerce se faisait surtout par l'intermédiaire des Portugais.

2.1.4 En Chine

Il est probable que le pavot ait été connu des Chinois, à la suite des relations nombreuses et fréquentes qu'ils avaient avec l'Inde. En effet, vers la fin du VIIème siècle, plusieurs caravanes chinoises débouchaient dans les plaines de l'Oxus, par cette fameuse « route de la soie ».

C'est à la suite des rapports entretenus par la Chine avec l'Occident, qui était alors surtout représenté par l'Inde, que les Chinois ont reçu des Indiens le pavot et l'opium.

La première mention du pavot remonte à la moitié du VIIIème siècle et est relatée dans le « Traité de botanique » de Cheu-Tsang-Chi, qui y décrit la fleur de pavot. Toutefois ce n'est que vers 973, dans « Les Trésors de l'Herboriste », qu'il est parlé de l'emploi médical de l'opium et en 1057, Su-Sung, dans son « Traite de botanique » souligne que la décoction des graines de pavot constitue un remède très efficace dans de nombreuses maladies. Si à cette époque, les Chinois n'avaient pas encore découvert dans le pavot cette action stimulante qui devait, par la suite, donner à l'opium son immense et extraordinaire succès, du moins savaient-ils déjà utiliser la graine en infusion pour se procurer la douce somnolence, la quiétude physique et morale, si recherchés des Orientaux.

C'est au XVème siècle qu'un médecin Lin-Hung, vante les mérites du suc de la capsule du pavot, c'est-à-dire le véritable opium. Il relate que c'est un excellent remède contre toute sorte de douleurs.

Un médecin Li-Shi-Chang consacre un article approfondi au pavot et à l'opium, publié dans son livre de la Matière médicale en 1578. Il distingue 3 grandes périodes dans l'historique du pavot et de l'opium. La première, allant du VIIème au XIème siècle, pendant laquelle la graine seule était employée. La seconde période du XIIème au XVème siècle, comprend la connaissance des propriétés médicales relatives à la capsule en décoction, et à la décoction évaporée de la plante entière. La troisième époque où apparaît l'opium véritable, importé par les Mahométans sous le nom de « Afu-Yung » et « Ya-pien ». Cette nouvelle médication se répandit très rapidement, la pharmacopée trouvant en elle un moyen sûr et puissant pour arrêter les dysenteries et les diarrhées rebelles. Li-Shi-Chang relate également les nombreux succès de l'opium dans le traitement du rhumatisme, de l'asthme, et de plusieurs affections accompagnées de douleurs.

2.2 Géopolitique des opiacés actuelle

2.2.1 Introduction

La naissance de la géopolitique des drogues peut être marquée par la publication, en 1972, de deux ouvrages majeurs signés respectivement, par un historien américain, Alfred W. McCoy, et par une journaliste et un économiste français, Catherine Lamour et Michel Lamberti. Ces deux ouvrages se penchent notamment sur l'utilisation de la drogue à des fins géopolitiques en Asie du Sud-est de la part des services secrets des puissances coloniales.

A la fin des années 1980, il n'existait pas dans le monde d'institut à proprement parler spécialisé dans la géopolitique des drogues. Cette lacune a été comblée avec la création, en 1990, de l'observatoire géopolitique des drogues (OGD) par une équipe pluridisciplinaire dont plusieurs des membres ont publié des ouvrages ou des études sur les drogues. L'OGD s'est doté d'un réseau de plus d'une centaine de correspondants à travers le monde qui lui a permis de faire des analyses dans une perspective comparative.

Les territoires de la géopolitique des drogues sont dessinés par ceux des cultures illicites et les routes qui mènent de ces derniers aux marchés de consommations. Les plantes dont on tire les drogues ont fait longtemps parti du patrimoine culturel de nombreuses populations minoritaires, socialement marginalisées et culturellement discriminées par les groupes dominants qui considéraient ces usages (thérapeutiques, rituels ou festifs) comme « archaïques », voire « démoniaque ». Mais l'explosion la demande de drogues dans les pays riches depuis une cinquantaine d'années a brusquement conféré à ces plantes une valeur monétaire qu'elles n'avaient pas jusqu'alors. Elles ont fourni à ces populations déshéritées des revenus plus élevés, mais n'ont guère tardé à attirer la convoitise de seigneurs de la guerre, de mafias ou de guérillas ainsi que des forces de répression censées les combattre.

La mise en place par les organisations financières internationales, à partir de la fin des années 1970, de Programmes d'ajustement structurel (PAS), afin d'intégrer les économies du Tiers Monde au marché mondial, à également eu un impact important sur le développement des cultures illicites. De nombreux pays ont été en effet obligés de renoncer aux taxes qu'ils imposaient à des produits agricoles importés concurrençant leurs propres productions,

poussant les paysans à se consacrer aux cultures de « plantes à drogues ». Les subventions dont bénéficie l'agriculture dans les pays riches aggravent encore cette situation.

Prenons l'exemple de l'opium produit en Turquie, situé dans le Croissant d'or. Dans les années 1960, 90 000 familles vivaient en Turquie de la production d'un opium à très forte teneur en alcaloïde, acheté en principe par un organisme d'Etat, mais dont la moitié des quantités produites alimentait les filières de l'héroïne de la French Connection. Face aux pressions des Etats-Unis, le gouvernement réduisit d'abord le nombre de provinces autorisées à cultiver l'opium. Finalement, le 29 juin 1971, il annonça que la récolte de 1972 serait la dernière. En échange la Turquie reçut des Etats-Unis 37,7 millions de dollars dont 15 millions à indemniser les paysans, le reste à des « investissements ». En 1974, une production étroitement contrôlée a été autorisé à nouveau dans six provinces pour les besoins en morphine de l'industrie pharmaceutique.

L'autre grand producteur d'opium dans la région était l'Iran qui comptait 2 millions d'opiomanes lorsqu'en 1955 son gouvernement décida d'interdire les cultures de pavot. Les toxicomanes se mirent alors à consommer des drogues importées d'Afghanistan ou du Pakistan : opium, mais aussi, pour 10 000 d'entre eux, héroïne fumée ou inhalée. Cela poussa les autorités à autoriser de nouveau la production en 1969, sous un contrôle très strict. Cette situation dura jusqu'à l'arrivée au pouvoir de l'imam Khomeny en 1979 qui interdisait totalement la production et la consommation de toutes les drogues. Le Pakistan, la même année, en fit de même et la production, qui de quelques centaines de tonnes était passée dans ce pays à 800 tonnes, retomba à moins de 200 tonnes l'année suivante. Une politique mêlant développement alternatif et répression l'a réduite à quelques dizaines de tonnes à la fin des années 1990.

Prohibition et guerre froide:

Les rapports entre les expéditions militaires, les conflits et les drogues sont aussi anciens que l'utilisation par les hommes des substances qui « modifient les états de conscience ».

On le voit, très tôt, les drogues ont les fonctions qui sont encore les leurs à l'époque contemporaine. Elles sont d'abord recherchées pour leurs effets psychophysiologiques, soit en stimulant l'ardeur du guerrier ou en le rendant inconscient du danger ; soit en effaçant après la

bataille, les douleurs des blessures ou l'extrême tension engendrées par les affrontements, particulièrement lorsqu'ils prennent la forme du combat rapproché. Mais, aujourd'hui, les liens entre drogues et conflits sont surtout d'ordre économique du fait de la valeur ajoutée que la prohibition confère aux premières. Ce sont le plus souvent des groupes rebelles, guérillas ou organisations terroristes qui ont recours à l'argent de la drogue pour financer leurs activités. Mais il n'est pas rare que les forces qui les combattent, en particulier les services secrets des Etats, soient elles-mêmes impliquées dans leur trafic.

C'est avec la prohibition des drogues, mise progressivement en place par la communauté internationale durant la première moitié du XXe siècle, mais qui n'entre véritablement en vigueur qu'après la fin de la seconde guerre mondiale, que le rapport entre ces substances et ces conflits a pris une importance significative. Après que le Kuomintang (KMT) en Birmanie eut ouvert la voie, les services secrets français (SDECE) en Indochine, en l'échange de l'appui des montagnards méos, les aidèrent à vendre leur opium à la French Connection. Après le départ de l'armée française, la CIA constitua a son tour une armée secrète au Vietnam qui compta, en 1965, jusqu'à 30 000 combattants de la même ethnie. Son financement reposait en large partie sur l'argent tiré du trafic de l'opium et de l'héroïne.

Par la suite, la CIA ferma les yeux sur les trafics dirigés par ses alliés vietnamiens au pouvoir, bien que les victimes de la drogue aient appartenu au corps expéditionnaire américain. Le même processus s'est produit lors du conflit en Amérique centrale, lorsque le Congrès des Etats-Unis mit son veto, entre octobre 1984 et octobre 1986, à toute aide militaire (amendement Bolland) apportée par les Etats-Unis aux antisandinistes (*contras*). Les avions venus des Etats-Unis apportaient des armes, des vivres, et des équipements aux *contras* du Front sud basé au Costa Rica, puis repartaient pour la Colombie afin de s'approvisionner en cocaïne qu'ils introduisaient aux Etats-Unis au retour. La protection accordée par les services secrets américains aux trafiquants de drogues s'est renouvelée en Afghanistan dans les années 1980 et ses effets négatifs se font encore sentir dans le processus de reconstruction de ce pays.

Paradoxalement, la fin de la guerre froide a entraîné la « démocratisation » de l'utilisation de la drogue comme moyen de financer les conflits. A partir de la chute du mur de Berlin, la plupart des conflits locaux vont faire appel à l'argent provenant d'activités illicites. En effet, la fin de la guerre froide durant laquelle les deux superpuissances que l'arme nucléaire « dissuadait » de s'affronter autrement qu'à travers leur alliés dans le Tiers Monde, n'a pas

fait disparaître pour autant les conflits locaux dont les motifs idéologiques (combat pour le socialisme, pour la libération nationale, anticommunisme) cachaient le plus souvent des antagonismes ethniques, religieux ou de nationalités. Les belligérants, ne pouvant désormais compter sur le financement de leurs puissants protecteurs, ont dû trouver dans les trafics en tous genres, parmi lesquels celui des drogues, des ressources alternatives.

Certains de ces conflits, en Colombie, en Afghanistan ou en Angola, existaient avant la fin de la guerre froide. Le retrait des « partis frères », ou de puissants protecteurs, non seulement les rendent désormais de moins en moins contrôlables, mais poussent certains de leurs protagonistes vers des activités de simple prédation. Dans d'autre cas, c'est l'effondrement des régimes communistes qui, en ouvrant la soupape qui maintenait artificiellement des peuples « unis », comme dans le cas de l'ex-Yougoslavie et des pays du Caucase a provoqué de nouveaux conflits. Ils ont abouti à un affaiblissement des Etats, voire parfois à leur dislocation et sont donc à l'origine du développement des trafics.

Modélisation du financement des conflits par la drogue :

La période durant laquelle se démocratise l'utilisation de ressources tirées d'activités illicites, particulièrement de la production et du trafic de drogues, est suffisamment riches d'exemples pour permettre de tenter une modélisation des relations entre drogues et conflits.

- Ü Ce qui favorise les relations entre drogues et conflit est une caractéristique du commerce des drogues : *l'escalade des profits*. Les drogues d'origine naturelle, en particulier la cocaïne extraite de la feuille de coca et l'héroïne obtenue à partir de l'opium produit par le pavot, sont le résultat d'un certains nombre de transformations (trois ou quatre dans le cas de la cocaïne ; une demi-douzaine dans celui de l'héroïne). A chaque étape de ces transformations, la valeur du produit s'accroît de manière substantielle.
- Ü La première cause de l'escalade des profits, et cela vaut aussi pour les sous-produits du cannabis (marijuana, haschisch, huile) et, à un moindre degré, pour les drogues de synthèse, est le franchissement d'obstacles physiques et, surtout politique, (frontières) sur les routes qui mènent des pays producteurs aux pays consommateurs. On observe

par exemple que le prix de la cocaïne triple après franchissement de la frontière qui sépare le Mexique des Etats-Unis.

- L'autre cause de l'escalade des profits est, lorsque la drogue provient sur les marchés de consommation, son fractionnement en petites doses, fortement coupées d'additifs sans valeur.
- Ü En résumé, on peut dire qu'à chacune des étapes (elle-même fractionnée en plusieurs séquences intermédiaires) de la production, de la transformation et de la commercialisation des drogues, les marges bénéficiaires sont considérables. Dans le cas de la cocaïne et de l'héroïne, du producteur au consommateur, la multiplication se situe dans une fourchette de 1000 à 2500.

La première modalité des relations entre les drogues et les conflits est relative à l'articulation entre les groupes armés et les réseaux clandestins de vente d'armes. Il peut s'agir de la vente de drogues en vue d'acheter des armes et des équipements. Une variante consiste simplement à échanger de la drogue pour des armes.

La deuxième modalité concerne des groupes agissants dans des zones non productrices (par exemple des groupes de guérillas urbaines ou des organisations terroristes). Dans ce cas, il arrive que le vendeur offre à son client les armes et la drogue. L'escalade des profits générés par la vente des drogues donne au vendeur la garantie que les armes seront payées grâce à la revente du produit. Un autre avantage pour le vendeur est de ne pas dédoubler ses réseaux drogues-armes et donc de mieux en assurer la sécurité. Mais cette pratique n'est pas possible lorsqu'il existe une forte dépendance de l'acheteur à l'égard du vendeur. Le premier peut alors craindre des représailles ou de perdre sa source d'approvisionnement si les conditions du marché ne sont pas respectées.

Dans certains cas, le groupe armé est même contraint, à acheter de la drogue pour acquérir des armes. Si le plus souvent des vendeurs d'armes et/ou de drogues appartiennent à des réseaux purement criminels, parfois, dans le cas d'organisations arméniennes ou kosovares par exemple, les trafiquants sont également des « militants ». A l'inverse, certains réseaux « militants » parviennent à détourner à leurs profits des filières criminelles. Cela est avéré dans le cas d'un dirigeant en Europe du Front islamique du salut (FIS) qui, au milieu des

années 1990, a réussi à utiliser à son propre compte les filières de la drogue de la Camorra napolitaine pour servir au transport d'armes à destination de l'Algérie.

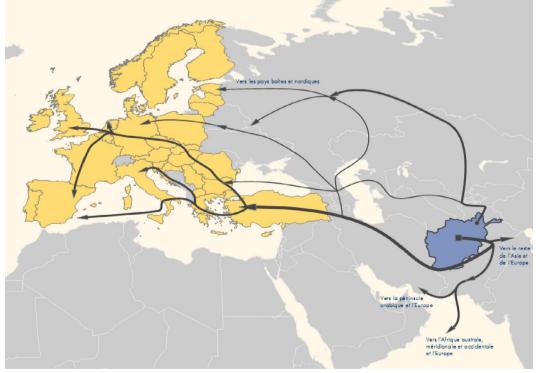
2.2.2 Production

L'héroïne consommée en Europe provient principalement d'Afghanistan, qui reste le premier fournisseur mondial d'opium illicite, suivi par le Myanmar et le Mexique. La production mondiale d'opium a connu une recrudescence substantielle (34 %) en 2007, passant à quelque 8 870 tonnes. Ce phénomène est essentiellement dû à une augmentation de la production afghane, évaluée à 8 200 tonnes. La production potentielle totale d'héroïne a ainsi atteint un niveau record en 2007 (733 tonnes) (ONUDC, 2008).

Le nombre croissant de laboratoires démantelés en Afghanistan ces dernières années suggèrent que l'opium est de plus en plus souvent transformé en morphine ou en héroïne dans le pays même. Toutefois, d'importantes saisies de morphine dans les pays voisins (Pakistan, Iran) indiquent qu'une part significative des opérations de transformation a également lieu hors de l'Afghanistan. (CND, 2008; ONUDC, 2007a).

2.2.3 Trafic

Principaux flux du trafic d'héroïne de l'Afghanistan vers l'Europe :



Sources : points focaux nationaux Reitox, Europol, OICS, ONUDC, OMD

L'héroïne pénètre en Europe par deux axes principaux :

- la traditionnelle route des Balkans et ses nombreux embranchements, qui transitent par le Pakistan, l'Iran et la Turquie,
- la «route du Nord», de plus en plus empruntée, qui traverse l'Asie centrale et la Fédération de Russie.

Des itinéraires secondaires ont également été signalés au départ de l'Asie du Sud-Ouest, telle une liaison directe entre le Pakistan et l'Europe (Royaume-Uni), mais aussi via le Pakistan et les pays du Moyen-Orient et d'Afrique, vers les marchés illicites d'Europe et d'Amérique du Nord (OICS, 2008a; Europol, 2008; ONUDC, 2007a; OMD, 2007).

L'héroïne originaire d'Asie du Sud-Ouest passe également en Europe via l'Asie du Sud (Bangladesh) (OICS, 2008a). Au sein de l'union européenne, les Pays- Bas et, dans une moindre mesure, la Belgique jouent un rôle de premier plan en tant que centres de distribution secondaires (Europol, 2008).

Saisies

En 2006, les saisies d'opiacés déclarées à l'échelle mondiale ont augmenté, passant à 384 tonnes pour l'opium et à 104 tonnes pour l'héroïne et la morphine. Si l'Iran a intercepté le plus d'opium (81 %) à l'échelle mondiale, l'héroïne et la morphine ont principalement été interceptées au Pakistan (34%), puis en Iran (20%), en Turquie (10%) et en Chine (6%) (ONUDC, 2008).

En Europe, les quelque 48 200 saisies d'héroïne effectuées en 2006 sont montées à un volume total de 19,4 tonnes. Si le Royaume-Uni reste le champion du nombre de saisies opérées, c'est une nouvelle fois la Turquie qui a déclaré les plus fortes quantités interceptées, avec 10,3 tonnes en 2006.

La quantité moyenne d'héroïne interceptée lors d'une saisie varie fortement entre ces deux pays, les saisies moyennes en Turquie étant cent Fois supérieures à celles enregistrées au Royaume-Uni, ce qui illustre la position respective de ces deux pays au sein de la chaîne d'approvisionnement.

Ces 10 dernières années, la quantité d'héroïne interceptée dans l'union européenne à reculé, en revanche, les volumes saisis en Turquie ont pratiquement triplé au cours de cette période.

2.2.4 Pureté et prix

En 2006, la pureté de l'héroïne brune était typiquement comprise entre 15 et 25% dans la plupart des pays déclarants. La pureté moyenne de l'héroïne blanche était généralement plus élevée (45 à 70%) dans les rares pays européens ayant communiqué des données.

En 2006, le prix de vente au détail du gramme d'héroïne brune oscillait entre 14,5 euros en Turquie et 110 euros en Suède, la plupart des pays européens faisant état de prix allant de 30 à 45 euros. Le prix de l'héroïne blanche n'est communiqué que par quelques rares pays européens et varie entre 27 et 110 euros le gramme. Entre 2001 et 2006, le prix au détail de l'héroïne brune a chuté dans une majorité des 13 pays européens ayant rapporté une évolution dans le temps.

2.3 Politiques et législations actuelles

2.3.1 Politique de l'union Européenne

2.3.1.1 Aspects politiques

L'Europe fait entendre sa voix en termes de réflexion et de redéfinition des politiques antidrogue.

L'année 2008 a vu l'évaluation du plan d'action drogue 2005-2008, ainsi que des travaux visant à préparer un nouveau plan pour promouvoir la stratégie antidrogue de l'UE au cours de sa seconde période (2009-2012).

À l'échelle internationale, cette année marque aussi la révision à 10 ans des déclarations et plans d'action adoptés lors de la 20^e session extraordinaire de l'Assemblée générale des Nations unies (UNGASS). Autant d'événements qui font de 2008 une année de réflexion sans précédent sur les résultats obtenus à ce jour par les stratégies antidrogue ainsi que sur les orientations à prendre pour l'avenir, tant en Europe que dans le reste du monde.

À l'exception de l'Autriche, tous les États membres de l'Union possèdent désormais leurs propres documents de politique antidrogue et près de la moitié d'entre eux calquent ces documents sur le modèle du plan d'action européen.

Évolution des politiques internationales et européennes (révision de l'UNGASS à 10 ans)

En juin 1998, la 20^e session extraordinaire de l'Assemblée générale des Nations unies s'est réunie à New York afin d'aborder le problème de la drogue dans le monde. Ce «sommet drogue» a défini un nouvel agenda pour la communauté internationale en adoptant trois documents clés :

- une déclaration politique,
- une déclaration sur les principes fondamentaux de la réduction de la demande de drogues,
- une résolution en cinq points proposant des mesures propres à renforcer la coopération internationale.

En adoptant cette déclaration politique, les États membres de l'ONU se sont engagés à atteindre des résultats quantifiables dans la réduction de l'offre et de la demande en drogues illicites pour 2008.

Il ressort d'un rapport présenté par l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC) que des avancées significatives ont été enregistrées ces dix dernières années

Évaluation du plan d'action drogue de l'UE

L'une des principales conclusions de cet examen réside dans le fait qu'il existe des signes de convergence entre les politiques antidrogue des États membres. Il souligne également les difficultés rencontrées dans la collecte des données relatives aux activités de réduction de la demande, dans la corrélation entre certaines actions planifiées et l'indicateur choisi pour évaluer leur mise en œuvre.

L'évaluation finale de l'actuel plan d'action drogue de l'UE à eu lieu en 2008. Le rapport correspondant et ses conclusions contribueront à formuler le deuxième plan d'action (2009-2012) dans le cadre de l'actuelle stratégie antidrogue de l'UE (2005-2012).

Autres développements au sein de l'UE

En septembre 2007, le Parlement européen et le Conseil ont adopté le programme spécifique «Prévenir la consommation de drogue et informer le public».

Les objectifs de ce programme sont les suivants :

- prévenir et réduire la consommation de drogue, la toxicomanie et les dommages liés à la drogue,
- contribuer à améliorer l'information relative à la consommation de drogue,
- soutenir la mise en oeuvre de la stratégie antidrogue de l'Union européenne (2005-2012).

2.3.1.2 Aspects sanitaires

Ce paragraphe passe en revue la prévention, la réduction des risques et la réinsertion sociale afin de répondre aux problèmes de drogues en Europe.

ü Prévention

La prévention antidrogue s'articule autour de différents niveaux ou stratégies, qui sont la prévention universelle, la prévention sélective et la prévention indiquée, qui, idéalement, ne devraient pas interférer les uns avec les autres mais se compléter.

Prévention universelle

En 2007, l'objectif le plus fréquemment mentionné pour les activités de prévention était de développer des compétences utiles dans la vie quotidienne. En 2004, pour la moitié des pays concernés (13/26), l'objectif était de sensibiliser les jeunes au problème et de les informer. La création d'environnements scolaires protecteurs, forme de mesure structurelle, était aussi à l'ordre du jour en 2007. Les modifications constatées dans les objectifs mentionnés reflètent peut-être l'adoption d'une approche plus rationnelle et davantage en prise avec le terrain, mais il n'est pas possible de mesurer avec précision si ces objectifs correspondent à la couverture réelle de la prévention.

Les manifestations destinées aux parents et stratégies visant la seule fourniture d'informations (journées d'information, visites d'experts ou d'agents de police dans les écoles) font partie des types de mesures en milieu scolaire dont font état la plupart des pays. L'efficacité de ces mesures est toutefois sujette à caution.

Toutes ces activités visent à améliorer les compétences communicatives, à accroître les aptitudes à la gestion des conflits, du stress et des frustrations ou à rectifier les préjugés normatifs concernant la consommation de drogue.

La prévention dans le cercle familial est une autre approche très courante. Onze pays indiquent s'être dotés d'une couverture complète ou étendue pour les réunions et soirées familiales. Comme la prévention en milieu scolaire, la prévention dans le cercle familial semble se concentrer essentiellement sur l'information. Une formation et un encadrement intensifs des familles, approche qui a fait ses preuves dans différentes études (Petrie et al. 2007), sont proposés de manière limitée, sept pays seulement faisant état d'une couverture maximale.

Prévention sélective

La prévention sélective est guidée par des indicateurs socio-démographiques, tels que le chômage, la délinquance et le décrochage scolaire. Elle est axée sur des groupes, familles ou communautés spécifiques, dont les membres, du fait de leurs faibles liens sociaux ou ressources, sont davantage exposés à un risque de toxicomanie ou de dépendance.

Ainsi, quatre pays ont mentionné les catégories suivantes de mesures:

- résorption des handicaps sociaux (par exemple chômage),

- contribution à la résolution des problèmes pénaux ou assistance aux familles marginalisées issues de minorités ethniques.

Les facteurs de risque des groupes de jeunes vulnérables, (délinquants juvéniles, sans-abri, jeunes en décrochage scolaire, les jeunes défavorisés ou les jeunes issus de minorités ethniques) font également rarement l'objet de mesures, en dépit de leur importance politique croissante.

Prévention indiquée

La prévention indiquée vise à identifier les personnes présentant des problèmes comportementaux ou psychologiques donnant à penser qu'ils pourraient tomber dans la toxicomanie à un stade ultérieur, et à les cibler individuellement par le biais de mesures spéciales. Parmi ces personnes, citons les jeunes en décrochage scolaire ainsi que ceux présentant des troubles psychiatriques, un comportement antisocial ou de premiers signes de toxicomanie.

Les enfants présentant des troubles du comportement, tels qu'un trouble de l'attention et d'hyperactivité (TDAH), présentent un risque accru de développer un problème de toxicomanie. Une intervention précoce auprès de ces enfants exige une étroite coopération entre services médicaux, sociaux et de la jeunesse.

Efficacité et risques des mesures

La prévention doit être efficace, mais elle doit également être sûre, il convient de réduire au minimum ses effets indésirables. Par conséquent, les risques d'effets négatifs doivent être minutieusement examinés lors de la conception et de l'évaluation des mesures. Cet aspect est particulièrement important pour la prévention universelle en milieu scolaire, qui est fournie à une population cible très vaste et diversifiée. Par exemple, la seule fourniture d'informations sur les effets de la drogue, approche répandue en Europe, est non seulement inefficace, mais elle comporte également des risques d'effets indésirables (Werch et Owen, 2002). Il en va de même pour les campagnes menées dans les mass médias, qui peuvent comporter le risque d'accroître la propension à la consommation de drogue.

La littérature récente montre que certaines de ses composantes, telles que l'accent mis sur les mythes normatifs et les aptitudes à la vie quotidienne, semblent porter leur fruit. Ainsi, l'étude EU-Dap study (un essai européen contrôlé randomisé, cofinancé par la Commission

Européenne) destiné à développer et à évaluer un programme de prévention en milieu scolaire, affiche des résultats positifs. Il ressort d'une étude de suivi que, quinze mois après l'intervention, l'effet du programme restait stable, avec une fréquence moindre des états d'ébriété et de la consommation de cannabis observée chez les participants.

ü Réduction des risques

La prévention et la réduction des risques liés à la drogue est un objectif de santé publique dans tous les états membres, de même que l'une des priorités de la stratégie et du plan d'action antidrogue de l'UE. Les principales mesures en la matière sont le traitement de substitution aux opiacés et les programmes d'échange d'aiguilles et de seringues (PES), qui ciblent les décès par overdose et la propagation de maladies infectieuses. Ces mesures sont mentionnées comme étant disponibles dans tous les pays à l'exception de la Turquie et, bien qu'il existe des différences considérables dans la portée et les niveaux des services, la tendance générale en Europe est au renforcement et à la consolidation des mesures de réduction des risques.

En outre, la plupart des pays fournissent divers services sanitaires et sociaux dans des agences à bas seuil. Toutefois, certains pays indiquent que la mise en oeuvre de mesures de réduction des risques a été retardée par le manque de soutien politique.

Ü Réinsertion sociale

Les toxicomanes par leur mode de vie marginalisé sont souvent sans emploie et des sans abri. De tels désavantages tendent également à être plus répandus chez certains groupes de toxicomanes, surtout chez les femmes, les héroïnomanes et les consommateurs de crack, les membres de minorités ethniques et les personnes présentant une comorbidité psychiatrique.

La réinsertion sociale est reconnue comme une composante essentielle des stratégies globales de lutte contre la drogue et elle peut être appliquée à n'importe quel stade des prises en charge. Les objectifs des mesures de réinsertion sociale peuvent être réalisés par le renforcement des capacités, l'amélioration des aptitudes sociales, des actions visant à faciliter et à promouvoir l'emploi ou encore à obtenir ou à améliorer les logements. En pratique, les travailleurs sociaux peuvent proposer une orientation professionnelle, des stages professionnels et une aide au logement, tandis que les mesures en milieu carcéral peuvent mettre les détenus en relation avec des services de logement communautaire et d'assistance sociale en vue de leur libération.

Le non accès au logement, tout comme le fait de vivre dans des conditions précaires, est l'une des formes les plus graves d'exclusion sociale auxquelles sont confrontés les toxicomanes, et touchent environ 10% des consommateurs de drogue qui ont commencé un traitement en 2006.

2.3.1.3 Aspects répressifs

Ces dernières années, l'OEDT a relevé une tendance des pays européens à établir une distinction plus marquée dans leurs législations antidrogue entre trafiquants, dealers et consommateurs. Cette distinction se reflète dans la réduction des sanctions dont sont passibles les consommateurs dans certains pays. Dans la pratique, il est souvent difficile d'établir une distinction entre fournisseur et consommateur, et les critères appliqués à cet égard par les états membres sont très variables.

D'après le rapport de l'OEDT de 2008, durant ces cinq dernières années, on a assisté à une hausse du nombre d'infractions à la législation antidrogue signalées en Europe. La plupart de celles-ci ont trait à la consommation et à la possession pour usage personnel, plus qu'à l'approvisionnement. D'ailleurs, si les délits liés à l'offre ont augmenté de 12%, ceux concernant la possession ont progressé de plus de 50%.

Possession pour usage personnel

Ces dix dernières années, la plupart des pays européens ont évolué vers une approche plus nuancée, établissant une distinction entre les trafiquants, considérés comme des criminels, et les consommateurs, davantage considérés comme des personnes malades ayant besoin d'un traitement.

L'une des questions où les états membres ont montré le plus grand degré de divergence réside dans la définition de quantités seuils en relation avec la possession pour usage personnel.

Peines alternatives

Les changements dans l'accès des toxicomanes à des traitements via le système judiciaire ont généralement deux caractéristiques en commun. D'une part, ils élargissent le champ de l'orientation des toxicomanes vers des soins. D'autre part, ils sont conditionnels. En effet, si le toxicomane ne suit pas le traitement qui lui est imposé, la procédure d'inculpation, les poursuites ou la peine se remettent à courir.

Priorité à la protection de la société

Il apparaît que les sanctions pénales ont souvent été réduites pour le consommateur individuel qui évite toute circonstance aggravante mais, en contrepartie, pourrait-on dire, elles ont été revues à la hausse pour les personnes dont les actions peuvent affecter d'autres citoyens. Cette dernière évolution illustre la priorité désormais accordée à l'application de la loi pénale pour protéger la société.

Criminalité liée à la drogue

D'une manière générale, dans les États membres de l'UE, le nombre de «cas signalés» d'infractions à la législation antidrogue a augmenté en moyenne de 36% entre 2001 et 2006. Les données traduisent un accroissement des tendances dans tous les pays déclarants, à l'exception de la Bulgarie, de la Grèce, de la Lettonie et de la Slovénie, qui font état d'un recul global sur cette période de cinq ans.

Infractions liées à la consommation et à la fourniture de drogues

L'équilibre entre les infractions liées à la consommation et celles qui sont liées à l'offre (vente, trafic, production) reste stable par rapport aux années précédentes. La plupart des pays européens déclarent que la majorité des infractions sont liées à la consommation ou à la possession pour usage personnel; pour 2006, ces chiffres atteignent 93% en Espagne.

Le nombre d'infractions à la législation antidrogue a connu une croissance moyenne de 51 % entre 2001 et 2006 dans l'union européenne, avec une tendance à la hausse pour deux tiers des pays déclarants et à la baisse pour les seules Slovénie et Norvège. Par ailleurs, il est intéressant de constater qu'au cours de la même période, les délits liés à la consommation ont augmenté en proportion de toutes les infractions à la législation antidrogue dans la moitié des pays déclarants.

Les infractions liées à l'offre de drogues se sont, elles aussi, multipliées au cours de la période 2001-2006, mais bien moins rapidement, avec un accroissement moyen de 12% dans l'UE.

2.3.2 Politique de la France

2.3.2.1 La loi de 1970

2.3.2.1.1 Présentation générale

Si dans le domaine de la drogue et de la toxicomanie, la rupture essentielle date de la fin des années soixante, les politiques menées antérieurement ne furent ni modérées, ni

traditionnellement non interventionnistes en matière de consommation. Ce, malgré le fait que jusqu'à la veille de la Seconde guerre mondiale, la consommation de drogue fut l'apanage de catégories de population bien identifiées et ne constituait nullement un phénomène de masse à la différence de l'alcoolisme.

De fait, alors que la France devient l'un des principaux pôles du commerce international en stupéfiants, le Parlement français adopte en 1916, à l'unanimité, la grande loi sur les stupéfiants réprimant "l'importation, le commerce, la détention et l'usage de substances vénéneuses, et notamment la morphine, l'opium et la cocaïne".

La loi du 13 juillet 1922 et le décret-loi du 29 juillet 1939 relatif à la famille, vinrent renforcer l'arsenal législatif et réglementaire faisant de la législation française anti-drogue, une des plus draconiennes d'Europe.

Sous la pression du monde médical, la loi du 24 décembre 1953 va intégrer pour la première fois un volet sanitaire dans la législation anti-drogue, en considérant l'usager de drogue comme un malade et le trafiquant comme un délinquant professionnel qu'il faut réprimer extrêmement sévèrement.

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

Cette loi poursuit un double objectif : d'une part, la répression de l'usage et du trafic de drogues et d'autre part, l'offre d'une série de soins.

L'entrée en vigueur de cette loi s'est accompagnée d'une reformulation de la politique en vigueur à l'époque, puisque le dernier texte prohibitif visant l'usage datait de 1916 et réprimait l'usage en société, et non l'usage individuel.

Jusqu'à la fin des années soixante, le problème de la drogue en France est perçu uniquement sous l'angle du trafic international. Mais c'est à cette époque que de nouvelles tendances se dessinent quant à l'usage de drogues. On ne peut ignorer l'influence des mouvements de mai 1968, mouvement de contestation culturelle érigée contre l'ordre établi. Parallèlement, la France découvre qu'elle a servi de plaque tournante dans de vastes opérations de trafic

(époque de la French Connection). Tout cela contribue à ce qu'à cette époque, l'usage de drogues soit perçu comme "un danger social". Les conditions de vote de la loi de 1970, les débats qui l'ont précédé et le partage des opinions sur le sujet, ont été largement étudiés, et il en ressort que le texte de loi final est le fruit d'un compromis entre deux ministères :

- Ø le ministère de la justice était favorable à la répression de l'usage ;
- Ø le ministère de la Santé demandait une surveillance sanitaire obligatoire.

2.3.2.1.2 Volet sanitaire

La loi de 1970 apparaît fondamentalement comme une loi pénale, pourtant, par l'article 355 qui dispose que « toute personne usant de produits classés comme stupéfiants est placée sous la surveillance de l'autorité sanitaire », cette loi offre un dispositif de soins, on s'intéresse davantage aux usagers toxicomanes pour mieux les soigner. Elle essaye de concilier les logiques sanitaires et répressives, en considérant l'usager de drogues illicites, à la fois comme un malade qu'il convient de soigner et un délinquant qu'il y a lieu de punir. De cette législation - "le tout répressif ne serait pas la bonne réponse" - va naître une procédure spécifique : l'injonction thérapeutique complétée par la possibilité de soumettre l'usager de stupéfiant à une obligation de soins à tous les stades de la procédure.

NB: Le terme d'injonction thérapeutique n'apparaît pas dans la loi de 1970 dans laquelle il est signalé que le procureur de la République pourra enjoindre aux personnes ayant fait usage illicite de stupéfiants de subir une cure de désintoxication ou de le placer sous surveillance médicale. Le terme d'injonction thérapeutique apparaît dans la circulaire du garde des Sceaux du 17 septembre 1984. Cet intitulé est devenu d'usage habituel et désigne la cure ou la surveillance médicale de l'article L. 628.1 du Code de la Santé publique.

L'injonction thérapeutique

Cette procédure qui avait pourtant le mérite de permettre un certain consensus et de pressentir l'évolution que connaîtrait notre droit pénal, a été mise en oeuvre avec scepticisme et méfiance par la plupart des intervenants judiciaires et médicaux.

En effet, l'autorité judiciaire voyait d'un très mauvais oeil son dessaisissement au profit de l'autorité sanitaire : c'est en effet cette dernière qui décide, après examen médical, si l'état de la personne nécessite une cure de désintoxication ou s'il convient de la placer sous simple surveillance médicale auprès d'un médecin ou d'un dispensaire d'hygiène sociale. C'est également elle qui avise le parquet du respect du traitement.

Par ailleurs, le corps médical, convaincu qu'un traitement ne pouvait réussir que s'il recueillait l'adhésion du patient, n'entendait pas devenir un auxiliaire de la justice, voire "un collaborateur de la répression". Certains dénonçaient le fait que le toxicomane pouvait utiliser le soin sous contrôle judiciaire pour éviter la confrontation avec la loi, faisant ainsi du médecin son complice.

2.3.2.1.3 Volet répressif

Concernant les procédures, la loi prévoit un délai de garde à vue au maximum de 48 heures pouvant être doublée pour tout individu soupçonné de trafic (art. L. 627 du Code de procédure pénale).

Les visites, perquisitions, saisies peuvent être effectuées de jour et de nuit dans tous les locaux qui sont susceptibles d'être transformés en entrepôts de produits stupéfiants (art. L.628.8 du Code de procédure pénale). Les peines prévues dépassent dans leur ensemble le maximum légal habituellement prévu (5 ans) pour la répression des délits.

Les modifications législatives ultérieures complétant la loi de 1970 vont toutes aller dans le sens d'une aggravation de la répression, soit en facilitant les poursuites de certaines infractions, soit en élargissant les incriminations, soit en renforçant les incriminations applicables.

Depuis le 1^{er} mars 1994, date d'entrée en vigueur du nouveau Code pénal, toutes les dispositions, excepté celles relatives à l'usage des stupéfiants, sont transférées dans le Code pénal. Simultanément, les peines correspondant à ces délits ont été considérablement alourdies. A cette occasion, ont été également criminalisées les infractions concernant les grands trafics organisés.

Ainsi le transport, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition, l'emploi et désormais l'importation et l'exportation de stupéfiants sont punis de 10 ans d'emprisonnement et plus de 7 500 000 d'euros d'amende.

En outre, le fait de diriger ou d'organiser un groupement ayant pour objet le trafic de stupéfiants est réprimer par la réclusion criminelle a perpétuité et 7 500 000 euros d'amende. Par ailleurs, par une **loi** votée **le 13 mai 1996**, deux nouvelles infractions ont vu le jour en matière de trafic de stupéfiants et s'ajoutent à celles déjà citées précédemment. Enfin, les associations de lutte contre la drogue et la toxicomanie, régulièrement déclarées depuis cinq ans, peuvent se constituer partie civile dans les affaires réprimant le trafic de stupéfiants.

Cette loi de 1970 a été de nombreuses fois complétée, mais toujours dans le sens d'une amélioration de la lutte contre le trafic. En revanche, concernant les usagers, ce texte n'a jamais été remanié, ce qui lui doit de sévères critiques au regard de l'évolution du phénomène de la toxicomanie.

2.3.2.2 Plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les toxicomanies 2008-2011

Le comité de la MILDT (Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie) a adopté le 8 juillet 2008 ce nouveau plan et s'est fixé pour 2011 de faire reculer les consommations de drogues illicites et les consommations excessives d'alcool en France.

La MILDT a été créé en 1982 et placée sous l'autorité du Premier ministre, elle est chargée d'animer et de coordonner les actions de l'Etat en matière de lutte contre les drogues et les toxicomanies, en particulier dans les domaines de l'observation, de la recherche, de la prévention, de la prise en charge sanitaire et sociale, et également de la lutte contre le trafic. Pour ce faire, la MILDT prépare les délibérations du Comité Interministériel de lutte contre la drogue et la toxicomanie et veille à leur exécution.

Ce nouveau plan se décline en 5 grands axes d'action :

- prévenir, communiquer, informer;
- appliquer la loi;
- soigner, insérer, réduire les risques ;
- former, chercher, observer;
- agir au plan international.

Il repose d'abord sur une extension du domaine de la prévention, en élargissant ce registre aux mesures pouvant avoir un effet dissuasif sur les consommations : renforcement de la confiance des adultes dans leur capacités à protéger les plus jeunes des consommations ou des modes de consommations dangereux via notamment par une campagne d'information, mise en place des stages de sensibilisation aux dangers de l'usage des produits stupéfiants, réduction de l'offre d'alcool aux mineurs pour lutter contre le « binge drinking »(alcoolisation massive express). Le plan prévoit également de conduire des actions contre la culture illicite de cannabis et l'offre de drogues sur Internet, avec la mise en place, au niveau européen, d'une structure permettant de mieux gérer les biens criminels saisis, de renforcer la coopération policière et douanière, y compris aux frontière de l'Union avec les pays de la région Méditerranée.

Par ailleurs, le plan diversifie le dispositif de prise en charge sanitaire et sociale des addictions en ciblant les populations exposées et vulnérables, et au risque accru de contamination de l'hépatite C.

Enfin, afin qu'une évaluation de l'action puissent être conduite en 2011, le plan comprend des objectifs opérationnels assortis d'indicateurs de mise en œuvre et d'efficacité.

2.3.2.2.1 Prévenir, Communiquer, Informer

- ü Prévenir:
- la consommation des drogues ;
- les conduites d'alcoolisation massive des jeunes publics et modifier les représentations par rapport à l'alcool;
- la récidive de l'usage et du trafic de drogues chez les publics sous main de justice ;
- la délinquance liée à l'usage et au trafic de drogues sur les territoires politique de la ville.
- Ü Rappeler le cadre légal et réglementaire qui régule la consommation de drogue et d'alcool
- Ü Relégitimer les adultes dans leur rôle de principal acteur de prévention
- Ü Mettre en œuvre une politique de prévention adapté dans les établissements de l'enseignement supérieur et les grandes écoles
- Ü Développer une politique de prévention dans les établissements scolaires du 1er et 2nd degrés en mettant à la disposition de la communauté scolaire les outils et les ressources nécessaires
- Ü Former les intervenants en milieu scolaire et universitaire pour faire évoluer les représentations des différents acteurs
- ü Réduire:
- les pratiques addictives en milieu de loisirs éducatifs et sportifs ;
- les accidents professionnels, l'absentéisme et les risques liés à l'usage de stupéfiants, d'alcool et autres substances psycho-actives ;
- les pratiques dopantes dans le milieu du sport amateur ou récréatif
- ü Concevoir des campagnes d'information adaptées au contexte socio-culturel des DOM
- Ü Informer les résidents étrangers venant séjourner en France sur la législation applicable en matière de drogues.

2.3.2.2.2 Appliquer la loi

Ü Lutter contre:

- le trafic en développant moyens et méthodes d'investigation/d'intervention innovants ;
 - la cybercriminalité visant à promouvoir l'usage de drogues ou à faciliter le trafic
 - les phénomènes d'alcoolisation massive et précoce
 - la culture illicite de cannabis en France
 - le trafic de précurseurs chimiques de drogues
 - le trafic international sur les routes de la drogue
- Améliorer la gestion du volet patrimonial des enquêtes portant sur le trafic de stupéfiants
- ü Mieux sanctionner les infractions liées à l'usage

2.3.2.2.3 Soigner, Insérer, Réduire les risques

ü Améliorer:

- les compétences des professionnels dans le domaine de la prévention individuelle ciblée et de la prise en charge;
- la prise en charge sanitaire et sociale des jeunes consommateurs ;
- la prise en charge et la continuité des soins délivrés aux usagers de drogues et d'alcool incarcérés;
- l'insertion et la réinsertion sociales des personnes présentant une addiction.

ü Réduire:

- les risques sanitaires liés à l'usage de drogues ;
- la morbidité et la mortalité liées à l'hépatite C chez les usagers de drogues ;
- l'usage détourné de médicaments et protéger leur valeur thérapeutique.
- Ü Inscrire le plan de prise en charge et de prévention des addictions dans le plan gouvernemental
- Ü Etendre la couverture territoriale des communautés thérapeutiques
- Ü Développer de nouvelles modalités de prise en charge des usagers de cocaïne

 Ü Préserver la santé de l'enfant à naître et de la mère et prendre en compte les spécificités des femmes usagères de drogues et d'alcool

2.3.2.2.4 Former, Chercher, Observer

ü Développer:

- la recherche dans des domaines transversaux prioritaires en regard des besoins de l'action publique ;
- le potentiel de recherche sur les drogues et sur les phénomènes d'addiction ;
- la recherche clinique en addictologie pour accroître l'efficacité des traitements et améliorer les pratiques de soins ;
- l'observation des usages de drogues dans des domaines prioritaires en regard des besoins de l'action publique ;
- un savoir faire en matière d'évaluation, le mettre en pratique afin d'améliorer la mise en œuvre et l'efficacité de la politique publique.
 - Ü Mettre en place une formation interministérielle des formateurs en matière de drogues et de toxicomanie et des formations initiales et continues dans chacun des ministères concernés
 - Professionnaliser les acteurs de santé dans le domaine des addictions en agissant sur les formations initiales
 - U Assurer une veille scientifique prospective sur des phénomènes émergents ou insuffisamment explorés par les administrations en charge de la politique des drogues

2.3.2.5 Agir au plan international

ü Agir:

- dans les enceintes internationales pour plus de coordination et de mutualisation ;
- sur les routes de la drogue, notamment sur leurs points d'arrivée dans l'espace européen.
 - ü Développer la coopération méditerranéenne dans la lutte contre la drogue.

2.3.3 Résultats et actualités

2.3.31 Réduction de la mortalité

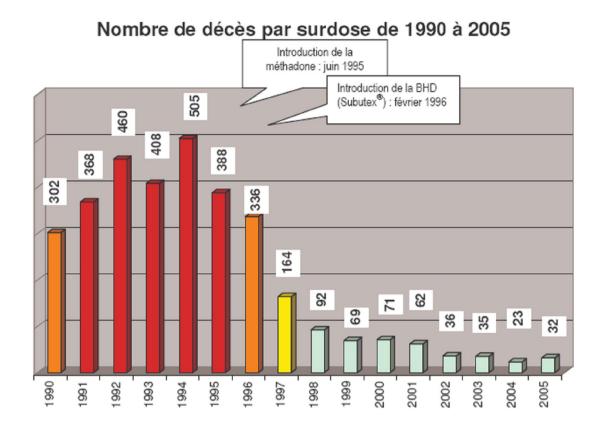
La mortalité par surdose d'héroïne a été globalement divisée par un facteur 10 depuis 15 ans avec la mise en place de la politique de substitution (au milieu des années 1990). Avant que soit mise en place cette politique, on constatait chaque année plusieurs centaines de décès, en France. Le développement des traitements de substitution est probablement le principal facteur à l'origine de cette évolution, mais il n'est pas exclut que d'autres facteurs soient intervenus dans cette évolution comme la mise en place de la sécurisation des injections (Stéribox).

L'essentiel de cette baisse de mortalité survient au cours des années 1990-1994. Cette évolution est attribuable à la diminution du nombre de décès par surdose d'héroïne.

On peut considérer que 3500 vies ont été sauvées depuis l'introduction des traitements de substitution avec une baisse du rythme de diminution depuis 1999.

Ce qui est plus nouveau est l'observation depuis peu, de surdoses liées à l'absorption de médicaments de substitution : 10 décès lié à la méthadone dans Paris, en 2007. De plus, on observe depuis quelques années une recrudescence du nombre de surdoses chez des migrants d'origine africaine ou d'Europe de l'Est.

Selon les sources, les chiffres diffèrent sur le nombre de décès par surdoses mais on peut tout de même noter une tendance qui démontre une baisse très claire et très sensible.



Source : Bilan des politiques publiques en matière de substitution aux opiacés par l'Académie nationale de pharmacie.

2.3.3.2 Réduction de la consommation de l'héroïne

Depuis 1996, le nombre d'interpellations pour usage d'héroïne est en baisse, ce qui n'est pas le cas pour les autres stupéfiants où la tendance s'inverse. En 2003, les services de police et de gendarmerie ont enregistré 3258 interpellations, soit 4 % de l'ensemble des interpellations pour usage de stupéfiants.

Par contre, ce qui est nouveau est la progression de l'usage hors des populations traditionnelles d'usagers des opiacés. En effet, on peut noter une augmentation continue de la consommation, parmi des populations peu familières des opiacés. Ces consommateurs sont majoritairement jeunes et plutôt bien insérés dans la société.

On note des modes d'usages plus variés ou plus complexes : le « sniff » qui correspond à l'absorption de l'héroïne par voie nasale est en nette augmentation aujourd'hui, avec une poly-consommation plus fréquente. De même, l'injection par voie IV ou SC existe toujours, avec une proportion importante de réutilisation de la seringue, de partage avec celle-ci ainsi que du petit matériel (cupule, eau, coton...).

De plus, on observe une banalisation importante du produit, surtout en milieu festif où son usage est de plus en plus accepté et visible, sans perception de sa dangerosité.

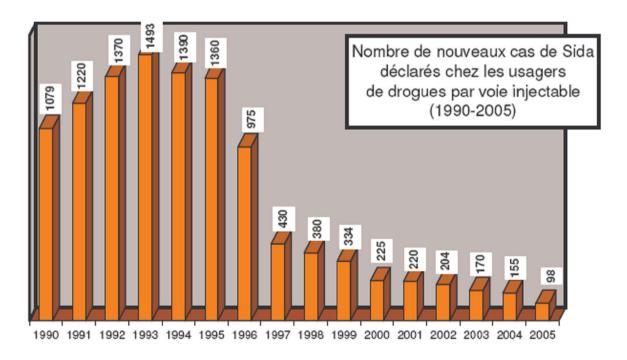
Enfin, on peut remarquer un manque de connaissances des nouveaux usagers quant aux risques encourus, aux pratiques de réduction des risques et, parfois à la nature même du produit consommé.

2.3.3.3 Diminution de la transmission des maladies virales

On peut noter une baisse importante des cas d'infections par le VIH, chez les personnes dépendantes aux opiacés. Les évolutions vers la baisse sont moins nettes pour le virus de l'hépatite C même si on peut observer un taux moindre du nombre de séroconversion ces 10 dernières années. Ainsi, en 2007, 60 % des héroïnomanes sont séropositifs au VHC.

La contamination des maladies virales chez les consommateurs d'héroïne a diminué grâce à la libéralisation de l'accès aux seringues (l'échange de seringues n'étant qu'une pièce de cet ensemble).

La politique de réduction des risques a été essentiellement proposée pour lutter contre l'extension de l'épidémie VIH et non par la prise en compte totale des problèmes liés aux toxicomanies.



Source : Bilan des politiques publiques en matière de substitution aux opiacés par l'Académie nationale de pharmacie.

2.3.3.4 Amélioration de l'accès aux soins

Les personnes touchées par la toxicomanie montrent une réticence à se diriger vers des structures de soin. L'anonymat est un des facteurs ayant favorisé l'amélioration de l'accès aux soins.

Les bénéficiaires de ce progrès sont majoritairement les plus jeunes ainsi que les malades précarisés. On rencontre 90 000 usagers de drogues qui se sont présentés à un médecin pour l'obtention de produits de substitution.

On observe d'importantes co-morbidités en particulier psychiatriques. L'amélioration de la prise en charge psychiatrique ce ces patients fait l'objet d'évaluation divergentes. Un effort important doit être effectué dans ce domaine de soins.

2.3.3.5 Amélioration de la situation sociale et de la qualité de vie

L'injonction thérapeutique présentée comme un problème par les toxicomanes, est néanmoins reconnue comme positive à l'égard de la réinsertion puisque « les toxicomanes traités peuvent retrouver, par exemple, la garde des enfants et que la vie sociale peut être réhabilitée ». La reconstruction de la cellule familiale est rendue possible, et en particulier la conception et la maternité sont plus faciles à assumer.

La substitution a clairement permis le « retour à la vie professionnelle ». On retrouve « moins de toxicomanes dans la rue ».

La question de la prise en charge des troubles psychiatriques est néanmoins reconnue comme très déficitaire et constitue un fort handicap à la réinsertion sociale et familiale. On peut déplorer la mauvaise coordination des acteurs : Santé, Enseignement, Justice, Famille, etc. en particulier dans les grandes villes.

Il est important de reconnaître l'apport de la substitution pour préparer la resocialisation. Les personnes « en marge » sont encore en effet trop souvent éloignées des structures de soins (CSAPA).

2.4 Généralités et épidémiologie

2.4.1 Les définitions

2.4.1.1 Les drogues

Dans le langage courant, drogue est un terme qui désigne les stupéfiants classés parmi les substances illicites et par extension les médicaments en général du fait de la conjonction de leurs effets bénéfiques recherchés et de leurs effets indésirables.

Dans le champ de l'addictologie, ce terme est devenu obsolète au profit de « substances psycho-actives » (SPA), qu'elles soient illicites ou licites, en incluant les médicaments psychotropes et les MSO; une SPA se caractérise par 3 effets indissociables : modification des perceptions et des états de conscience (effet psycho-actif), capacité d'induire une pharmacodépendance (effet addictogène) et capacité d'induire des dommages immédiats et/ou différés (nocivité et toxicité).

2.4.1.2 Usage simple

L'usage simple est défini par la consommation de SPA n'entraînant ni complications somatiques ni dommages.

Cet usage ne relève pas d'une problématique pathologique nécessitant des soins. Le caractère illicite de la SPA ne serait être pris comme critère pathologique.

2.4.1.3 Usage nocif (CIM 10) ou abusif (DSM)

L'usage nocif est caractérisé par la consommation répétée d'une SPA induisant des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux :

- soit pour le sujet lui-même
- soit pour son environnement proche
- soit pour les autres, la société.

Le caractère pathologique de cette consommation est défini par le fait de répéter cette consommation, mais aussi par la constatation des dommages induits et reste indépendante du caractère licite ou pas de la SPA.

2.4.1.4 La dépendance

La dépendance est caractérisée par l'impossibilité de s'abstenir de consommer avec l'apparition d'une tolérance et d'un syndrome de sevrage.

Il est habituel de distinguer :

- la **dépendance psychique** définie par le besoin de maintenir ou de retrouver les sensations du plaisir, de bien être, la satisfaction, la stimulation que la substance apporte au consommateur, mais aussi d'éviter la sensation de malaise psychique qui survient lorsque le sujet n'a plus son produit. Cette dépendance psychique a pour traduction principale le « craving » : l'envie, la recherche compulsive de la substance, contre la raison et la volonté, expression d'un besoin majeur et incontrôlable.

- la **dépendance physique** définie par un besoin irrépressible, obligeant le sujet à la consommation de la substance pour éviter le syndrome de manque lié à la privation du produit. Elle se caractérise par l'existence d'un syndrome de sevrage (apparition de symptômes physiques en cas de manque) et par l'apparition d'une tolérance.

2.4.1.5 La tolérance

La tolérance correspond à la nécessité d'augmenter les doses pour atteindre l'effet désiré. Elle est souvent associée au développement d'une dépendance physique.

2.4.1.6 Syndrome de sevrage

Ensemble des troubles somatiques et psychiques consécutifs à la suppression brusque de la drogue chez une personne dépendante physiquement. Cet état peut être soulagé par la ré administration de la substance ou par l'administration d'une substance proche.

2.4.2 Concept moderne d'addictologie

Le terme de pratique addictive est défini, dans une démarche descriptive, de l'ensemble des comportements de consommation de SPA, tout en faisant bien la distinction entre les termes d'usage, d'usage nocif, et de dépendance (Cf. annexe 8 sur les critères de dépendance d'après le DSM). Ces pratiques sont aussi définies, dans une démarche compréhensive, par l'ensemble des déterminants permettant de comprendre leur initiation, leur fonctionnement, leur évolution.

L'addiction se caractérise par :

- l'impossibilité répétée de contrôler un comportement de consommation de substance ;
- la poursuite de ce comportement en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives ;
- l'addiction regroupe donc les comportements pathologique de consommation de substances : l'abus (ou usage nocif) et la dépendance.

Ce comportement vise à produire du plaisir ou à écarter une sensation de malaise interne.

Il existe des spécificités à chaque addiction, selon les produits. Les nuances sont évidemment liées aux spécificités biologiques et sociales de chaque produit, qui modèlent des particularités cliniques et organisent des dispositifs spécifiques de réponses sanitaires et sociales. Nous pouvons remarquer que les effets néfastes du tabac sont essentiellement dus aux complications sanitaires qu'il entraîne, alors que les effets néfastes de l'alcool et des drogues illicites cumulent des complications psychologiques, relationnelles et sociales, liées à leurs effets cognitifs et comportementaux, à un effet de la morbidité et de la mortalité.

Les pratiques addictives dépendent de l'environnement et des déterminismes sociaux. Ces pratiques s'inscrivent souvent dans un malaise plus grand, lui aussi surdéterminé socialement. Actuellement, les pratiques addictives sont donc également une des manières les plus significatives d'exprimer ce malaise social. Ceci explique en partie pourquoi elles se recoupent si largement avec les troubles du comportement, la violence et la délinquance, la souffrance psychique et les tentatives de suicides.

L'addiction dépend également des facteurs de vulnérabilité, de fragilisation de chacun. On peut citer des états affectifs comme l'anxiété, les difficultés interpersonnelles, la dépression, et des facteurs de personnalité comme la recherche de sensations, l'impulsivité, les difficultés de communication, une faible estime de soi, une assertivité basse, et/ou les traits de personnalité antisociale, dépendante, limite, narcissique. Il s'agit naturellement là de facteurs hétérogènes dont le rôle est lié à des interactions entre eux, sans que tous les sujets qui présentent tel ou tel de ces éléments puissent être considérés comme potentiellement addictifs.

Les personnes présentant ces facteurs de vulnérabilité qui ne constituent en rien une classe nosologique et ne présentent pas obligatoirement de pathologie avérée, ont plus de mal à faire face à des situations de vide affectifs ou motivationnels, marquées par une absence d'options positives (par exemple groupes sociaux désavantagés, zones de conflits armés...), par un faible soutien social (structures familiales et amicales perturbées), ou à des périodes de critiques de l'existence (adolescente, divorce, isolement, stress...).

En résumé, l'addiction est la résultante de l'interaction de plusieurs facteurs :

- des facteurs de risques liés aux produits (P) ;
- des facteurs individuels de vulnérabilité (I) ;
- des facteurs environnementaux (E).

Addiction = $P \times I \times E$

Ce qui signe l'addiction, ce n'est pas le produit en lui-même mais l'utilisation qu'en fait le sujet.

2.4.3 Epidémiologie

La prévalence de l'héroïne dans la population générale est faible, inférieur à 1%, mais les données étant restreintes, cela reste difficile à évaluer.

Depuis 2003 au niveau Européen, les indicateurs des opiacés ne diminuent plus : saisies, nombre d'overdose, demande de traitement (TSO) sont en augmentation.

Les représentations autour de l'héroïne changent ; les perceptions de l'héroïne semblent de plus en plus positives en raison :

- du développement du mode d'administration alternatifs (sniff et inhalation) qui permettent de découpler les effets de l'héroïne et de détourner l'usage de la seringue ;
- les TSO (buprénorphine et méthadone) d'accès facile permettent à beaucoup d'éviter la dégradation physique et sociale ;
- le prix élevé de l'héroïne lui octroie un statut d'opiacés de « luxe » par rapport au Subutex vendu à bas prix dans la rue ;
- perte de la conscience de l'association héroïne/contamination VIH/marginalisation.

On peut noter, qu'il apparaît une nouvelle population d'usager, qui échappe au système sanitaire et social. On peut citer :

- les usagers en situation précaires qui évoluent entre le milieu festif techno et les zones urbaines. Ce sont souvent des jeunes en situation d'errance volontaire ou non ;
- les usagers plus intégrés socialement fréquentant le milieu festif techno avec des consommations de produits stimulants, qui prennent par la suite des opiacés en descente :
- les usagers avec des consommations occasionnelles dans des espaces festifs (clubs, discothèque) ou privés.

Les modalités de prise évoluent : les 15-25 ans utilisent majoritairement le sniff comme mode d'administration. Les populations plus âgées, notamment celles interrogées dans les CAARUD et les CSAPA, ont plus recours à l'injection (53 %) qu'au sniff (48 %).

Dans la population adolescente, les consommations sont relativement stables avec une diffusion minime de 0,7 % en expérimentation et 0,2 % en usage au cours du mois.

Chapitre 3:

Les dispositifs de soins en addictologie : Les CSAPA

3.1 Législation

3.1.1 Création, missions et fonctionnement des CSST

3.1.1.1 Les décrets

Les CSST (Centre spécialisé de soins aux toxicomanes), structures au cœur de la politique de soins aux toxicomanes, ont été créées par le décret n° 92-590 du 29 juin 1992.

Ce décret explique les missions, le fonctionnement des CSST, ils sont gérés alors par l'Etat qui leur demande en retour un rapport annuel d'activité, chaque centre doit également élaborer un projet thérapeutique qui est établi sur une période maximale de 5 ans. Ce décret énonce également que les centres peuvent participer à des actions de prévention, de formation et de recherche en matière de toxicomanie. Ils peuvent être gérés par une association ou bien par des établissements publics de santé.

Ce même décret élabore pour chaque centre conventionné, une dotation globale de financement annuel. De plus, il prévoit que les personnels des centres conventionnés fonctionnant en milieu pénitentiaire relèvent de l'autorité administrative du directeur de l'établissement public de santé où ils sont affectés.

C'est à partir de 1995, dans le cadre de la mise en place des traitements de substitution aux opiacés (TSO), que les centres spécialisés sont autorisés à prescrire et à délivrer de la méthadone. Les CSST ont du se réorganiser face à cette nouvelle autorisation. Ce décret est accompagné du cadre d'utilisation de la méthadone qui fixe les règles d'utilisation de ce médicament stupéfiant. De plus, il prévoit des formations destinées aux différents professionnels concernés. C'est la DRASS qui est chargée de la diffusion de ces formations et précise que ces formations seront fiancées par l'Etat. A cette époque le centre ne pouvait traiter que seulement 50 personnes par la méthadone, de plus c'était la pharmacie centrale des hôpitaux de l'Assistance publique de Paris qui était désignée comme seule dépositaire de la méthadone et organisme habilité à fabriquer et à répartir le sirop. Aujourd'hui ce sont les laboratoires Bouchara-Recordati qui détiennent l'AMM de la Méthadone et les posologies ne sont plus plafonnées à 100 mg comme initialement.

Autre grande ligne à souligner dans le développement de l'accessibilité aux soins destinés aux personnes dépendantes aux opiacés : la circulaire DGS/DHOS n° 2002/57 du 30 janvier 2002 étend la possibilité de prescription de la méthadone par les médecins qui exercent en établissement de santé. Cette possibilité était jusqu'alors réservée aux médecins des CSST. L'AMM de la méthadone a été par conséquent modifiée.

Cette évolution a pour principal objectif de créer les conditions permettant de rendre la méthadone plus accessible, de toucher des personnes qui ne fréquentent pas les CSST et ainsi de répondre aux besoins d'un plus grand nombre de patients usagers de drogues. Les conditions d'accès au CSST se font de façon anonyme et gratuite. Il s'agit de diversifier les lieux et les situations dans lesquels peut être entrepris, dans le cadre d'un suivi médico-psycho-social adapté, un traitement de la substitution. Cette circulaire précise, cependant, qu'un relais vers, soit un CSST, soit un médecin de ville, doit être organisé dans les meilleurs délais possibles.

Puis, en 2002, ces structures se voient intégrées dans le secteur médico-social par la loi n° 2002-1487 du 20 décembre 2002 relative au financement de la sécurité sociale pour 2003. Cette loi aboutie au décret du n° 2003-160 du 26 février 2003 fixant les conditions minimales d'organisation et de fonctionnement des CSST.

3.1.1.2 Missions et fonctionnement (décret de 2003)

Les CSST doivent assurer les missions de prévention, d'accueil et de prise en charge des personnes ayant une consommation à risque ou un usage nocif de substances classées comme stupéfiants ou présentant des addictions associées.

L'article 2 du décret n°2003-160 mentionne que les CSST doivent assurer :

- Ø L'accueil, l'information et l'orientation de la personne ainsi que l'accompagnement de son entourage ;
- Ø L'aide au repérage des usages nocifs et à la réduction des risques associés à la consommation de substances classées comme stupéfiants ;
- Ø Le diagnostic et des prestations de soins, dans le cadre d'une prise en charge

médicale et psychologique. Le centre assure le sevrage ainsi que son accompagnement lorsqu'il est réalisé en milieu hospitalier;

- Ø La prescription et le suivi de traitements de substitution ;
- Ø La prise en charge sociale et éducative, qui comprend l'accès aux droits sociaux et l'aide à l'insertion ou à la réinsertion.

Ces centres assurent soit des prestations en ambulatoire, soit des prestations en hébergement collectif, soit ces deux sortes de prestations.

Ces centres peuvent également répondrent à une prise en charge spécifique en ayant :

- Ø Des permanences d'accueil et d'orientation situées à l'extérieur des centres ;
- Ø Des appartements thérapeutiques (CSST avec hébergement);
- Ø Des réseaux de familles d'accueil;
- Ø Des structures d'hébergements, individuel ou collectif, de transition ou d'urgence (CSST avec hébergement);
- Ø Des ateliers d'insertion.

Il existe différents types de CSST; celui en ambulatoire, les CSST avec hébergement, mais aussi les CSST en milieu pénitentiaire: il répond aux mêmes missions que les CSST en milieu libre, c'est-à-dire la prise en charge médicale, psychologique, sociale et éducative des personnes détenues présentant une dépendance aux drogues et/ou à l'alcool.

Pour information : d'autres services sanitaires intervenant en milieu pénitentiaire coexistent :

- Ø UCSA (Unité de consultation et de soins en ambulatoire): elle constitue le service de médecine générale de la prison chargée de coordonner les soins. Elle est présente dans tous les établissements pénitentiaires.
- Ø SMPR (Service Médico-Psychologique Régional) : il constitue le service de psychiatrie chargé des soins psychiatriques.
- Ø SPIP (Service Pénitentiaire d'Insertion et de Probation): il constitue le service social et éducatif qui a pour mission de favoriser l'accès aux droits et aux dispositifs d'insertion des détenus et des personnes placées sous son contrôle par les autorités judiciaires auprès des établissements pénitentiaires et du milieu ouvert.

3.1.2 Autres dispositifs

3.1.2.1 Sanitaire et hospitalier

On peut citer le *SROS* (Schéma Régional d'Organisation des Soins) : il développe en France une approche globale de la santé répondant aux besoins des patients. Ils ont été créés par la loi hospitalière du 31 juillet 1991. Le SROS vise à responsabiliser tous les acteurs de santé. Il détermine les priorités régionales, fixe les objectifs et évalue ses résultats.

Par exemple, en Ile-de-France, le SROS addictologie de 3^{ème} génération ont fixé pour 2010, les objectifs suivants :

- Ø Garantir l'accès à des soins hospitaliers adaptés.
- Ø Faciliter le parcours de soins du patient.
- Ø Renforcer les prises en charge pour les populations spécifiques.
- Ø Améliorer le traitement des comorbidités.
- Ø Consolider la couverture territoriale du dispositif de soins.
- Ø Identifier et structurer les moyens en addictologie.
- Ø Encourager les regroupements de compétence dans chaque établissement de santé.
- Ø Optimiser l'articulation du dispositif de soins.

Le SROS indique que la structuration de l'offre de soins ne peut être efficace que si les missions entre les structures soient précisées clairement de façon à assurer la complémentarité et non la juxtaposition des actions. Ainsi, chaque personne ayant une conduite addictive pourra accéder à une prise en charge graduée, de proximité et si nécessaire, ils pourront avoir recours à un plateau technique spécialisé.

Il existe également les **ELSA** (Equipe de liaison et de soins en addictologie). Ces équipes doivent repérer les patients en difficultés pendant leur hospitalisation, d'apporter une première réponse et d'orienter dans le parcours de soins. Elles ont pour missions :

Ø De former, d'assister et de conseiller les soignants des différents services ou structures de soins non addictologiques de l'établissement de santé sur les questions de dépistage, de diagnostic, de prise en charge et d'orientation des patients ayant une conduite addictive.

- Ø D'intervenir auprès des patients aux urgences et pendant l'hospitalisation avec l'appui et le soutien des équipes soignantes.
- Ø De développer des liens avec les différents acteurs intra- et extra-hospitaliers pour améliorer la qualité de la prise en charge des patients et leur suivi.
- Ø D'orienter les patients vers les CSST à la sortie d'hospitalisation.

Les ELSA ont également pour missions de sensibiliser et de former des équipes de soins à l'addictologie, de participer aux travaux de recherche notamment de recherche clinique en addictologie et de travailler en lien avec les équipes d'addictologie du territoire de santé dans le cadre de la coordination des soins.

Elles sont implantées au sein de tout établissement disposant d'une structure des urgences définie par le décret 2006-576 du 22 mai 2006. Leur équipe est composée de médecins, d'infirmiers, de psychothérapeutes, d'assistants sociaux et de diététiciens.

On peut également citer les dispositifs non spécialisés comme les psychologues, les urgentistes, les médecins généraux, les pharmaciens qui peuvent être amené, dans le cadre de leur profession, à rencontrer des usagers de stupéfiants et ainsi les orienter vers les CSST.

3.1.2.2 CAARUD

Les *CAARUD* (Centres d'Accueil et d'accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues) ont été créés en 2005. Ils devaient intégrer les structures de réduction des risques dans le champ des établissements médico-sociaux, et les placer sous le financement de l'assurance maladie.

Les missions du CAARUD ont été clairement définies par le décret n°2005-1606 du 19 décembre 2005, ils doivent assurer :

- Ø L'accueil collectif et individuel, l'information et le conseil personnalisé pour usagers de drogues.
- Ø Le soutien aux usagers dans l'accès aux soins qui comprend l'aide à l'hygiène et l'accès aux soins de première nécessité, l'orientation vers le système de soins spécialisés ou de droit commun et l'incitation au dépistage des infections

transmissibles.

- Ø Le soutien aux usagers dans l'accès aux droits, l'accès au logement et à l'insertion ou la réinsertion professionnelle.
- Ø La mise à disposition de matériel de prévention des infections.
- Ø L'intervention de proximité à l'extérieur du centre, en vue d'établir un contact avec les usagers.

La circulaire du 2 janvier 2006 donne un cadre aux structures de réduction des risques. Les structures de réduction des risques qui comprennent dorénavant les CAARUD financés par l'assurance maladie et les actions de réduction des risques, menées par des associations ne gérant pas un CAARUD, qui pourront faire l'objet d'un financement par l'Etat.

La structuration du dispositif a pour objectif de prévenir ou de réduire, en s'adaptant aux besoins locaux, les effets négatifs liés à la consommation de stupéfiants y compris dans leur association avec d'autres substances psycho-actives (alcool, médicaments...) et, ainsi, à améliorer la situation sanitaire et sociale de ces consommateurs. Elle s'adresse à des personnes qui ne sont pas encore engagées dans une démarche de soin ou dont les modes de consommation ou les produits qu'ils consomment les exposent à des risques majeurs qu'ils soient infectieux, accidentels, psychiatriques, etc. Une attention particulière devra être portée aux usagers les plus précarisés.

Par ailleurs, si les mesures de réduction des risques ont eu une efficacité remarquable pour réduire l'impact de l'infection par le VIH dans la population des toxicomanes, il apparaît qu'elles n'ont pas encore permis de maîtriser la transmission de l'hépatite C au sein de cette population particulièrement exposée. Une plus grande mobilisation des professionnels de la réduction des risques est donc nécessaire. Elle doit conduire à un renforcement des messages d'information et une incitation au dépistage et, le cas échéant, une orientation vers le dispositif de soin.

3.1.2.3 CCAA

Le CCAA (Centre de Cure Ambulatoire en Alcoologie) est un lieu de consultation qui accueille toute personne confrontée à un problème d'alcool et son entourage.

La prise en charge y est globale et pluridisciplinaire (médicale, psychologique, sociale, éducative) et permet de prendre en compte l'ensemble des difficultés rencontrées par les personnes concernées.

La personne dépendante à l'alcool ou en usage problématique sera accompagnée tout au long de son parcours de soin et notamment lors de son sevrage.

Le CCAA accueille également l'entourage (conjoint, famille, amis) de personnes en difficulté avec l'alcool.

Les missions d'un CCAA sont les suivantes :

- Ø L'accueil, l'information de l'usager et de l'entourage.
- Ø Le sevrage et son accompagnement.
- Ø Le suivi psychologique sous la forme d'entretiens individuels ou de groupes de parole.
- Ø Le soutien à l'entourage ou à l'environnement familial.
- Ø Le suivi socio-éducatif.
- Ø Le bilan médical et le dépistage des pathologies associées à la consommation d'alcool.

Le CCAA peut également intervenir dans le cadre d'actions de prévention et de formation auprès des professionnels, des usagers, du grand public, en milieu scolaire ou en milieu festif.

Les conditions d'accès du CCAA se font de façon anonyme, gratuite et sur demande.

L'accueil est donc basé sur le volontariat des personnes mais celles-ci peuvent également être orientées suite à une mesure judiciaire.

Par exemple, la conduite en état d'ébriété est un délit qui est puni de deux ans d'emprisonnement et de 4500 euros d'amende dès lors que l'on dépasse 0,40 mg d'alcool dans 1 litre d'air expirée.

3.1.3 Réforme des CSAPA

Les CSAPA (Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie), ont été créé par le décret n°2007-877 du 14 mai 2007. Cette réforme a pour but de réorganiser le dispositif de prise en charge en addictologie. Elle va dans le sens de l'intérêt des patients car en réalité, la plupart des personnes sont en fait polytoxicomanes (dépendances à plusieurs substances psycho-actives).

Ce cadre juridique a vocation à fusionner celui des centres de soins spécialisés aux toxicomanes (CSST) et des centres de cure ambulatoire en alcoologie (CCAA). Les CSAPA se sont substitués aux CSST et aux CCAA.

Ce sont des centres médico-sociaux, qui peuvent être gérés par des établissements publics de santé (hôpitaux) ou par des associations régies par la loi du 1er Juillet 1901, sous condition de l'obtention d'un conventionnement du ministère de la Santé.

Les CSAPA assurent :

- Ø L'accueil, l'information, l'évaluation médicale, psychologique et sociale et l'orientation de la personne concernée ou de son entourage. Ils peuvent également aider au repérage des usages nocifs.
- Ø La réduction des risques liés à la consommation ou au comportement en cause ;
- Ø La prise en charge médicale (bilan de santé, sevrage) et psychologique (soutien, psychothérapie individuelle ou familiale, groupes de parole).
- Ø La prescription et le suivi de traitements médicamenteux, dont les traitements de substitution aux opiacés.
- Ø La prise en charge sociale et éducative, qui comprend l'accès aux droits sociaux et l'aide à l'insertion ou à la réinsertion.

Les CSAPA peuvent conserver une spécialisation de leur activité en direction de certaines drogues ou conduites addictives.

Les centres assurent soit des soins ambulatoires, soit un hébergement individuel ou collectif. Dans ce dernier cas, le séjour doit permettre la consolidation du sevrage, la restauration de l'équilibre personnel et l'insertion professionnelle.

3.2 Illustration par le CARROUSEL de Melun

3.2.1 Introduction

Histoire du Carrousel

En 1984, Wickel Jean-Marc, psychologue-éducateur est recruté par la DDASS de Seine et Marne sur un poste d'éducateur, à plein temps. Son rôle est d'évaluer les difficultés, les besoins et les aides dont pourrait avoir besoin les personnes toxicomanes de notre région. A cette période, sur le département, il existe deux associations pour la prise en charge des personnes toxicomanes : APS Contact (Accueil Prévention Soutien Contact) à Provins, son rôle est d'effectuer des permanences d'accueil dans plusieurs villes du département et le SAJED (Service d'Aide aux Jeunes en Difficultés) à Emerainville, qui propose des permanences d'accueil et un centre de post-cure « l'Hébergerie » dans les villes du département.

Mr Wickel prend contact avec les professionnels concernés par cette population et après avoir recensé les difficultés rencontrées par eux, il commence à recevoir ce public. Petit à petit des plages horaires pour accueillir les personnes qui demandent de l'aide, se mettent en place.

L'éducateur travaille en collaboration avec des assistantes sociales, des services de la CAF (Caisse d'Allocations Familiales) et Pechnicoff Nicole, conseillère conjugale et familiale est recrutée en tant que vacataire, pour quelques heures par mois. La CAF met à leur disposition un bureau d'accueil, 30 rue Rosa Bonheur à Melun ; les demandes de soins se font de plus en plus nombreuses.

Fin 1989, la Permanence Accueil Toxicomanie (PAT) se structure et un poste de secrétariat à mi-temps est crée dans le service.

En 1990, suite à la parution d'un décret ministériel, la DASS ne peut plus gérer le service en régie directe. La PAT est alors rattachée le 1^{er} février, de cette même année, au Centre Hospitalier de Melun. La PAT devient alors un service de l'hôpital et son personnel contractuel du centre hospitalier. Le projet institutionnel s'oriente alors vers une dispense de

soins à la personne. Le service quitte les locaux de la CAF et s'installe en centre ville, Place St Jean à Melun.

En 1997, pour compléter sa prise en charge, auprès des toxicomanes, la structure ouvre un centre méthadone et devient le Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes (CSST) le « Carrousel ». Ce service pourra prescrire et délivrer des produits de substitution. De nouveaux postes sont créés comme celui de médecin, mais aussi un poste d'infirmière.

En décembre 1998, le « Carrousel » change de locaux, et s'installe, dans ses locaux actuels, plus adaptés, 7 place Praslin à Melun.

En 2005, le CSST assure un accueil pour les jeunes personnes qui consomment du cannabis.

3.2.2 Stage professionnel

Présentation du CSST

En 5^{ème} année lors de mon stage hospitalier, j'ai découvert l'existence du CSST que je ne connaissais pas, pourtant proche de mon domicile.

J'ai souhaité y travailler en tant que stagiaire pour une période de 3 mois. J'ai pu découvrir le milieu des toxicomanes grâce au Docteur Lemaire et à toute l'équipe qui m'a parfaitement encadrée.

Le CSST accueille à ce jour 350 usagers de drogues par an sans compter les familles de ces derniers.

Ce centre accueil les patients du lundi au vendredi, de 9 heures à 17 heures.

Activités exercées pendant le stage

Lors de ce stage, le docteur Lemaire m'a fait participer à l'ensemble des activités du centre. J'ai eu, entre autre, l'occasion d'assister aux entretiens médecin/patient où deux principaux cas sont rencontrés :

- l'entretien des bilans semestriels avec l'équipe référente du patient pour s'assurer que le patient rempli correctement son contrat instauré lors de son arrivée au centre,

- l'entretien lors d'une demande spontanée de la part du patient.

J'ai également participé avec les infirmières aux différentes activités réalisées par celles-ci :

- Délivrance de la méthadone et adaptation des posologies (cf. Chapitre 4). La prise de la méthadone est réalisée en présence de l'infirmière pour éviter un mauvais usage de ce médicament.
- Contrôle urinaire afin de connaître la consommation ou non de produits illicites et permettant une adaptation des posologies du TSO. Ils ont un rôle éducatif et non répressif.
- Conseils en alimentation, car la plupart des personnes addictives souffrent de troubles alimentaires graves (anorexie, boulimie, mal nutrition).
 - Gestion des interactions médicamenteuses
 - Orientation sur l'équipe pluridisciplinaire

J'ai pu constater que le rôle des infirmières est primordial pour le bon déroulement du traitement. Elles incitent les patients à parler de leurs problèmes, les écoutent et de cette façon savent anticiper les éventuels problèmes à venir.

De plus, j'ai observé les procédures de commande (par fax) et de livraison de la méthadone au CSST. En effet, la méthadone est stockée dans un coffre fort à double serrure puis livrée selon un processus défini à l'avance afin d'assurer une sécurité maximum.

De même, tous les jeudi matin, alors que le centre est fermé aux patients, j'ai assisté aux réunions d'équipe de synthèse clinique qui traitent des cas difficiles décelés lors de la semaine écoulée. Lors de cette réunion, de nouvelles directives sont définies au cas par cas pour palier aux problèmes particuliers (ex : fréquence des entretiens, suivi Médico-Psychologique plus ou moins soutenu...). Il s'agit d'une réflexion d'équipe pluridisciplinaire pour adapter chaque projet de soins individualisé.

Une politique de prévention, d'assistance et d'interventions éventuelles est mise en place, ainsi le CSST peut répondre à différentes demandes d'organismes comme les entreprises, les lycées, la PJJ...

A titre d'exemple, j'ai assisté le docteur Lemaire à une intervention dans un micro lycée proche de Melun ou il a été question de mettre en évidence les signes précurseurs de la toxicomanie afin d'alerter les professeurs et de leur indiquer la bonne attitude face à ce type de problème. De plus, le docteur était présent pour répondre à l'ensemble de leurs questions.

Par ailleurs, le service a organisé des formations. J'ai pu assister à une conférence sur l'addictologie aux jeux d'argent qui rejoint la dépendance aux opiacés dans le sens ou les personnes concernées rencontrent les mêmes problèmes.

Par contre, je regrette de n'avoir pu participer aux entretiens psychologiques des patients pour des raisons évidentes de confidentialité.

Le CSST présent à la prison de Melun

A tour de rôle, les infirmières se rendent quotidiennement à la prison de Melun pour y délivrer des TSO, encadrer et organiser la sortie de patients prisonniers. C'est également le cas pour les travailleurs sociaux qui organisent avec eux leur projet de sortie.

Dans le cadre de mon stage à l'hôpital, j'ai assisté à la délivrance de différents traitements délivré aux prisonniers.

Les relais ville du CSST

A la fin de l'encadrement assuré par le CSST, c'est-à-dire lorsque le patient est capable de gérer seul son traitement, le médecin organise le relais ville. Ce relais consiste à désigner avec le patient, le médecin traitant ainsi que la pharmacie qui délivrera la méthadone. J'ai pu constater que ces relais étaient difficiles à mettre en place pour différentes raisons :

- le patient ne souhaite pas facilement quitter le cadre du CSST dans lequel il se sent en confiance.
- les médecins généralistes et les pharmaciens, pour des raisons de sécurité, ne sont pas toujours d'accord pour recevoir ce type de population.

Il est, pourtant, indispensable d'assurer ces relais afin de pouvoir libérer des places au sein du CSST pour accueillir de nouveaux patients.

Mon expérience dans la pharmacie

Exerçant actuellement en officine à Fontainebleau, j'ai pu remarquer que j'étais facilement à l'aise avec ce type de population qui reste malgré tout stigmatisée. J'ai acquis cette facilité de communication au CSST pendant mon stage où je me suis imprégnée de la relation qu'entretenaient le personnel soignant et les patients.

Si un problème se présente, comme par exemple, un patient demandant l'avance d'une boîte de Subutex, les ordonnances non-conforme ou encore la non régularité du traitement, je prends l'initiative de rentrer en contact avec le médecin du patient, afin de gérer au mieux la situation.

Ainsi, par l'écoute que je leur accorde, la délivrance du traitement et la prise en charge du patient se fait d'une façon optimale.

3.2.3 Présentation de l'équipe

Le CSST « Carrousel » fonctionne actuellement avec une équipe pluridisciplinaire, elle est composée de :

- 3 travailleurs sociaux (2 éducateurs et 1 assistante sociale) à plein temps :
 - Ü BERTHY Hélène, éducatrice spécialisée.
 - ü PESORMEAUX Emily, éducatrice spécialisée.
 - ü COLLIN Gaëlle, assistante sociale
- 2 psychologues, l'une à plein temps et l'autre à temps partiel pour les consultations jeunes consommateurs :
 - ü MOISDON Cantal, psychologue.
 - ü ROSIAK Nadia, psychologue.
- 2 infirmières à mi-temps, qui interviennent également sur le centre de détention et la maison d'Arrêt de Melun :
 - Ü DI STASIO Victoria, infirmière.
 - ü COLLET Sylvie, infirmière.

- 1 médecin à plein temps depuis janvier 2005, responsable du service et en poste depuis 2003 :
 - ü LEMAIRE Muriel, médecin responsable du service.
- 1 secrétaire à plein temps, il gère l'accueil des patients, l'accueil téléphonique et le service administratif du « Caroussel » :
 - ü BOUREUX Virginie, accueil et secrétariat.

3.2.4 Les prises en charges

3.2.4.1 Prise en charge socio-éducative

Elle est effectuée par les 3 travailleurs sociaux de l'équipe qui assurent le premier accueil et les orientations vers les autres membres de l'équipe si besoin. Ces professionnels deviennent alors des « référents » du patient. Cette notion de référence est indépendante de l'existence ou non d'autres suivis dans l'unité et peut concerner de multiples situations.

Dans le protocole méthadone (Cf. annexe 2), le travailleur social évalue la demande et les besoins du patient. Il effectue un bilan de sa situation sociale, familiale, professionnelle. Il explique ensuite le cadre et les objectifs du traitement et oriente sur l'équipe médicale et psychologique pour leurs évaluations propres. Le référent est alors garant du projet du patient, s'assure que les objectifs sont bien atteints et coordonne le suivi global avec les autres intervenants. Des bilans sont organisés après un mois de mise sous TSO, puis tous les 3 mois pour faire le point avec le malade sur la prise en charge et ses objectifs (Cf. annexe 3 et 4).

D'autres rencontres plus rapprochées peuvent être organisées si besoin. Ces entretiens éducatifs permettent de repérer la fonction du produit consommé dans l'histoire du patient, le rôle de l'environnement familial, social et professionnel du sujet et dans certains cas la problématique relationnelle. Progressivement, l'éducateur situe les possibilités du patient dans

ces différentes situations et l'accompagne, avec souvent un soutien de toute l'équipe pluridisciplinaire du CSAPA et éventuellement des partenaires externes.

Les patients avec des soins pénalement ordonnés (injonction thérapeutique, orientations sanitaires) représentent également une activité importante du service.

Dans le sevrage et les post-cures, le référent rend visite quotidiennement à son malade pour renforcer son adhésion aux soins et échanger avec les équipes soignantes.

De même, en milieu carcéral le référent rend régulièrement visite à son patient dans la perspective d'un projet de soins et/ou d'insertion en collaboration avec les équipes de l'UCSA et ou bien parfois avec le personnel du SPIP (Service Pénitentiaire d'Insertion et de Probation).

L'assistante sociale accompagne les patients dans différents domaines :

- Ø L'accès aux soins : dossier de CMU et CMU complémentaire, plus rarement ouverture de droits au régime général.
- Ø L'accès aux droits communs.
- Ø L'accès au logement : demande de « HLM », de « FSL » (Fonds Solidarité Logement) ou « Locapass ». Cependant, ces dispositifs ne sont valables que si une proposition de logement existe, ce qui est évidemment le plus difficile à obtenir compte tenu de la pénurie de logements sociaux.
- Ø Les aides financières et alimentaires : elles sont demandées auprès de différents organismes publics ou privés : UAS et CCAS de secteur, associations caritatives (Secours populaire, Croix Rouge...), épiceries sociales.
- Ø Aide à la gestion budgétaire : échelonnement de dettes, négociation avec les créanciers, dossiers de surendettement.
- Ø Aide à la rédaction de documents divers : APL, Allocation logement, aide juridictionnelle, allocation solidarité spécifique, CV, lettres de motivation...
- Ø Information sur l'autorité parentale et la récupération des droits.

3.2.4.2 Prise en charge médico-infirmière

Rôle infirmier

L'infirmière participe à l'évaluation dans le protocole de substitution par méthadone en effectuant le bilan des grandes fonctions vitales (selon les 14 besoins fondamentaux de Virginia ANDERSON) avec prise du poids, des constantes, du premier bilan urinaire de toxicologie pour authentifier la dépendance aux opiacés, et la réalisation d'un ECG systématique avant la mise sous traitement. Elle évalue la faisabilité de la délivrance du traitement, participe à la signature du contrat avec le patient, aux réunions cliniques de synthèse et aux bilans.

Elle distribue le traitement de substitution par méthadone en adaptant les posologies sous contrôle du médecin, avec l'aide de la grille de HANDELSMAN où le patient et le professionnel évaluent le degré de l'état de manque (Cf. annexe 5 et 6) et du protocole de service établie dans ce but.

Elle réalise régulièrement les bilans urinaires de toxicologie (pour les patients sous méthadone, Subutex et suivis dans le cadre du protocole cannabis) qui sont, soit réalisés sur place grâce à des réactifs rapides (« savonnettes »), soit envoyés au laboratoire du Centre Hospitalier de Melun (Madame le Docteur CLAISE référent au laboratoire).

Elle peut être amenée à rappeler les principes de réduction des risques de transmission des infections virales (HIV, HBV, HCV) avec distribution de préservatifs ou de matériel d'injection stérile. Elles peuvent être amenées à réaliser des prises de sang pour le dépistage de ces comorbidités virales.

Elle accompagne au quotidien les patients par une écoute et une relation d'aide individualisée avec la possibilité à chaque instant d'orienter ceux-ci en interne vers le médecin, l'éducateur, ou la psychologue, en fonction des problématiques repérées.

Elle fait le lien avec tous les autres soignants participant aux soins du patient : CSST pour des relais de prise en charge, médecins généralistes libéraux, infirmières des différents services hospitaliers (de médecine, des urgences ou de psychiatrie), pharmaciens.

Elle gère en collaboration avec la pharmacie de l'hôpital le stock et les commandes de méthadone et autres matériels médicaux.

Depuis 2004, devant les problèmes de poids fréquents chez nos patients (anorexie, amaigrissement ou surpoids, dénutrition), les infirmières ont mis en place des entretiens infirmiers pour faire le point sur les modes alimentaires et donner quelques conseils élémentaires. Un semainier alimentaire est réalisé par le patient avant le rendez-vous et celuici est le support de l'entretien au cours duquel des conseils diététiques sont donnés de même que des brochures d'information sur ce thème. Un suivi peut s'instaurer.

Dans la même optique, les infirmières participent aux consultations antitabac réalisées par le médecin en préparant celles-ci avec le patient en demande de sevrage tabagique : semainier des consommations, test de FAGERSTROM, questionnaire de BECK, etc ...

Elles ont enfin un rôle de formation des élèves infirmières, en relation avec l'IFSI.

Le rôle du médecin

Il doit assurer les fonctions de responsable d'unité fonctionnelle hospitalière dans le cadre d'un rattachement au pôle médecine du Centre Hospitalier Marc Jacquet. Cela implique un travail de collaboration avec la direction du centre hospitalier (projet de service, passage en CROSMS, mise en place de nouvelles activités, recrutement de personnel...) et avec l'ensemble des autres médecins de l'hôpital pouvant intervenir dans le suivi du patient (médecins urgentistes, hépatologue, psychiatre, addictologue de liaison, spécialistes divers).

En interne, le médecin coordonne l'équipe et pilote les différents projets du service, tout en respectant les spécificités et souhaits de chacun. Il effectue une fois par an des entretiens de bilan et notation du personnel qui est sous sa responsabilité. Il coordonne la rédaction du rapport d'activité ou d'autres documents importants pour le service.

Enfin, le médecin est constamment en lien avec les différents partenaires pour des conseils ou des échanges à propos de prises en charge multiples (pharmaciens, médecins hospitaliers, libéraux, psychiatres...)

Dans la prise en charge des patients, l'intervention du médecin est fréquente mais n'est toutefois pas systématique :

Dans les protocoles méthadone et subutex, le médecin effectue un recueil très précis des produits consommés par le patient pendant son parcours, des circonstances d'initialisation des usages et des retentissements sur l'état de santé global. Il vérifie l'existence d'une dépendance aux opiacés conditionnant l'indication des traitements de substitution et vérifie l'absence de contre-indication. Il adapte les posologies de méthadone et subutex.

Dans toutes les prises en charge un recueil des antécédents médico-chirurgicaux et psychiatriques ainsi qu'un examen clinique complet sont souvent réalisés, afin de faire le point sur la santé de cette population de patients restée sans soins pendant longtemps.

Le médecin prescrit des bilans biologiques de dépistage des hépatites virales et du VIH, et d'autres examens ciblés en fonction de chaque cas. Il assure leur lecture, ainsi que celle des ECG.

Le médecin procède également à l'évaluation psychiatrique des patients, à la recherche des troubles thymiques et de comorbidités psychiatriques. Il met en place des traitements psychotropes adaptés et travaille en lien avec la psychiatrie si possible.

Le médecin propose enfin systématiquement le dépistage de l'hépatite C et travaille en partenariat étroit avec le Docteur TSAKIRIS, gastroentérologue de l'hôpital de Melun pour augmenter le pourcentage de patients traités.

3.2.4.3 Prise en charge psychologique

Prise en charge individuelle

Elle peut prendre la forme d'entretiens individuels ponctuels, à la demande du patient, pour permettre de dédramatiser la situation, de le rassurer et de le soutenir dans des moments de vies difficiles. Ainsi, les patients peuvent percevoir que leur parole et la traduction en mots de leur vécu affectif, émotionnel, familial ou encore professionnel contribuent à les apaiser et à leur permettre d'appréhender la situation plus sereinement, et les aident à lui apporter des solutions adaptées ou parfois à accepter le soutien d'autres professionnels du Carrousel ou extérieurs au CSST.

Ces entretiens sont particulièrement importants car ils introduisent la parole, la mise en mots, la réflexion, en lien avec le vécu émotionnel afin d'apprendre peu à peu à différer le passage à l'acte ou la prise de substances psycho-actives. En dehors de la crise, ils peuvent déboucher sur un suivi plus régulier.

Il peut s'agir d'un suivi psychologique plus régulier, au rythme du patient, avec une recherche de compréhension des liens entre les différents événements de sa vie. Ce sera un travail long et difficile qui sera dans un premier temps centré sur la toxicomanie : comment s'est-elle installée dans la vie du patient, à quoi sert-elle ou a-t-elle servi ?

Le protocole méthadone prévoit une évaluation psychologique obligatoire qui permet une première rencontre avec la psychologue. Celle-ci introduit la relation et démystifie les représentations de certains patients à propos des psychologues. Elle resitue l'intervention du professionnel dans la prise en charge, et permet en équipe d'attirer l'attention sur des points précis de celle-ci, et d'évoquer les difficultés susceptibles d'apparaître dans l'accompagnement de cette personne.

Dans le protocole « cannabis », le rôle de la psychologue sera le même mais il s'agit en général d'un public de jeunes, souvent d'ailleurs mineur : il faudra alors essayer de comprendre la dynamique psychique et son rôle dans la consommation de cannabis. Une prise en charge familiale est bien souvent associée dans ces cas là.

Prise en charge des parents et des familles

Ces consultations familiales répondent à des demandes diverses :

- Ø Une demande d'information et de conseils sur le comportement à tenir face à leurs enfants consommateurs de produits illicites ;
- Ø Une demande de soutien lors d'une période de crise (reprise de consommation ou rechute cristallisant les tensions familiales);
- Ø Une demande d'accompagnement avec une participation active dans la prise en charge de leur enfant.

Les entretiens sont menés par tous les membres de l'équipe (éducateurs, psychologue, assistante sociale, médecin), en général par binôme. Une formation de thérapie systémique de Madame MOISDON, psychologue, permet une assise théorique intéressante.

Dans le cadre d'une dépendance aux opiacés avec traitement de substitution, les entretiens familiaux de soutien et d'accompagnement font parfois partie de la prise en charge. Même s'ils facilitent la reprise d'une vie familiale, affective et professionnelle plus équilibrée, un apaisement des difficultés relationnelles et des tensions, celles-ci sont bien souvent encore difficiles. Les entretiens permettent également d'établir une relation de confiance avec les parents pour que la prise en charge soit investie et acceptée par tous les membres de la famille. L'objectif étant que le milieu familial soit soutenant dans le long travail autour de la dépendance.

L'objectif de ces entretiens sera de :

- Ø Remettre les inquiétudes parentales à leur juste place en rassurant, en dédramatisant et en re-dynamisant dans leur rôle de parents ;
- Ø Mettre en évidence les angoisses, les incertitudes, les envies de leur enfant;
- Ø Les aider à comprendre la dynamique familiale, le rôle du produit qui focalise les conflits et les tensions familiales, et à dépasser cette situation de crise.

3.2.4.4 Prise en charge alternative (art thérapie)

L'atelier d'art thérapie « Peinture et Matériaux » a été créé et est animé par Madame BERTHY Hélène, titulaire du DU d'art thérapie. Il permet une approche originale des patients présentant des difficultés de verbalisation lors d'entretiens classiques, et représente un mode de communication vers soi et les autres.

Les bases théoriques de cet atelier sont les suivantes ;

Il s'agit de mettre en place un cadre où une certaine peinture est possible. Il se donne comme objectif la recherche du « Vrai », et abandonne toute référence au « Beau », ainsi qu'à la reproduction réaliste des choses de l'espace. La peinture est avant tout un acte moteur ; elle est en même temps une activité symbolique et mentale. Pendant la création picturale, un travail d'élaboration se met en place qui met en relation avec nos vécus anciens.

Progressivement, nous nous rapprochons de cette souffrance et de cette partie de nous même qui nous inquiète, et nous pouvons y mettre des mots, apaiser cette angoisse ou cette colère qui parfois empêche de vivre et commencer à y mettre un sens. C'est ce travail d'élaboration à l'œuvre pendant l'acte de création qui est thérapeutique. Il importe de préciser que cette réflexion avec nous même fonctionne avec et pendant la création et l'un ne peut exister sans l'autre.

Les indications de ce type d'activité sont discutées en équipe, mais c'est Madame BERTHY qui décide d'inclure ou pas des patients ; et les séances se poursuivent tant que le thérapeute et le malade le désirent.

Cet atelier a ouvert en août 2003 avec du matériel de récupération et fonctionnement maintenant régulièrement sur deux demi-journée par semaine : le lundi après-midi et le vendredi matin.

Depuis 2003, il y a eu en moyenne 3 patients par séance et les locaux actuels ne permettent pas d'en accueillir plus malgré la demande, car le service ne dispose pas de salle spécifique (l'atelier se déroule dans un bureau de consultation).

Les nouveaux projets exposés dans le paragraphe suivant donneraient la possibilité d'accueillir un plus grand nombre de patients dans des locaux plus fonctionnels.

3.2.5 Circuit de la méthadone – Gestion des stocks

La délivrance de la Méthadone est encadrée par le décret no 99-927 du 4 novembre 1999. Ce décret explique que si le CSST est géré par un établissement public de santé, alors la délivrance de médicaments doit être effectuée par un pharmacien d'une pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé.

De même, si le CSST est de statut associatif ou géré directement par les services de l'Etat dans le département, alors la délivrance de médicament est effectuée par un pharmacien inscrit au tableau de la section D ou de la section E de l'ordre national des pharmaciens ayant passé une convention avec l'établissement. A défaut de pharmacien, le préfet du département autorise, après avis du pharmacien inspecteur régional, un médecin du CSST à assurer la gestion du stock des médicaments et à les délivrer directement.

Ce décret oblige le pharmacien ou le médecin à détenir ces médicaments dans une armoire fermée à clef, située dans un lieu garantissant leur parfaite conservation.

De plus, ce décret précise qu'un état trimestriel des entrées et sorties de ces médicaments doit être adressé à l'inspection régionale de la pharmacie.

Le Carrousel de Melun a établi une dotation pour chaque forme galénique de méthadone (Cf. annexe 8 et 9). Cette dotation constitue leur stock de méthadone pour une semaine. Ce stock est renouvelé une fois par semaine selon les flacons et les gélules utilisés pour les patients. Le CSST de Melun envoie une télécopie, à la pharmacie à usage intérieur (PUI) du Centre Hospitalier Marc Jacquet, pour réapprovisionner leur stock de médicaments. (Cf. annexe 1).

La PUI de l'hôpital Marc Jacquet prépare leur commande sous la surveillance d'un pharmacien. Celle-ci est ensuite livrée au CSST via les transports du Centre Hospitalier accompagné d'un préparateur en pharmacie.

3.2.6 Vie institutionnelle

3.2.6.1 Réunion d'équipe

L'équipe du CSST se réunie hebdomadairement, durant 2h 30 lors d'une réunion de synthèse clinique et de point institutionnel.

Les situations cliniques problématiques des patients y sont abordées et une réflexion de toute l'équipe pluridisciplinaire permet d'évoquer des pistes, des solutions et d'adapter le projet de soins de chacun.

Dans un autre temps, la réunion aborde les différents projets ou problème de la vie du service.

3.2.6.2 Lien avec les partenaires

De nombreux partenaires interviennent dans la prise en charge des patients du Carrousel. Depuis 3 ans, le service a essayé de tisser un réseau d'interlocuteurs des champs social et sanitaire, afin de diversifier l'offre des services pour les usagers et d'en améliorer la qualité. On distingue les partenaires internes au Centre Hospitalier Marc Jacquet et les intervenants extérieurs.

Parmi les intervenants internes, on retrouve :

- Ø Le service de médecine polyvalente, via le Docteur Laurent Joseph (Addictologue de l'ELSA), pour des hospitalisations pour sevrage de différents produits et médicaments (alcool, toxiques divers, BZD, arrêt de substitution aux opiacés...), ainsi que pour des prises en charge de pathologies somatiques fréquentes dans cette population de patients.
- Ø Les services de spécialité sont également mis à contribution en particulier la consultation d'hépato-gastro-entérologie (Docteur Tsakiris), afin d'améliorer le dépistage et l'accès au traitement des hépatopathies, essentiellement l'hépatite C et les VIH.
- Ø Les urgences sont également un partenaire à part entière pour l'accueil des patients présentant des problèmes somatiques et psychiatriques

- Ø Le laboratoire de l'hôpital où un travail approfondi sur les bilans urinaires de toxicologie a été effectué avec l'aide des Docteurs Scialom et Claise, tous deux biologistes. Ceci a permis une amélioration des résultats, devenus plus fiables.
- Ø Les services de psychiatrie sont largement sollicités par l'équipe du CSST tant au niveau des consultations en CMP, qu'en intra hospitalier.
- Ø L'UCSA du centre de détention de Melun représente un partenaire fréquent, dans le cadre d'un travail de préparation à la sortie.
- Ø Les services des autres hôpitaux publics du département (Nemours, Fontainebleau par exemple) sont aussi en lien avec le Carrousel.

Les partenariats externes sont des établissements souvent associatifs, ou publics :

- Ø Le CCAA de Melun qui assure le suivi conjoint avec le CSST des patients présentant des co-dépendances alcool toxique divers,
- Ø Le réseau ville-Hôpital VIH 77 Sud et sa consultation précarité organisée avec des médecins de ville bénévoles,
- Ø Les services de post-cure ayant des orientations spécifiques (alcool, toxicomanie ou psychiatrie) restent toujours des établissements très sollicités par le CSST, qui rencontre de plus en plus de difficultés pour y adresser des patients en raison de la fermeture de beaucoup d'entre eux,
- Ø Les centres d'hébergement accueillent régulièrement les patients du service : Le Rocheton, les Foyers de jeunes travailleurs, Le Sentier (accueil d'urgence) et les CHRS, Les copains de l'Almont, La Rose des Vents etc....Une convention lie Le Carrousel au CHRS de Melun puisque celui-ci met à disposition de façon prioritaire pour ses patients un appartement de coordination thérapeutique,
- Ø Les services judiciaires sont également très régulièrement en lien avec les travailleurs sociaux du service dans le cadre des obligations de soins ou de suivis après incarcération,
- Ø Les services sociaux : l'ensemble des UAS et CCAS du territoire Seine et Marnais sont en relation avec le CSST dans le cadre d'aides financières ponctuelles, de financement de nuitées d'hôtel, de suivi de bénéficiaires du RMI... etc..
- Ø Certains services de prévention (APAM et ADSEA) peuvent orienter et accompagner des personnes vers une démarche de soins. Les publics concernés sont essentiellement des personnes de moins de 25 ans,

Ø De nombreuses associations ou institutions diverses et variées travaillent avec le CSST: associations caritatives (Croix-Rouge, Secours Populaire, Secours Catholique), associations d'aide aux patients VIH, Missions Locales, Pain de L'espoir, associations intermédiaires (ODE, Partage 77, Initiative 77, Travail entraide...).

3.2.6.3 Bilan avec les patients

Dans le cadre des protocoles Subutex et Méthadone il existe des rencontres appelées « bilans ». Elles correspondent à un entretien entre le patient, le médecin et le travailleur social référent. Elle se fait à la fin du 1^{er} mois lors d'une instauration du TSO puis tous les 3 mois ou avant si le patient ou les professionnels en ressent le besoin (Cf. annexe 4).

Tous les patients doivent se rendent à ce rendez-vous. Ainsi, le patient et l'équipe référente font le bilan, évaluent les objectifs que le malade devait atteindre. C'est lors de ce bilan que les progrès mais aussi les difficultés sont analysées. On cherche à comprendre et à trouver des solutions plus adaptées au patient.

Ces entretiens sont importants pour les personnes dépendantes aux opiacés, ils leur permettent de faire le point, de montrer l'avancé ou non de leur démarches ; ainsi ils ressortent plus motivés de ces entretiens.

3.2.6.4 Activité formation « groupe toxicomanie »

Les « groupes toxicomanies » sont nés il y a plus de 15 ans à l'initiative de Jean-Marc Wickel, éducateur, fondateur du service. Il s'agissait d'être dans l'échange autour de rencontres d'intervenants issus d'univers très différents (éducation, justice, hôpital, psychiatrie...) mais tous intéressés et travaillant autour des conduites addictives.

L'objectif est de proposer des séances de formation collective, gratuites, d'une demi-journée à une journée, sur des thématiques variées, ayant toujours un lien avec les conduites addictives et les pratiques professionnelles du Carrousel. Un expert de chaque thème est invité, pour avoir une formation de qualité et reconnue.

Ce « groupe toxicomanie » a aussi pour but de faire connaître le Carrousel afin de renforcer nos liens pour les prises en charge des patients. Cela permet aussi d'augmenter le niveau de connaissances théoriques en addictologie des participants.

Ce groupe se réuni en moyenne deux fois par an.

3.2.6.5 Intervention et prévention

Dans un souci de faire connaître ses pratiques et son savoir-faire et parfois pour répondre à des demandes très précises, l'équipe du Carrousel s'engage volontiers dans des actions de formation.

Ainsi ses interventions ont été organisées sous la forme suivante :

- Ø Journée de sensibilisation information auprès des Juges d'Application des Peines et conseillers d'insertion et de probation du Tribunal de Grande Instance de Melun à propos des produits utilisés (cannabis, alcool, héroïne, cocaïne etc...) avec la collaboration du CCAA de Melun,
- Ø Demi-journée en entreprise (Direction Départementale de l'Equipement de Seine et Marne) sur les mêmes thèmes,
- Ø Participation aux « Forum Santé » : rencontres entre les différents intervenants sociaux en charge du RMI et les personnels du Carrousel pour informer du dispositif de soins en matière d'addictologie et de santé générale,
- Ø Actions intra hospitalières de formation des infirmières et aides soignantes des différents services du Centre Hospitalier de Melun sur les conduites addictives et leur prise en charge,
- \[
 \Omega L'année 2004 aura vu la reprise de réunions biannuelles entre les différents
 \[
 \text{CSST} de Seine et Marne. Ainsi, Hévéa (CSST de l'hôpital de Meaux),}
 \]
 APS Contact (CSST de Provins et de Montereau) et le Carrousel, s'est de
 nouveau réuni. L'ensemble des professionnels espèrent que ces rencontres
 seront un lieu d'échanges et de dialogue riche pour tous,
 \]

Ø Il faut enfin noter la collaboration du Carrousel avec l'Institut catholique de Lille qui était à l'origine d'une étude sur le dépistage salivaire de l'hépatite C.

L'activité de prévention, indispensable dans ce champ d'intervention est malheureusement peu développée en raison de l'absence de financements.

Chapitre 4:

Le chlorhydrate de méthadone

4.1 Historique de la méthadone

4.1.1 La découverte de la méthadone

La préhistoire de la méthadone débuta avec son ancêtre chimique : la **péthidine**. Créée en 1937 par deux scientifiques allemands : Max Eisleb et Gustave Schaumann, la péthidine permit de soulager rapidement les douleurs liées à l'accouchement chez des milliers de femmes. Ses deux créateurs travaillaient pour le conglomérat chimique allemand I.G. Farbenidustrie dont les laboratoires mirent également au point le procédé pour fabriquer de l'héroïne à partir de l'opium. La péthidine fut baptisée du numéro de série Höchst 8909. Plus tard, elle fut appelée *Dolantin*.

Pratiquement depuis que l'addiction est connue, le Saint Graal des chimistes a toujours été la recherche d'une drogue analgésique non addictive. Ils crurent ainsi avoir réussi avec la péthidine mais, comme avec l'héroïne puis, la buprénorphine (Temgesic®, Subutex®), douleur et plaisir ne se laissent pas dissocier si facilement et la recherche continue toujours.

Des collègues de Eisleb et Schauann, les docteurs Max Bockmühl et Gustave Ehrart continuèrent à modifier la structure moléculaire du principe actif du Dolantin, espérant créer un analgésique suffisamment différent de la morphine afin d'offrir une alternative aux opiacés dont la prescription avait très mauvaise réputation.

En 1938, parmi leurs 300 créations, une constellation d'atomes de carbone, d'hydrogène, de nitrogène, d'oxygène et de chlorite devint ce que nous connaissons sous le nom de **méthadone.**

L'œuvre de Max et de Gustave fut enregistrée sous le label Höchst 10820 et plus tard fut baptisée Polamidon. Les chercheurs de Höchst firent suffisamment de recherches pour démontrer les qualités analgésiques de la méthadone. Pour ne pas se faire déposséder, le 25 septembre 1941, Max Bockmühl et Gustave Ehrart remplirent un formulaire afin de breveter leur découverte puis, ils remirent leur produit aux militaires sous le nom de code Amidon pour une série de tests plus vastes.

Peut-être les militaires utilisèrent-ils des doses trop fortes entraînant trop d'effets secondaires et cela dissuada de continuer l'utilisation de la méthadone comme anti-douleur ? Peut-être les

conditions de la guerre et le contexte d'après-guerre empêchèrent-il toute recherche supplémentaire? En tout cas, quelle qu'en soit la raison, aucune tentative d'importance ne fut faite pour lancer une production commerciale de « höchst 10820 » durant la guerre et les recherches pour trouver de nouveaux médicaments analgésiques continuèrent.

Les accords signés à la fin de la guerre obligèrent l'Allemagne à remettre tous ses brevets et marques déposées aux alliés. Le pays fut partagé par les vainqueurs ; la société Höchst se trouvait dans le secteur sous contrôle américain. Les autorités US dépêchèrent une équipe de quatre personnes Kliederer, Rice, Conquest et Williams, afin d'évaluer les travaux des chercheurs de Höchst durant la guerre. En 1945, leur rapport fut publié par l'US Departement of Commerce.

Ce fut la première publication documentant les effets de la méthadone. Cette drogue, bien que chimiquement différente, avait des effets analgésiques proches de la morphine. Comme les américains furent les premiers à publier ces informations, quelques uns crurent que les allemands ne connaissaient pas les effets de la drogue. En réalité, les américains avaient simplement rapporté ce que les allemands leur avaient appris.

Tout le stock des créations chimiques de höchst fut saisi par les américains et les formules des inventions furent distribuées librement dans le monde entier et la méthadone ainsi que d'autres produits débutèrent ainsi une carrière commerciale dans l'industrie pharmaceutique. Les bénéficiaires reconnaissants purent choisir le nom commercial de marque déposée qu'ils voulaient.

En 1947, une équipe américaine, qui expérimenta largement la méthadone, sous la direction de Isbell, publia un résumé de ses travaux, mais firent comme les militaires allemands et employèrent des doses trop élevées de méthadone. A certains volontaires on injecta jusqu'à 200 mg quatre fois par jour. A de telles doses Isbell observa « un rapide développement d'une tolérance ainsi qu'une euphorie ». Mais la méthadone n'était pas sans intérêt, ni attrait : « des personnes dépendantes de la morphine répondent positivement à la méthadone ».

Ces expériences amenèrent les chercheurs US à mettre sévèrement en garde contre le potentiel addictif de la méthadone : « nous pensons que si la fabrication et l'utilisation de la méthadone (déjà appelée ainsi) ne sont pas strictement contrôlées, la dépendance à ce produit deviendra un grave problème de santé publique ».

Alors que les scientifiques US récoltèrent la renommée, les créateurs allemands de la méthadone ne présentèrent leur travail original qu'en juillet 1948 et il ne fut pas publié avant 1949.

Les premières publications d'après-guerre voulurent démontrer que, par rapport aux autres analgésiques centraux, les avantages de la méthadone étaient minimes en regard de à tous ses inconvénients tels que nausées, dépression respiratoire et devant le danger d'une forte dépendance.

Seule l'armée faisait une très faible utilisation de la méthadone en tant qu'anti-douleur quand en 1965, les médecins US Marie Nyswander et Vincent Dole, en relisant la littérature spécialisée, eurent l'idée d'employer le produit pour un nouvel usage. Ce couple, à présent célèbre, cherchait un médicament pour traiter les personnes dépendantes de l'héroïne. Ils espéraient trouver une drogue de type opiacé qui puisse être utilisée par une voie orale et qui n'entraînerait pas une augmentation des doses pour maintenir l'effet recherché.

Chronologie

1937 : Création de la péthidine ; premier précurseur de la méthadone par les scientifiques allemands Eisleb et Schaumann.

1938 : Max Bockmühl et Gustav Ehrart synthétisent la méthadone à partir de la péthidine.

1941: Bockmühl et Ehrart font breveter leur nouvelle création.

1945 : A la fin de la deuxième guerre mondiale, les USA font main basse sur l'usine qui fabriquait la méthadone.

1945 : Les Etats-Unis publient un premier rapport basé sur le travail de recherche des allemands.

1947 : Après leurs expériences, Isbell et ses collègues mettent en garde contre les risques de dépendance.

1949: Les recherches originales de Max Bockmühl et de Gustav Ehrarhart sont finalement publiées.

1964 : Les médecins US Nyswander et Dole expérimentent la méthadone pour traiter la dépendance à l'héroïne.

1964 et plus tard : Depuis la clinique new-yorkaise de Vincent et Marie, la méthadone devient le traitement de l'héroïnomanie le plus populaire du monde.

sSSS2 Historique pharmaceutique de la méthadone en France

La mise en place des centres méthadones débuta en 1971, par une publication « princeps » de Waqlter R. Cuskey dans le bulletin des stupéfiants. Celle-ci suivait de nombreuses autres publications américaines relatant les programmes méthadone mis en place au cours des années soixante aux Etats-Unis.

En 1972, dans un contexte globalement hostile à la pratique des traitements de substitution, deux services hospitaliers ont mis en place un centre expérimental de traitement des usagers d'opiacés utilisant la méthadone. Il s'agissait de Fernand Widal (Espace Murger) et Sainte-Anne (dispensaire Moreau de Tours).

En octobre 1971, Monsieur Henri Margeolet, chef du service central de la Pharmacie et du Médicament du Ministère chargé de la Santé Publique, demandait officiellement à la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris (PCH) d'importer cinq kilogrammes de chlorhydrate de méthadone et de réaliser une mise au point galénique de comprimés solubles de 10 mg, pour permettre une mise à disposition rapide de ce principe actif aux différents centres de dispensation en projet.

Le chlorhydrate de méthadone était importé des Pays Bas. En 1991, un kilogramme de matière première coûtait 1 500 € HT et ce prix a été augmenté à 2 300 € HT en 1992. Devant cette hausse des prix et pour des raisons de sécurité, la société Francopia (importateur exclusif des matières premières stupéfiantes en France) a jugé opportun de disposer d'un deuxième fournisseur. Le producteur de substance active est désormais la société Macfarlan Smith Limited (Ecosse). A ce jour, il n'existe pas de producteur de chlorhydrate de méthadone matière première en France.

Dès 1972, un interne en pharmacie de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux, Michel Callanquin, se voit confier la mission de concevoir une forme galénique adaptée. Une analyse approfondie de la nature des besoins, de l'observance de l'administration par les toxicomanes et de la maîtrise des fraudes, conduit à l'abandon de la forme comprimé et à la mise au point d'une formule liquide buvable. En effet, la forme sirop permet d'aromatiser la solution et de masquer la grande amertume du chlorhydrate de méthadone. De plus, la présentation sous forme de sirop prêt à l'emploi présente l'avantage d'empêcher toute extraction du principe

actif et toute injection par voie intraveineuse et de permettre une prise rapide et facilement vérifiable par le personnel médical.

En collaboration avec le Professeur Fournier, il a été décidé de :

- Ø Présenter la méthadone sous la forme d'un sirop aromatisé titrant 20 mg de méthadone par cuillère à soupe (15 ml),
- Ø Inclure dans la formule un traceur permettant le contrôle de l'administration du produit : la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris proposa l'utilisation du D-xylose.
- Distribuer la méthadone en dose unitaire inviolable de sirop de 15 ml; chaque dose portant le numéro de lot et un numéro individuel d'identification. Pour éviter toute tentative de fraude, les praticiens avaient insisté pour que l'étiquetage soit sérigraphié sur le verre du récipient. Par la suite, la numérotation individuelle de chaque unidose a été abandonnée et l'étiquetage par sérigraphie a été remplacé par une étiquette avec un liseré de couleur :
- Ø rose pour les unidoses à 5 mg,
- Ø beige-jaune pour les unidoses à 10 mg,
- Ø gris pour les unidoses à 20 mg,
- Ø vert pour les unidoses à 40 mg et
- Ø bleu pour les unidoses à 60 mg.

Ce nouveau mode d'étiquetage apporte une aide visuelle à la différentiation des dosages, rendant plus sûre la dispensation journalière des unidoses aux patients et la sécurité de prise à domicile.

Initialement serti par une capsule inviolable en aluminium, la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris a fait évoluer la fermeture du flacon unidose vers un bouchon plastique vissable avec bague d'inviolabilité.

Les doses buvables de sirop de méthadone étaient fabriquées à l'origine par l'unité de production de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris située à Nanterre.

L'assistance Publique des Hôpitaux de Paris a obtenu en **1995** des autorisations de mise sur le marché (AMM) pour 5 récipients unidoses de sirop de méthadone à 5, 10, 20, 40 et 60 mg dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

La Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris a concédé l'exploitation de ces AMM, par le biais d'un appel d'offre, dans un premier temps aux laboratoires Mayoli-Spindler et plus récemment, à l'occasion du renouvellement du marché, aux laboratoires Bouchara-Recordati.

4.2 - Aspects chimiques, physiques et pharmacologiques de la méthadone

4.2.1 Chimie de la méthadone

4.2.1.1 La formule chimique

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

Sur le plan chimique selon les divers modes d'abord, on peut désigner la méthadone comme :

- diméthylamino-6-diphényl-4,4-heptanone-3;
- diphényl-1,1-(2-diméthylaminopropyl)-1-butanone-2;
- diphényl-4,4-diméthylamino-6-heptanone-3;
- (diméthyl-méthyl-1-oxo-4diphénylhexyl-3,3) amine.

La formule est C₂₁H₂₇NO, le poids moléculaire est de 345,91.

La molécule se décompose en :

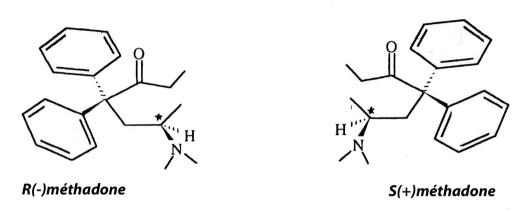
- 72,91% de carbone,
- 8,16% d'hydrogène,
- 10,25% de chlore,
- 4,05% d'azote,
- 4,63% d'oxygène.

4.2.1.2 Les isomères

Du fait de l'existence d'un carbone asymétrique, il existe deux isomères de la méthadone : la D-méthadone et la L-méthadone. L'activité pharmacologique est presque exclusivement le fait de la L-méthadone, l'autre forme étant pratiquement inactive. En France, et dans de nombreux pays européens, la forme racémique (qui contient indistinctement les deux formes

en proportion globalement équivalentes) est commercialisée à l'inverse de l'Allemagne où l'on trouve la seule L-méthadone. Il convient donc en thérapeutique de se méfier de cette disparité, source selon le cas de surdosage ou de manque chez un sujet qui passerait d'un côté ou de l'autre du Rhin en relais d'un traitement de substitution, puisque schématiquement à dose égale, la forme racémique est moitié moins efficace que la L-méthadone.

Les isomères de la méthadone :



Source : thèse de Chikhi-Chorfi Nassima. Etudes analytique, pharmacocinétique, et immunotoxicologique de la méthadone et de ses énantiomères. 1998.

4.2.1.3 Synthèse de la méthadone

Décrite en 1947 (J. Am. Chem. Soc., 1947, 69, 188 et 2454-8 et 2941-2) par E. M. Schultz, C. M. Robb et J. M. Spaque d'une part et confirmée par N. R Easton, J. M. Gardner et J. M. Stevens d'autre part, la synthèse de la méthadone peut emprunter plusieurs voies mais le rendement maximum est obtenu à partir de la condensation du nitrite diphénylacétique avec le chloro-2-diméthylamino-propane.

Le fruit de cette condensation est le mélange de deux isomères 2a et 2b. La recristallisation du mélange de nitriles permet de séparer l'isomère 2a.

Dans une seconde étape l'isomère 2a est traité par une solution de bromure d'éthylmagnésium. L'imine intermédiaire est hydrolysée lors du traitement du milieu réactionnel par une solution acide diluée. La 3-méthadone est alors extraite après alcalinisation de la solution aqueuse.

SYNTHESE DE LA METHADONE

Source : thèse de Chikhi-Chorfi Nassima. Etudes analytique, pharmacocinétique, et immunotoxicologique de la méthadone et de ses énantiomères. 1998.

Chlorydrate de méthadone

4.2.1.4 Propriétés chimiques de la méthadone

La méthadone sur le plan chimique donne un ensemble de réactions dont certaines sont utilisables pour son dosage (Berton) :

- protométrie en milieu non aqueux, par l'acide perchlorique en présence d'acétate mercurique et de violet cristallisé qui donne un virage du bleu violet au vert ;
- réactions avec divers colorants qui virent, par exemple du vert pâle au bleu avec le ranadate d'ammonium ;
- cristallisation en présence de chlorure mercurique ou de bromure mercurique ;
- précipitation après addition en solution d'acide chlorhydrique et thiocynate d'ammonium.

4.2.2 Propriétés physiques de la méthadone

Le chlorhydrate de méthadone se présente sous forme d'une poudre blanche cristalline de saveur amère. Elle est pratiquement insoluble dans le glycérol et très peu dans l'éther mais se dissout facilement dans l'alcool et le chloroforme. Sa solubilité dans l'eau est de 12 g/100 ml, dans l'alcool de 8 g/100 ml et de 2,4 g/ 100ml pour l'isopropanol.

Le pH d'une solution aqueuse à 1% est situé entre 4,5 et 5,6. Une telle solution est limpide et incolore.

Le passage à l'autoclave à 120° pendant une heure ne détruit pas la molécule en solution aqueuse, qui garde toutes ses propriétés.

Le point de fusion de la forme racémique est de 235°, tandis que celui de la L-méthadone est le suivant :

[a]
$$^{20}_{D} = -145^{\circ}$$
 ($c = 2,5$ dans l'eau)
[a] $^{20}_{D} = -169^{\circ}$ ($c = 2,1$ dans l'alcool).

En spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, le spectre obtenu est caractéristique et permet l'identification.

Quant au spectre ultraviolet, le maximum d'absorption de la méthadone se situe dans la bande des 292 nm.

4.2.3 Pharmacocinétique de la méthadone

4.2.3.1 Absorption

L'administration *per os* de méthadone conduit à une absorption rapide et quasi complète. Le maximum de concentration sérique apparaît en deux à trois heures, et 92% (+ ou -21) de la dose est absorbée.

Le premier passage hépatique donne lieu à un stockage immédiat efficace, de l'ordre de 80%, et à un relargage très progressif; Les taux biliaires sont très rapidement supérieurs aux taux sanguins. La méthadone est l'objet d'une filtration glomérulaire puis d'une réabsorption rénale.

Par voie sous-cutanée comme par voie intraveineuse la méthadone connaît la même destinée mais le pic plasmatique est évidemment plus rapide par les voies parentérales que par *per os*, ce qui explique pour certains toxicomanes la persistance d'un intérêt à l'égard de la voie intraveineuse. L'effet de « flash » est toutefois beaucoup moins flagrant et il est d'ailleurs ressenti par le sujet comme bien moins intéressant que celui de l'héroïne.

4.2.3.2 Distribution

La méthadone se fixe aux protéines plasmatiques : la l-glycoprotéine et l'albumine.

89% (+ ou - 1,4) de la méthadone circulante sont ainsi liés alors que la fraction libre est seule active. Les taux sanguins à l'équilibre varient entre 0,10 et 1,87 mg/ml. Mais il n'a pas été retrouvé de corrélation suffisante entre les taux sanguins et l'effet clinique attendu pour justifier l'emploi en pratique courante des dosages sanguins en vue de l'établissement des posologies.

Le volume de distribution de la méthadone dans l'organisme est beaucoup plus élevé que pour les autres opiacés, trois fois plus que pour la morphine. A l'état d'équilibre, c'est à dire après une administration prolongée, il est de 3,8 l/kg (+/- 0,6). Il est en corrélation directe avec le pH urinaire.

Le stockage n'est pas principalement hépatique, les poumons constituent le réservoir de stockage le plus important. La rate, les reins, les muscles et le tissu adipeux représentent également un réservoir notable de méthadone. Cette large distribution n'est pas sans conséquence sur la conduite du traitement et peut engendrer des difficultés à équilibrer un traitement en fonction de la corpulence du sujet, et surtout dans les états de dénutrition avancée que présentent certains toxicomanes, sidéens ou pas.

La méthadone est plus lipophile que la morphine. Le corollaire de cette affinité est une meilleure diffusibilité à travers la barrière hémato-encéphalique bien que celle-ci reste faible, puisque seulement 2% de la méthadone absorbée passe cette barrière hémato-encéphalique. Le système nerveux central est donc l'endroit de l'organisme qui contient le moins de méthadone après absorption, que celle-ci soit aiguë ou chronique. Dans le cerveau, les concentrations maximales sont atteintes en un peu moins de deux heures après une injection. Le placenta ne constitue pas une barrière efficace contre la méthadone. Il s'agit d'une caractéristique plutôt intéressante puisque l'héroïne passe elle aussi la barrière placentaire. La substitution par la méthadone est donc une modalité de prise en charge des femmes enceintes toxicomanes qui permet, du fait de ce passage, de ne pas exposer le fœtus à un manque *Intero*. En effet, le manque expose l'enfant à un risque de SFC (Souffrance Fœtale Chronique) et SFA (Souffrance Fœtale Aigue).

4.2.3.3 Demi-vie plasmatique

Du fait de son affinité pour les protéines plasmatiques, de stockage tissulaires multiples et variés, la demi-vie plasmatique de la méthadone est assez longue. Ceci explique l'intérêt qu'elle représente en thérapeutique puisqu'on peut considérer qu'elle agit en « distillant » en quelque sorte ses effets tout au long de la journée.

Selon qu'il s'agit d'une prise unique ou d'une prise répétée, la demi-vie varie assez notablement : passant de 12 à 18 heures dans le cas de dose unique à une moyenne de 25

heures en administration prolongée, voire pour certains auteurs de 35 heures (+ ou – 12). Les chiffres extrêmes rapportés dans la littérature médicale sont très éloignés : de 9 à 87 heures. En fait la cinétique n'est pas linéaire et il serait possible d'identifier deux demi-vies lors de l'absorption unique : une première demi-vie de 14 heures et une seconde de 54 heures.

Les variations individuelles sont notables. Elles impliquent au début du traitement de maintenir une adaptation de posologie au jour le jour, puis des ajustements en fonction de l'apparition ou de la persistance, soit de légers signes de manque soit de surdosage. La pharmacologie ne rend toutefois pas compte des enjeux présents dans le cadre de la relation médicale lors de la mise en route de tels traitements. Les ajustements de posologie doivent en fait surtout tenir compte de la dimension clinique.

Les doses qui permettent un état d'équilibre ne sont pas plus prévisibles.

4.2.34 Métabolisme

La méthadone est l'objet d'un métabolisme essentiellement hépatique. Ce métabolisme dépend du cytochrome P450, il est auto-inductible durant les premières semaines de traitement. Ceci implique le développement d'un certain degré de tolérance vis-à-vis de la prise régulière et explique probablement la constatation clinique de la fréquence nécessité d'un réajustement des doses en deux temps : après avoir atteint l'équilibre dans les premiers jours de traitement, il est habituel d'être conduit à un léger réajustement à distance passé le premier mois.

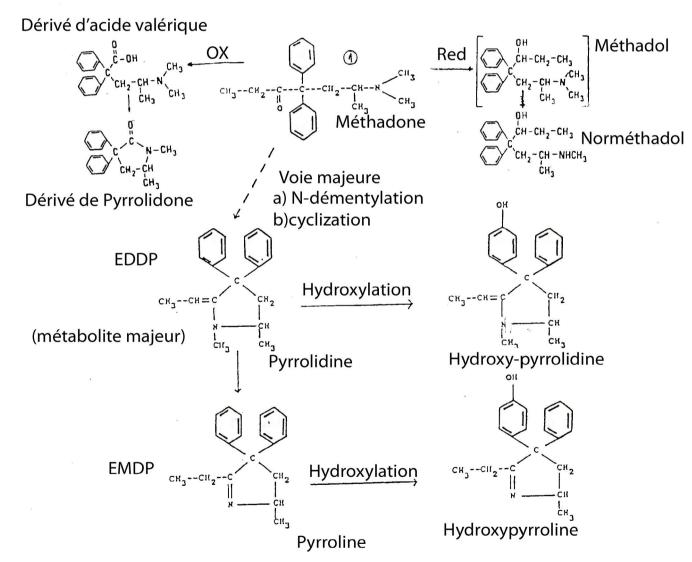
La molécule est l'objet de plusieurs possibilités de transformations de différentes importances. La voie principale qui conduit à des métabolites inactifs passe par un mécanisme enzymatique de N-déméthylation, par une réduction puis une cyclisation sans conjugaison. Les métabolites urinaires principaux de la méthadone sont donc l'éthylidène-2-diphényl-3,3 pyrrolidine et dans une moindre mesure, l'éthyl-2méthyl-5-diphényl-3,3-pyrroline.

Il existe d'autres possibilités qui conduisent parfois à des métabolites actifs :

- déméthylation, qui aboutit à la nor-méthadone,
- réduction qui a pour effet de produire du méthadol et du nor-méthadol,
- N-oxydation,
- N-méthylation.

Ces voies sont toutefois marginales et ne concernent que 2% de la méthadone.

PRINCIPALE VOIE METABOLIQUE DE LA METHADONE CHEZ L'HOMME



Source : thèse de Chikhi-Chorfi Nassima. Etudes analytique, pharmacocinétique, et immunotoxicologique de la méthadone et de ses énantiomères. 1998.

4.2.3.5 Elimination

La méthadone est éliminée dans les fèces, l'urine, la sueur et la salive.

L'excrétion urinaire est en relation avec l'importance de la dose absorbée et la méthadone est éliminée différemment selon qu'il s'agit ou non d'une prise régulière, l'élimination sous forme inchangée augmentant avec l'ancienneté de l'administration.

La clairance de la méthadone est estimée à 1,4 ml/min/kg (+ ou - 0,5). Elle varie en fait avec le pH urinaire.

Après une dose unique, 24% (+ ou -10) de la méthadone est éliminée telle quelle par voie urinaire sans altération et 13-18% le sont sous forme métabolisée.

La production de méthadone est également éliminée par la bile et les sécrétions gastriques. Cette dernière voie représente un leurre en matière médico-légale. La présence de méthadone dans l'estomac n'est pas forcément révélatrice d'absorption *per os* puisque, en cas d'injection intraveineuse, la méthadone est également retrouvée dans les sécrétions digestives.

Le lait est également une voie d'élimination de la méthadone. Les taux de méthadone dans le lait et le plasma sont alors dans un rapport de 0,83.

4.3 Toxicité de la méthadone

4.3.1 Toxicité chez l'animal

Des études ont monté que les isomères optiques dextrogyre, lévogyre et le racémique de la méthadone avaient des toxicités aiguës différentes (cf. tableau ci dessous).

Chez le rat et la souris, la forme dextrogyre (forme pharmacologiquement inactive) garde une certaine toxicité. En effet, par voie intraveineuse et intraventiculaire, les DL_{50} de l'isomère D ne diffèrent pas tellement de celles de l'isomère L.

Cependant, par voie sous-cutanée, l'isomère d serait deux fois plus toxique. Par voie intrapéritonéale les résultats varient selon les expérimentations d'une toxicité double à une toxicité six fois supérieure pour l'isomère d. Quant au racémique, sa toxicité semble être plus importante que la toxicité des deux isomères isolés. SMITTS et al (1974) suggèrent l'existence d'une interaction des deux isomères du racémique.

Ainsi, par voie intraveineuse, le racémique s'est révélé plus toxique que l'isomère lévogyre actif seul. D'après SCOTT et al (1948), cette différence démontre l'existence d'une synergie de toxicité des deux isomères. Si les formes dextrogyre et lévogyre ont des DL50 très proches, Scott remarque que les isomères lévogyre et dextrogyre ont des courbes de mortalité et des symptômes différents. En effet, le diagramme de toxicité de la forme lévogyre est plutôt plat ; ainsi, par voie intraveineuse, les décès s'étalent sur une période qui va de quelques minutes à huit heures après l'injection intraveineuse. Les souris présentent des signes classiques de narcose. Quant à l'isomère dextrogyre, la mort survient toujours rapidement ou pas du tout, offrant ainsi à la courbe une allure d'escalier. De plus, il n'y a pas de violentes convulsions avant la mort, ni de période de narcose. Avec le racémique, les souris présentent des signes classiques de narcose.

Chez la souris, par voie intraveineuse, THORP (1949) et HOPPE et al (1948) rapportent que le racémique a la même toxicité que l'isomère lévogyre. Par contre des études sur le lapin ont montré que l'isomère dextrogyre est moins toxique. Ainsi, selon THORP (1949), les propriétés de dépression respiratoire des trois formes d, I et dl sont proportionnelles à leurs propriétés analgésiques et ne sont donc pas à la base de la toxicité des trois formes. Comme

les toxicités des formes d, l sont semblables sur des cœurs isolés de lapin, il en déduit que la toxicité aiguë de la méthadone résulte d'un accident cardio-vasculaire soudain et que la DL_{50} est fonction de la résistance des animaux à une chute critique de tension artérielle.

4.3.2 Toxicité chez l'homme

4.3.2.1 Toxicité aiguë

Les deux principales étiologies d'intoxication aiguë sont « l'overdose » chez les toxicomanes et l'absorption accidentelle, notamment chez les enfants. « L'overdose » est la principale source d'intoxications aiguës chez les toxicomanes. Elle se produit à la suite de l'utilisation illicite d'une grande quantité de chlorhydrate de méthadone par voie orale ou intraveineuse (FRASER 1971).

En IV, la mort survient rapidement en général. A l'autopsie, les taux sanguins sont supérieurs à 0,50 mg pour 100 ml. L'estomac contient peu ou pas de méthadone.

A la suite d'une overdose par ingestion, les patients peuvent avoir une période de quelques heures où ils ne se manifestent aucun symptôme. Puis surviennent une dépression cérébrale et respiratoire croissante et la mort. On retrouve des quantités relativement élevées dans le liquide gastrique (SEGAL et al, 1974).

Après une perte de tolérance, « l'overdose » peut apparaître pour des doses faibles de méthadone. Ainsi, la sortie de prison apparaît comme un facteur de risque quant à l'overdose.

Il est clair que le problème rencontré lors de l'introduction de la méthadone est l'évaluation de la tolérance. En effet, le clinicien ne dispose pour cela que de l'interrogatoire du patient et de tests urinaires positifs aux opiacés.

Ces tests prouvent la prise de stupéfiants par le patient mais n'implique rien sur l'état de tolérance.

Les principaux symptômes observés lors d'une « overdose » sont les suivants (GARRIOT et al, 1973 ; ZYROFF et al, 1974) :

- un œdème pulmonaire : Il est associé à une broncho-pneumonie aiguë lors d'indigestion, que l'on ne retrouve pas à la suite d'une administration en IV.
- une dépression respiratoire,
- une hypotension artérielle et une bradycardie,
- une rhabdomyolyse (NANDJ & FILIPENDO, 1983). Il s'agit de lésions musculaires résultant d'une lyse des muscles striés.

Elle est caractérisée par :

- hyperkaliémie,
- hypocalcémie,
- hypophosphatémie,
- hyperuricémie,
- myoglobinurie.

On peut également observer des atteintes hépatiques (cirrhose), des atteintes pancréatiques (pancréatite aiguë, nodosités péri pancréatiques).

Le traitement d'urgence de l'intoxication par « overdose » est le suivant :

- incubation trachéale permettant une respiration assistée,
- chlorhydrate de Nalorphine ou naloxone, 0,8 à 1 mg en IV,
- Soluté glucosé et du bicarbonate de sodium par voie IV pour maîtriser l'hyperkaliémie,
- Soluté de mannitol et bicarbonate. Ils se sont montrés d'un grand secours dans la prévention d'atteinte rénale.

Quant aux intoxications accidentelles, elles surviennent le plus souvent chez les enfants (BLATMAN, 1974; DIMAIO et al, 1973). Ces intoxications sont plus fréquentes aux Etats-Unis. En effet, en France, la méthadone est utilisée sous contrôle des centres spécialisés.

Chaque patient reçoit quotidiennement sa dose de méthadone sous forme de sirop. Les enfants n'y ont pas accès.

Les prises chroniques d'opiacés entraînent une accoutumance qui repose sur un catabolisme plus rapide et plus efficace chez les sujets dépendants et requiert donc pour obtenir un effet de substitution des doses supérieures à cette limite sans pour autant leur faire courir de risque vital.

4.3.2.2 Toxicité chronique

Comme tous les dérivés opiacés, la méthadone peut induire une dépendance physique avec syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement.

Néanmoins, la morbidité et la mortalité des toxicomanes sont très supérieures à celles de la population générale, même indépendamment de la sur morbidité et de la surmortalité dues à des aspects infectieux comme le sida ou les hépatites.

Toutefois, il y a de bonnes raisons de penser que la mortalité des sujets pris en charge dans les protocoles de substitution est très inférieure à celle des toxicomanes non traités (GEISMAR-WIEVORKA et al, 1997).

4.4. Propriétés Pharmacologiques

•

4.4.1 Activité analgésique

Les personnes dépendantes aux opiacés ont un rapport particulier à la douleur. Il est certain que la perturbation du système des endorphines et de leur métabolisme joue un grand rôle dans l'intolérance des toxicomanes à l'égard de la douleur.

La méthadone supprime la douleur, comme la morphine. Elle est active sur les douleurs spontanées et provoquées, mais reste peu efficace sur les douleurs d'origine neuropathique. D'après BEAVER *et al* (1967), la durée analgésique de la méthadone est comprise entre 4 et 6 heures.

Il a été montré que cette activité analgésique est le résultat d'actions à plusieurs niveaux :

- \varnothing Au niveau de la moelle épinière, par stimulation des récepteurs μ_1 , inhibant ainsi la libération de la substance P, neurotransmetteur activateur de la cellule T du faisceau spinothalamique, qui transmet l'information de la douleur au cerveau.
- Ø Au niveau central, par stimulation des récepteurs μ₂ de la substance grise périaqueducale, le noyau du Raphé, l'hypothalamus, le *locus ceruleus*.
- Ø Sur le plan émotionnel, l'anxiété, la peur que pourrait ressentir le patient à la suit d'expériences douloureuses sont diminuées par les opiacés.

Plusieurs auteurs (ETTINGER *et al*, 1979; SYMONDS, 1977; TWYCROSS, 1977; ABRAMSON, 1982) ont pu conclure que :

Ø La méthadone est un analgésique efficace, dont la pharmacocinétique doit être prudemment évaluée afin que l'utilisation de cet opiacé soit efficace et sans danger.

- Ø Il est plus sur de commencer initialement le traitement par de faibles doses, afin de tenir compte du degré de tolérance vis-à-vis de la méthadone développé au cours du traitement.
- Ø Le contrôle du taux plasmatique de la méthadone à chaque augmentation de dose, permet d'éviter une éventuelle toxicité.

4.4.2 Activités sur les centres respiratoires

4.4.2.1 Dépression respiratoire

La méthadone entraı̂ne une dépression respiratoire pouvant durer jusqu'à 24 heures après une administration unique de méthadone. Ceci est du au fait que la méthadone est une longue durée d'action. Cette dépression respiratoire survient du fait d'une diminution de la sensibilité des centres respiratoires, et par l'augmentation de la pression sanguine partielle en dioxyde de carbone (PCO_2). Cet effet est principalement du aux récepteurs μ_2 .

Il est à noté que les récepteurs des opiacés, sont à un moindre degré capable d'indure une dépression respiratoire.

4.4.2.2 Inhibition du réflexe de la toux

Cette action trouve son origine au niveau du bulbe rachidien. Chez le sujet dépendant, cet effet peut être à l'origine d'encombrement bronchique et de surinfection (BEAUVERIE *et al*, 1995). Cette action est essentiellement due à la forme dextrogyre de la méthadone

4.4.3 Autres effets centraux

4.4.31 Myosis

Cet effet est d \hat{u} aux agonistes μ et μ qui induisent une contraction pupillaire par activation des nerfs parasympathiques.

Chez les patients dépendant des opiacés, le myosis apparaît généralement lors d'une intoxication alors que la mydriase est observée au cours du sevrage.

Chez le patient en traitement substitutif par la méthadone, le myosis apparaît lorsque les concentrations sanguines sont maximales et que la durée du traitement est inférieure à 12 mois. Pour ces patients, un myosis inhabituel, intense et persistant peut révéler un surdosage thérapeutique médical ou toxique.

4.4.3.2 Effets hypothalamiques et hypothalamo-hypophysaire

Comme tous les opiacés, la méthadone à dose analgésique modifie les mécanismes de régulation hypothalamique et diminue la température corporelle, alors qu'à dose élevées et répétées, on observe une augmentation de la température corporelle.

Les effets neuroendocriniens sous contrôle hypothalamo-hypophysaire sont également altérés. Ces modifications varient selon la durée du traitement, la dose administrée (constante ou progressive) et l'hormone étudiée.

A l'instauration d'un traitement de substitution chez un sujet dépendant, certains déséquilibres induits par l'usage de l'héroïne, peuvent se restaurer. Comme par exemple, la disparition de l'aménorrhée chez les femmes.

4.4.4 Effets sur les muscles lisses

Les morphinomimétiques ont une action principalement contracturante des fibres musculaires lisses. Cet effet se déroule sous l'action de la sérotonine et de l'achétylcholine. Ainsi selon l'organe concerné, diverses conséquences existent (BEAUVERIE *et al.* 1995) :

- Ø Au niveau intestinal, il y a diminution du péristaltisme intestinal. Les fibres circulaires lisses se contractent, en particulier au niveau de la valvule iléocæcale. De ces actions, il résulte une constipation durable, non sujette à l'accoutumance.
- Ø Au niveau du **pancréas**, la méthadone diminue les sécrétions exocrines sous contrôle neuronal.

- Au niveau des **voies biliaires**, il y a activation de la contraction du sphincter d'Oddi. Ainsi, les morphinomimétiques augmentent la pression intravésiculaire et exacerbent les problèmes liés à la rétention biliaire. Cela a pour conséquence une augmentation des concentrations sériques des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT).
- Ø Au niveau des **voies urinaires**, la méthadone diminue le tonus du détrusor mais augmente le tonus du sphincter vésical.
- Ø Au niveau de **l'utérus**, la méthadone peut augmenter la durée du travail, le mécanisme n'étant pas encore élucidé.
- Ø Au niveau des **bronches**, la méthadone à forte dose peut déclencher une broncho constriction, en particulier chez les personnes à risque (Asthmatiques, BPCO...)

4.4.5 Effets sur le système cardiovasculaire

La méthadone a un effet vasodilatateur sur le système cardiovasculaire. Il y a une vasodilatation périphérique par libération d'histamine mais il y a aussi une dépression des centres médullaires vasomoteurs entraînant des rougeurs cutanées de la face et du thorax, des démangeaisons et une sudation.

Par ailleurs, une hypotension orthostatique et une faiblesse passagère peuvent être observées. On a également observé des bradycardies et des hypotensions, par excitation du nerf vague et inhibition du système sympathique, pour des fortes doses de méthadone ou chez des patients atteints de troubles cardiaques.

Par ailleurs, comme un grand nombre de médicaments utilisés en pratique courante (antipsychotiques, antidépresseurs, antibiotiques, anti-histaminiques...) la méthadone occasionnerait un allongement de l'intervalle QT qui pourrait conduire à des torsades de pointes. Donc la pratique d'un ECG (Electrocardiogramme) est recommandée pour les patients présentant des facteurs de risques associés à l'allongement de l'intervalle QT:

- posologie supérieure à 120 mg ou méthadonémie élevée (> à 800ng/ml par exemple),
- association avec un ou plusieurs médicaments allongeant l'intervalle QT,

- association avec des médicaments inhibiteurs enzymatiques augmentant les concentrations plasmatiques de méthadone.

On peut aussi préconiser un ionogramme à la recherche notamment d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie, facteurs connus d'allongements du QT.

4.5. La méthadone, comme médicament

4.5.1 Les données cliniques

4.5.1.1 Indications thérapeutiques

D'après l'AMM du produit, la méthadone est un médicament de traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale, et psychologique.

4.5.1.2 Posologies et mode d'administration

La forme gélule sera d'emblée prescrite à la posologie correspondant à la posologie d'entretien atteinte avec la forme sirop.

La première prise de gélule doit avoir lieu le lendemain de la dernière prise de sirop, à l'heure habituelle.

La posologie se situe habituellement entre 60 et 120 mg/jour, même si des doses supérieures peuvent être nécessaires chez certains patients.

Les modifications de posologies ultérieures seront fondées, comme pour la forme sirop, sur la réévaluation clinique du patient en tenant compte des prises en charge associées.

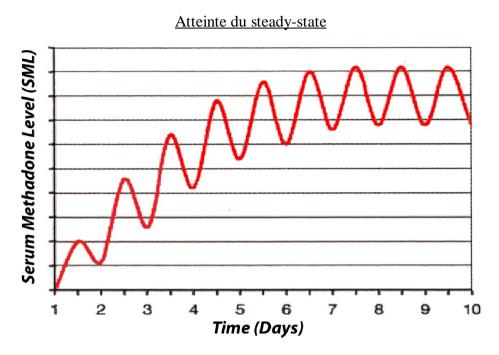
Le traitement sera administré en une prise quotidienne.

4.5.1.3 Steady-state

Lors de la mise en place du traitement, le phénomène de Steady-state apparaît et doit être pris en compte pour une bonne prise en charge. La concentration sanguine d'équilibre de la méthadone apparaît plusieurs jours après le début du traitement. La cinétique d'élimination du produit est anarchique, tantôt vite éliminé tantôt lentement éliminé. La mise en place du traitement nécessite donc une adaptation des posologies quasi quotidienne.

Ce phénomène réside dans le fait qu'il existe une variabilité interindividuelle du métabolisme de la méthadone. D'après une étude de BAUMANN *et al*, 1998 pour obtenir une

concentration donnée de méthadone (250 ng/ml de L-méthadone pour un patient de 70 kg), les doses théoriques peuvent varier de 55 mg à 921 mg par jour, soit un facteur de 1 à 17.



Source : Posologie adéquate de méthadone par les laboratoires Bouchara-Recordati.

Les recommandations des posologies lors de l'instauration du traitement sont les suivantes, d'après les laboratoires Bouchara-Recordati :

Jour	Posologie de méthadone
1	30 mg
2	40 mg
3	50 mg/jour pendant 4 à 10 jours en moyenne
7 à 13	60 mg/jour pendant 5 jours
12 à 18	70 mg/jour pendant 5 jours
Tous les 4 à 10 jours	+ 10 mg/jour si nécessaire

Il faut commencer bas et augmenter doucement

La première prescription ne doit pas excéder 40 mg/jour

L'apparition d'une forte sédation dans les 3 à 4 heures qui suivent la prise de méthadone est le signe d'alerte d'un surdosage

La quasi-totalité des signes physiques de manque disparaît à 40 mg/jour

A partir de 40 mg, la posologie doit être augmentée par palier de 10 mg. Ces paliers doivent durer de 4 à 10 jours, cela étant pour éviter le risque d'accumulation de la méthadone.

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

4.5.2 Interactions médicamenteuses

4.5.2.1 Contre-indications

Ø Morphiniques agonistes-antagonistes:

- Nalbuphine,
- Buprénorphine,
- Pentazocine.

Ces associations diminuent l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs avec un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Ø Sultopride

Cette association entraînerait un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment des torsades de pointe.

4.5.2.2 Associations déconseillées

Ø Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes:

- Anti arythmiques de classe Ia : quinidine, hydroquinidine, disopyramide
- Antiarythmiques de classe III : amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol
- Certains neuroleptiques : amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, sulpiride, thioridazide, tiapride, véralipride
- Certains antiparasitaires : halofantrine, luméfantrine, pentamidine
- bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, moxifloxacine, spriramycine IV, vincamine IV.

Ces associations entraîneraient un risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Une surveillance clinique et électrocardiographique est recommandée.

Ø Consommation d'alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicament contenant de l'alcool.

Ø Naltrexone

L'association méthadone-naltrexone entraînerait un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

4.5.2.3 Précautions d'emploi

Ø Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque

- Bisoprolol,
- Carvédilol,
- Métoprolol,
- Nébivolol

Ces associations entraînent un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Une surveillance clinique et électrocardiographique est recommandée.

Ø Cimétidine, Fluvoxamine

Lors de l'association, il y a une augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec surdosage et risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Nécessite une surveillance clinique et électrocardiographique renforcée : s'il y a lieu, adaptation de la posologie de méthadone pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

Ø Médicaments bradycardisants

- Antiarythmiques de classe Ia : quinidine, hydroquinidine, disopyramide
- Certains antiarythmiques de classe III,
- Antagonistes du calcium bradycardisants : diltiazem, vérapamil,
- Anticholinestérasiques,
- Bêta-bloquants,
- Antihypertenseurs d'action centrale,
- Digitaliques.

Ces associations entraîneraient un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Une surveillance clinique et électrocardiographique est nécessaire.

Ø Médicaments hypokaliémiants

- Amphotéricine B par voie IV,
- Glucocorticoïdes,
- Diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés,
- Laxatifs stimulants,
- Tétracosactide.

Ces associations entraîneraient un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer la méthadone et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

Ø Inducteurs enzymatiques

- Carbamazépine,
- Phénobarbital,
- Oxcarbamazépine,
- Primidone,
- Phénytoïne et par extrapolation fosphénytoïne,
- Rifabutine,
- Rifampicine,
- Griséofulvine.

Ces associations entraîneraient une diminution des concentrations plasmatiques de méthadone, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique. Une surveillance clinique régulière et une adaptation de la posologie de la méthadone sont nécessaires.

Ø Efavirenz, Névirapine

Ces associations entraîneraient une diminution des concentrations plasmatiques de méthadone, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'antiviral. Une surveillance clinique régulière et une adaptation de la posologie de la méthadone sont nécessaires.

Ø Amprénavir (et par extrapolation fosamprénavir), nelfinavir, ritonavir

Ces associations entraîneraient une diminution des concentrations plasmatiques de méthadone, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'antiprotéase. Une surveillance clinique régulière et une adaptation éventuelle de la posologie de la méthadone sont nécessaires.

4.5.2.4 Associations à prendre en compte

\[
\Omega \text{Autres} \quad \text{analgésiques} \quad \text{morphiniques}, \quad \text{barbituriques}, \quad \text{benzodiazépines}, \quad \text{antitussifs} \quad \text{morphiniques} \\
\text{vrais} \(\text{codéine}, \ \text{éthylmorphine} \).

Ces associations entraîneraient un risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

Ø Autres médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitement de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autre que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

4.5.3 Effets secondaires et leur prise en charge

4.5.3.1 Effets secondaires des opiacés

4.5.3.1.1 Signes digestifs

Ø La constipation

Parfois sévère et tenace, la constipation engendrée par les opiacés, y compris donc la méthadone, est un motif de plainte quasi systématique. En règle générale, les toxicomanes sont familiers des troubles digestifs puisque de part leur mode de consommation des opiacés, ils oscillent assez régulièrement entre les périodes de manque générateur de diarrhée, et d'intoxication, facteur de constipation.

Ø La prise de poids

La prise de poids est une constante dans les premiers temps du traitement, mais elle répond elle aussi à des facteurs variés, car les sujets sous méthadone retrouvent un certain mode de vie dans lequel les repas prennent un autre sens et développent un appétit.

Le recours fréquent à des alcoolisations constitue lui aussi un facteur d'accroissement pondéral.

Ø Les problèmes bucco-dentaires

Les opiacés ont une action générale de diminution de la diurèse et de tarissement des sécrétions, à l'exception de la sueur.

Cet effet secondaire va de pair avec les troubles digestifs, il n'est nullement spécifique de la méthadone mais il vient compliquer l'hygiène bucco-dentaire. Les sujets dépendants aux opiacés ont en effet souvent un état dentaire très délabré du fait de l'absence de soins de prévention ou de mise en route de soins curatifs mais aussi par l'hyposialorrhée, propice à la prolifération bactérienne.

La prise quotidienne souvent matinale d'une quantité notable d'un sirop aggrave cette situation si l'hygiène dentaire n'est pas restaurée.

Ø Nausées et vomissements

Il s'agit de signes évocateurs de surdosage dont il convient à ce titre de ce méfier. La méthadone agit comme les opiacés directement sur la CTZ (Chemioreceptive Trigger Zone) au niveau cérébral.

Ce type de troubles pose des problèmes spécifiques, car les vomissements effectifs dans la demi-heure ou l'heure qui suivent l'absorption par voie orale de la méthadone compliquent singulièrement le tableau : une nouvelle délivrance s'impose-t-elle, doit-on prescrire à nouveau les mêmes doses, ne peut-on craindre que le sujet qui allègue ces vomissements ne cherche à obtenir des doses supérieures, au risque d'un surdosage ?

Dans ces cas de figure heureusement peu fréquents, on recherchera plutôt une diminution des doses dans l'espoir de trouver un équilibre entre une substitution efficace et des effets secondaires moindres.

4.5.3.1.2 Signes neurologiques

Ø La somnolence

C'est un effet secondaire délicat à apprécier et il convient de s'y attarder.

Autant, il est aisé de repérer la somnolence due à un surdosage, puisqu'elle n'est pas isolée, autant faire la part dans un contexte général d'inhibition et de ralentissement, de ce qui revient à un syndrome dépressif d'apparition décalée par rapport au début du traitement par la méthadone est difficile. Il est en effet fréquent de voir se dévoiler dans un second temps des difficultés d'ordre dépressif qui n'avait pas été repérées avant l'entrée dans le protocole de substitution, soit parce qu'on avait mis cette dimension au compte de l'inhibition due aux toxiques, soit parce que ces prises de toxiques remplissaient comme c'est souvent le cas une fonction thérapeutique masquant le processus dépressif, ou déficitaire d'une psychose par exemple.

Ø Les vertiges

Il s'agit là d'un effet secondaire relativement rare, qui doit faire craindre un début de surdosage lorsqu'il est associé à d'autres signes de la même lignée.

Ø Myosis

La pupille des personnes dépendantes aux opiacés est dite classiquement « en tête d'épingle » contrairement à une imagerie populaire qui voudrait qu'elle fût dilatée.

Sous méthadone ce myosis persiste. Des collyres à la naloxone lèvent cette contraction et de tels collyres avaient été un temps envisagés comme test de dépistage de la consommation d'opiacés dans des visées médico-légales.

Ø Pression intra-crânienne

La méthadone augmente les flux de liquide cérébro-spinal et peut ainsi accroître voire décompenser une hypertension intracrânienne latente. Certains effets secondaires généraux de la méthadone, comme le myosis, risquent de masquer nombre de signes utiles aux diagnostics des traumatismes ou des pathologies cérébrales.

4.5.3.2 Effets secondaires spécifiques à la méthadone, dans le cadre d'une prise en charge au long cours.

Bien que la fréquence des différents effets indésirables n'ait pas fait l'objet d'évaluation précise et rigoureuse, les évaluations cliniques permettent d'avancer que la méthadone est un médicament globalement assez bien supporté, avec moins de 20 % de patients en traitement touchés par les effets indésirables.

Par ailleurs, l'existence fréquente de pathologies somatiques ou psychiatriques sous-jacentes rend aléatoire l'imputabilité de certains « troubles » à la méthadone (troubles du sommeil, de la sexualité, prise de poids).

Ø Sudation et hypersudation

Les sujets suivant un protocole de substitution à la méthadone font très fréquemment état de sueurs profuses, autant diurnes que nocturnes, qu'ils ont parfois du mal à distinguer de signes de manque. Ces sueurs sont toutefois différentes : elles surviennent sans chronologie particulière par rapport aux prises de méthadone, ne s'accompagne pas d'autre signe de manque et ne répondent pas à l'augmentation des doses. Cette hypersudation est fréquemment facio-tronculaire. Certains patients évoquent en outre leur caractère inodore.

Un médicament homéopathique (préconisé en son temps contre le choléra) semble très apprécié : *Veratum album* 9 CH, 5 granules à sucer 3 à 6 fois par jour.

La prise en charge de cette sudation, d'après un article du flyer, peut se faire par un anticholinergique antiparkinsonien qui est l'Akineton® retard à la posologie d'un comprimé 3 fois par semaine. La seule précaution est les infections urinaires ou les dysuries surtout chez les femmes qui sont plus sujettes à ces troubles de part leur anatomie. Il est recommandé de retirer l'Akineton® retard après 2 infections urinaires.

Ces méthodes empiriques n'ont jamais fait l'objet d'aucune évaluation. Dans certains cas, après avoir évaluer le bénéfice par rapport au risque, la baisse de la posologie peut avoir un impact favorable.

Ø La constipation

La méthadone, comme tous les opiacés ralentissent les mouvements péristaltiques de l'intestin, d'où un ralentissement du transit intestinal. Des règles diététiques simples peuvent améliorer le transit de façon significative. Une enquête alimentaire permettra augmenter les apports hydriques et en fibres. L'exercice physique est encouragé, en particulier la marche, le vélo, la natation. En seconde intention, des laxatifs peuvent être nécessaires (laxatifs osmotiques, huile de paraffine,...).

Ø Troubles de la sexualité

Les troubles sexuels sont une source fréquente de plainte de la part des sujets traités avec la méthadone. La baisse de la libido n'est pas contemporaine de la prise de méthadone; comme la plupart des effets secondaires, c'est l'inscription dans la reprise d'une activité régulière sur le plan social, relationnel et affective qui fait percevoir sur le mode de la plainte ce qui en période d'intoxication par l'héroïne n'émergeait pas.

De part l'action des opiacés sur la musculaire lisse, l'éjaculation est retardée et l'on aboutit parfois à une anéjaculation particulièrement handicapante pour certains sujets chez lesquels la quête orgasmique pourrait représenter une analogie à la satisfaction procurée par l'injection intraveineuse d'opiacés.

La prise en charge associe évaluation psychologique, prise en charge psychothérapeutique, analyses biologiques, examens para-clinique, et dans certains cas, prescription médicamenteuse (Viagra®, Cialis®), peuvent s'avérer utiles.

Une diminution de la posologie de méthadone est préconisée par certains auteurs (MENDELSON ET al.), à la condition de ne pas déstabiliser le traitement.

Ø Variation de poids

Là encore, le sujet est peu documenté et l'imputabilité à la prise de méthadone incertaine. Ces variations de poids peuvent correspondre à des troubles de la conduite alimentaire, fréquents chez les patients aux conduites addictives, pouvant entraîner rarement un état anorexique, ou parfois boulimique.

La perte de poids ou la prise de poids doit amener à rechercher une cause somatique ou un trouble de la conduite alimentaire. Parmi les causes somatiques, on pourra rechercher une modification des fonctions endocrines et la présence d'une pathologie virale ou néoplasique.

Il parait indispensable de prendre en compte les éléments suivants :

- l'effet orexigène du cannabis (effet vide-frigo décrit par de nombreux usagers).

- la fonction de remplissage, jouée par l'alimentation pour certains patients, passés de l'agitation liée à la toxicomanie au « repos » lié à la substitution.
- Les prises de psychotropes associées (neuroleptiques, anti-dépresseurs), ayant eux aussi un effet sur l'appétit et la prise de poids.
- Les résultats de l'enquête alimentaire, montrant parfois des prises compulsives de produits sucrés (boissons, confiseries), décrite par certains auteurs (ZADOR ET al.), ou une consommation d'alcool importante.
- Les antécédents familiaux au niveau pondéral, chez les parents ou dans la fratrie.
- La pratique ou non d'une activité physique, ou d'une activité professionnelle génératrice de stress ou de dépenses caloriques.

Ø Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil ne sont pas un effet indésirable de la méthadone. Ils existent dans un contexte psychologique particulier, peuvent être lié à des pathologies psychiatriques sous-jacentes, ou encore l'expression d'habitudes acquises d'endormissement tardif pendant la période de consommation d'héroïne. Ils sont parfois la conséquence d'une hygiène de vie mal adaptée (consommation de café important et vespérale, ou d'autres substances excitantes...). Enfin, un sous dosage peut-être responsable de ces troubles avec notamment dans ce cas des réveils précoces.

Un traitement hypnotique classique, notamment en cas de troubles de l'endormissement, peut s'avérer utile, s'il n'y a pas d'indication de traitement anti-dépresseur, anxiolytique ou neuroleptique. Dans ce cas, tenir compte des précautions d'emploi en cas d'interactions médicamenteuses. La prise vespérale de méthadone peut, elle aussi, être tentée.

4.5.4 Les indications préférentielles de la méthadone

Le libellé de l'AMM des 2 médicaments de substitution actuellement disponibles est le même : « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ». Toutefois leurs dispositifs de mise à disposition sont différents, et c'est probablement ce qui a conduit à définir un profil de traitement de 1^{ère} intention pour la Buprénorphine Haut Dosage. En effet, l'accessibilité de cette dernière est plus évidente (primo prescription par tous les médecins), un écart

considérable s'est creusé entre le nombre de patients traités par les 2 médicaments, écart conditionné plus par des notions de disponibilité et d'accessibilité que par des considérations thérapeutiques.

Il n'y a aucune donnée clinique significative concluant à des indications préférentielles pour l'un ou l'autre des MSO.

Ce tableau présente une synthèse des monographies de la méthadone et du Subutex®

	chlorhydrate (Subutex®)			
AMM 31 mai 1995	31 juillet 1995			
Sirop unidose prêt à l'emploi : Con	nprimés sublinguaux			
Présentation 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60	(boite de 7)			
),4 mg, 2mg, 8 mg			
Indication Traitement substitutif des pharmacodépend	acodépendances majeures aux			
officielle opiacés dans le cadre d'une prise en charge	e médicale, sociale et			
psychologique	gique			
Statut légal Stupéfiant	Liste I			
Remboursement 65 % - Agrément				
	nuration du traitement			
	par tous médecins			
en CSAPA.	généralistes			
	filiation à un réseau			
généraliste affilié à un réseau	recommandée			
-	Prescription sur			
	donnance sécurisée			
	r 28 jours maximum			
	Non renouvellable			
J	Eventuellement			
	otidienne notamment			
	ériode d'induction du			
(souvent quotidienne au début)	traitement			
	r fraction de 7 jours,			
sauf	mention expresse du			
20220 "	prescripteur			
	3 mg à 4 mg/jour en			
<i>Initiale</i> prise	une prise			
<u> </u>	u moins 4h après la			
prise d'opiacés derr	nière prise d'opiacés			
tuonoition Assessment de 10				
transition Augmentation de 10	Augmentation			
mg/semaine	Augmentation			
	ogressive des doses			
<i>équilibre</i> 60 à 100 mg/jour, parfois plus	8 à 16 mg/jour			
sevrage Progressif ou transition par	Progressif			

	buprénorphine			
Action	Opiacé agoniste µ	Opiacé agoniste µ partiel		
pharmacologique		et antagoniste		
Demi-vie	13 à 47 heures (moyenne 25h)	2 à 5 heures		
Délai d'action	30 minutes à 1 heure			
Durée d'action	Supérieure à 24 heures			
Biodisponibilité	60 à 90 % (voie orale)	35 à 55 % (voie sublinguale)		
Effets indésirables	Initiaux: hypersudation, somnolence, vomissements, constipation Vertiges, sédation, hypotension, euphorie, dysurie, oedèmes Entretien: pharmacodépendance (moindre pour la buprénorphine), hypersudation, nausées, constipation (inconstante)			
Contre- indications absolues	Age < 15 ans Insuffisance respiratoire sévère	Age < 15 ans Insuffisance respiratoire sévère Insuffisance hépatique sévère Intoxication alcoolique aiguë et delirium tremens Allaitement		

Les éléments pouvant inciter au choix de la méthadone, ou du moins faire réfléchir sur l'indication de la méthadone pourraient être :

- Ø des problèmes affectifs et sociaux graves
- Ø des co-morbidités psychiatriques ou infectieuses importants et dont la prise en charge est insuffisamment assurée pour l'heure
- Ø un problème de compliance supposé, et la recherche d'un cadre.

Par ailleurs, il pourrait être opportun de définir des indications préférentielles, ou cette fois, l'indication de la méthadone paraîtrait d'emblée plus évidente :

- Ø grossesse : AMM et données cliniques suffisantes
- Ø pérennisation du mésusage et/ou détournement d'un traitement de substitution

- Ø recherche d'effets par le patient ou le médecin (climat morphinique, relaxation opiacée, effets psychotropes de la méthadone)
- Ø compulsion à l'injection (tous produits)

4.5.5 Méthadone et grossesse

4.5.5.1 Les intérêts de la méthadone chez la femme enceinte

La grossesse chez une femme toxicomane est à risque et pose un problème de santé publique en raison d'un mode de vie marqué par l'exclusion, la marginalité, la précarité, les difficultés de suivi et les autres conduites addictives.

La méthadone est le seul médicament de substitution dont l'utilisation soit actuellement autorisée chez la femme enceinte. Elle ne présente aucun signe de tératogénicité, comme tous les opiacés, y compris l'héroïne.

L'intérêt des traitements de substitution à dose constante, suivis médicalement, sans périodes de manque et de souffrance fœtale qui accompagnent celui-ci a été largement démontré chez les patientes dépendantes aux opiacés et traitées avec la méthadone, avec notamment des répercussions favorables sur le poids à la naissance et une diminution des naissances prématurées par rapport à une population non substituée. L'abandon ou la limitation des pratiques d'injection, un suivi médico-psycho-social accru, sont des facteurs qui favoriseront un meilleur déroulement de la grossesse et de la maternité.

La grossesse représente donc une indication privilégiée pour un traitement de substitution à la méthadone. Grâce à une demi-vie élevée, elle minimise l'incidence des décès in utero fréquents chez les héroïnomanes en raison d'une souffrance fœtale induite par des sevrages répétés liés aux aléas du deal. Elle réduit également les risques de contaminations par le HIV ou les hépatites chez les injecteurs.

Le suivi médical régulier imposé par le renouvellement de la prescription permet de proposer plus facilement des consultations prénatales et de travailler sur la relation mère-enfant.

4.5.5.2 Modification physiologique liée à la grossesse

La grossesse entraîne des modifications physiologiques et métaboliques induisant une baisse du taux sanguin de méthadone et une augmentation de la demi-vie d'élimination, qui peuvent nécessiter une adaptation des posologies.

Il n'existe pas, actuellement, de protocole bien défini. En 1992, le « Center for Substance Abuse Treatment National Consensus Panel » conclut que la dose efficace doit être déterminée individuellement et doit prendre en compte la symptomatologie de manque chez la mère.

Généralement, la posologie est comprise entre 60 et 150 mg/jour ou plus pour éviter une prise concomitante de toxiques illicites induite par un sous dosage en méthadone.

Il est reconnu qu'une augmentation des doses au troisième trimestre de grossesse peut être nécessaire pour pallier une baisse de la méthadonémie occasionnée par l'augmentation du volume circulant et le stockage des graisses.

Alors que la clairance de la méthadone est bi phasique, cette clairance devient monophasique, pendant la grossesse. D'autre part, la demi vie est également abaissée pendant la grossesse, ce qui peut amener à un sous dosage et par conséquent à une souffrance fœtale.

C'est pour ces raisons que l'on propose un ajustement de 10 à 30 mg, ou éventuellement, un fractionnement de la prise quotidienne en deux, pour une meilleure tolérance.

L'importance de maintenir un taux constant aurait, selon L. Finnegan, un rôle sur la croissance du fœtus et sur la durée de gestation.

M. Jarvis préconise de réaliser des méthadonémies autant de fois qu'il peut y avoir une possibilité de sous dosage. Elle rajoute aux hypothèses de baisse de taux de méthadone, celle d'une réduction de l'absorption intestinale due à un taux plus élevé de progestérone qui agit en ralentissant le transit.

Il faudra donc être particulièrement attentif lors du troisième trimestre de grossesse, aux doléances pouvant être apparentées à une symptomatologie de manque et ne pas hésiter à demander une méthadonémie au moindre doute.

4.5.5.3 Nouveau-né, méthadone et sevrage

4.5.5.3.1 Apparition, intensité et durée du syndrome de manque

Les nouveau-nés exposés avant la naissance aux opiacés présentent un taux élevé de syndrome de sevrage. Ainsi, la fréquence du syndrome de sevrage varie de 55 à 94 %, selon les articles.

De nombreux facteurs influencent le syndrome de sevrage aux opiacés chez le nouveau-né, que ce soit pour son apparition, sa durée ou sa sévérité. Des éléments sont confondus (polytoxicomanie par exemple) et il est difficile d'apprécier chacun des facteurs de façon indépendante. De plus, les avis sont parfois disparates.

Pour l'héroïne et autres opiacés à courte durée d'action, la majorité des signes surviennent en moyenne dans les 3 premiers jours, mais leur délai est variable (parfois 2 semaines après la naissance).

Le syndrome de sevrage semblerait d'installation plus progressive et plus tardive avec la méthadone : il surviendrait alors vers le 2^{ème} ou 3^{ème} jour, jusqu'au 10^{ème} jour. Il peut même apparaître 2 à 3 semaines après la naissance et persister sous une forme atténuée jusqu'au 6^{ème} mois. Dans une revue de la littérature, J. J. Volpe compare ainsi les dates de survenue du syndrome de sevrage entre méthadone et héroïne ; il constate également une survenue plus tardive avec la méthadone :

Date de survenue du syndrome de sevrage	% de mère recevant de la	de la % de mère prenant	
	méthadone	de l'héroïne	
Entre la 1 et la 12 heure	0	29	
Entre la 12 et la 24 h.	27	34	
Entre la 24 et la 48 h.	33	21	
Au-delà de la 48 h.	20	15	

D'après Volpe JJ. Teratogenic effects of drugs and passive addiction. *In*: Volpe J.J. Ed. Neurology of the newborn. 2nd edition, 1 vol. Philadelphia: W. B. Saunders, 1987: 664-97.

Le syndrome de sevrage retardé pourrait s'expliquer par la pharmacocinétique de la méthadone : stockage dans les tissus du fœtus (et notamment au niveau du SNC) et clairance faible. Mais les prévisions sont difficiles (variation de la clairance et de l'excrétion de la méthadone en période post-natale).

4.5.5.3.2 Tableau clinique

Lors de la prise en charge prénatale, une rencontre avec le pédiatre paraît importante : les symptômes attendus du syndrome de sevrage et leur prise en charge seront clairement expliqués pour faire de la mère un « partenaire » de soin de son enfant.

Les signes du syndrome de sevrage chez le nouveau-né sont classés en quatre catégories selon le système atteint : le système nerveux central (SNC), le tractus gastro-intestinal, le système respiratoire et le système nerveux autonome (SNA)

Les signes neurologiques sont au premier plan du tableau clinique et existent dans pratiquement 100% des cas.

Les signes centraux du manque sont représentés notamment par une hyperactivité, une hyperactivité (d'où l'irritabilité, l'agitation excessive avec pleurs), et des cris aigus voire incessants.

Les nouveau-nés présentent des troubles du sommeil (insomnies, périodes de sommeil de plus en plus courtes).

Ce syndrome associe également des mouvements anormaux. Les nouveau-nés développent initialement, selon une fréquence moyenne à élevée, des trémulations bénignes qui progressent en sévérité.

Le nouveau-né peut présenter une hypertonie, une hyperréflexie (réflexes tendineux augmentés).

On peut constater des myoclonies, voire des convulsions. La majorité de ces convulsions semblent apparaîtrent en moyenne à 10 jours de vie.

On observe chez ces enfants des troubles digestifs (douleurs abdominales, hyperphagie), des troubles alimentaires et un réflexe de succion anormal. Les nouveau-nés sucent donc souvent et frénétiquement leurs poings ou pouces. Ils ont néanmoins des difficultés à se nourrir parce que leur succion est excessive ou mal coordonnée et inefficace. La tétée ou la prise du biberon devient alors mal aisée et insatisfaisante, d'où perte de poids possible ou gain de poids non optimal.

Les régurgitations sont fréquentes. Des vomissements et des diarrhées liées à un hyper péristaltisme intestinal peuvent survenir et entraîner éventuellement déshydratation et déséquilibre de la balance hydroélectrolytique.

Les troubles respiratoires sont représentés par une tachypnée ou polypnée (respiration trop rapide, > 60/min), une hyperpnée (respiration d'amplitude exagérée) pouvant amener une alcalose respiratoire. Les désordres cardiaques se traduisent par un accès de tachycardie. Plus redoutable est la survenue d'arythmie respiratoire avec apnée entraînant des troubles d'hypoxie. On constate des cyanoses, un encombrement nasal.

Les perturbations du SNA amènent à de bâillements, des éternuements. Une transpiration excessive est possible, ainsi qu'une température instable (hypo ou hyperthermie). La peau de l'enfant pourra se couvrir de marbrures. On pourra observer des accès de rougeur cutanée, des hoquets, des larmoiements (*Cf. annexe 9*).

4.5.5.3.3 Evaluation: Les scores

Les scores, qui sont en fait des systèmes de codification, ont été développés pour contrôler le nouveau-né exposé aux opiacés et estimer ainsi objectivement l'apparition, la progression et la diminution des symptômes du sevrage, ainsi que leur sévérité. Certains permettent d'adapter le traitement du syndrome de sevrage aux opiacés.

Le score de LIPSITZ mesure 11 symptômes cliniques. Ils sont notés selon leur intensité de 0 à 3. Les trémulations, l'irritabilité, l'hyperreflexie, l'hypertonie et la tachypnée sont les signes les plus impressionnants et donc les plus notés. Les autres signes moins frappants sont l'importance des selles, les éraflures de la peau, les éternuements et bâillements répétitifs, les vomissements, la fièvre. Le score total va de 0 à 20 (des symptômes significatifs donneront un score supérieur à 4). Il peut être utilisé deux fois par jour, une heure après un repas.

En 1995, FINNEGAN et ses collègues notent chacun des 20 symptômes les plus courants, sur une échelle de 0 à 5, en fonction de leur absence ou présence, de leur durée et intensité. On y retrouve par catégorie les troubles du SNC, les troubles métaboliques et respiratoires, les troubles gastro-intestinaux.

Ces scores permettent de distinguer précisément l'absence et la présence d'un syndrome de sevrage aux opiacés chez le nouveau-né ainsi que sa sévérité.

En outre, ils vont guider l'action thérapeutique. En effet, indépendamment du système choisi, l'utilisation de scores permet une meilleure objectivité quant aux modes de prise en charge de l'enfant (notamment instauration et indication à l'instauration ou à l'adaptation d'un traitement par morphine *per os* dégressive).

Score de Lipsitz.

D'après Lipsitz P. J., Clin Pediatr. 1975, 14, 6, 592-594 (17).

	Score			
Signes	0	1	2	3
Trémulations	Normal	Faible augmentation quand a faim ou est dérangé	Augmentation modérée ou marquée quand est au calme; diminution quand nourri ou bercé confortablement	Augmentation marquée ou continue même au calme, allant même jusqu'à des mouvements de crise d'épilepsie
Irritabilité (cris excessifs)	Aucune	Augmente faiblement	Modérée à sévère quand est dérangé ou a faim	Marquée même si au calme
Réflexes	Normaux	Augmentés	Augmentés considérablement	
Selles	Normales	Diarrhée, mais fréquence normale	Diarrhée, plus de 8/jour	
Tonus musculaire	Normal	Augmenté	Rigidité	
Lésions cutanées	Aucune	Rougeur des genoux et coudes	Erosions	
Fréquence respiratoire/ minute	< 55	55-75	76-95	
Eternuemens répétés	Aucun	Oui		
Bâillements répétés	Aucun	Oui		
Vomissem- ents	Aucun	Oui		
Fièvre	Aucune	Oui		

Syndrome de sevrage néonatal : Score de Finnegan.

D'après Finnegan L. P. Neonatal Abstinence Syndrome : Assessment and Pharmacotherapy. *Neonatal Therapy : An Update.* Rubaltelli FF and Granati B. (Eds) Experta Medica, Amsterdam, New-York, Oxford 1986. (23) et (38).

Date:/...... Poids:

FINNEGAN	Signes et symptômes	Score	h	
	Cri aigu-excessif	2		
	Cri aigu-excessif-continu	3		
	Sommeil entre repas < 1 h	3		
	Sommeil entre repas < 2 h	2		
	Sommeil entre repas < 3 h	1		
	Réflexe de Moro hyperactif	2		
Troubles du SNC	Réflexe de Moro <u>très</u> hyperactif	3		
Troubles du Sive	Trémulations faibles provoquées	1		
	Trémulations sévères provoquées	2		
	Trémulations légères non provoquées	3		
	Trémulations sévères non provoquées	4		
	Hypertonie	2		
	Excoriations (1 par localisation : nez, genou, orteils, talons)	1		
	Mouvements mycloniques	3		
	Convulsions généralisées	5		
	Transpiration	1		
	37°2 C < Température < 38°2 C	1		
	Température > 38°3 C	2		
Troubles	Bâillement fréquent	1		
métaboliques,	Marbrures	1		
vasomoteurs,	Encombrement nasal (reniflements)	1		
respiratoires	Eternuements (> 3 - 4 / intervalle)	1		
	Battement des ailes du nez	2		
	Rythme respiratoire > 60/min	1		
	Rythme respiratoire > 60/min + tirage	2		
	Succion excessive	1		
Troubles gastro- intestinaux	Difficultés d'alimentation	2		
	Régurgitations	2		
	Vomissements en jet	3		
	Diarrhée + (selles molles)	2		
	Diarrhée ++ (selles liquides)	3		
SCORE TOTAL				

4.5.5.4 Allaitement

Une femme enceinte traitée par méthadone pourra souhaiter allaiter, en effet il n'y a aucune incompatibilité entre allaitement et méthadone. Six études ont été publiées sur l'excrétion lactée de la méthadone, et aucune ne concluait que l'allaitement devrait être déconseillé aux mères prenant de la méthadone.

Dans l'esprit d'un travail sur le lien mère-enfant, il semble intéressant d'encourager cette pratique surtout s'il s'agit d'une demande formulée par la patiente. Il n'existe pas de contre-indication en dehors d'une séropositivité pour le HIV et bien évidemment une prise concomitante de toxiques. L'hépatite C, très fréquente dans cette population, n'est donc pas un frein à l'allaitement.

Pour ce qui est de la posologie, un grand nombre d'études montre qu'il n'existe pas de corrélation linéaire entre celle-ci et le taux lacté.

On peut quand même dire que pour une posologie allant jusqu'à 80 mg/jour, le taux lacté est faible et même insuffisant pour croire qu'il peut éviter ou retarder un syndrome de sevrage chez l'enfant. Le suivi doit être néanmoins très étroit, après avoir bien expliqué à la patiente les risques qu'elle ferait courir à son enfant si elle prenait des toxiques.

4.5.5.5 Evolution des modalités de prise en charge des femmes enceintes toxicomanes et de leurs enfants

L'accueil des femmes enceintes toxicomanes a été profondément humanisé ces dernières années dans de nombreuses équipes françaises. Les changements de pratiques portent sur plusieurs points.

1. La prise en charge de ces grossesses en tant que grossesse à risque de complications périnatales, sans aucune référence au caractère illicite de l'usage de drogues. Une surveillance attentive et précoce de ces grossesses permet la prévention de la plupart des complications périnatales autrefois fréquentes, et tout particulièrement de la grande prématurité.

- 2. La mise en place d'une équipe pluridisciplinaire en maternité (obstétriciens, sagesfemmes, pédiatres, psychologues, assistantes sociales et spécialiste de la toxicomanie), ayant pour objectif affiché l'établissement d'un lien mère (père)- enfant solide et la prévention, d'une part, de la séparation et, d'autre part, des conséquences sur le développement cognitif et affectif de l'enfant de situations familiales chaotiques.
- 3. La prise en compte réelle de la dépendance aux produits consommés et de la réalité du risque fœtal majeur (souffrance fœtale aiguë voire mort in utero) induit par des sevrages brutaux lors des hospitalisations pour l'accouchement ou pour des complications de la grossesse. La prescription de traitement de substitution, le dépistage des coaddictions, notamment alcool (SAF = Syndrome d'alcoolisation Fœtale) et le soutient médico-psycho-social qui doit l'accompagner, sont des outils qui se sont avérés très efficaces.
- 4. Un fonctionnement en Réseau Ville-Hôpital. Le réseau ville-hôpital-toxicomanie permet de tisser des liens de confiance avec les médecins généralistes et avec les centres spécialisés qui suivent ces femmes, et de modifier l'image négative qu'avaient ces intervenants de nos maternités. Le réseau ville-hôpital périnatal, avec surtout la Protection Maternelle et Infantile et les Intersecteurs de pédopsychiatrie, permet la mise en place d'un soutien à domicile, avant et après l'accouchement.

Tous ces changements de pratiques, dont la substitution n'est qu'un élément, ont profondément modifié la prise en charge périnatale de ces femmes et de leurs enfants ; ils ont abouti à une participation beaucoup plus chaleureuse de ces mères aux soins de leur enfant en Maternité ou en Néonatalogie, y compris en cas de syndrome de sevrage néonatal, et ont beaucoup fait diminuer le taux de séparation mère-enfant.

4.5.6 Anesthésie, douleurs et méthadone

Lorsqu'un patient est déjà traité par la méthadone pour substitution et qu'il présente des douleurs nécessitant des antalgiques majeurs, plusieurs règles sont à respecter : il est important de poursuivre la méthadone aux mêmes doses. L'antalgie se fera préférentiellement par la morphine. Il faut en effet éviter un sevrage à la méthadone. Cela évite de plus toute confusion entre substitution et antalgie.

S'il s'agit d'une douleur aiguë, le patient arrêtera d'autant plus facilement le traitement antalgique lorsque la douleur aura diminué.

Dans certaines études américaines, il a été démontré que les patients ayant un long passé de substitution par la méthadone développaient des tolérances aux autres opioïdes, ce qui pouvait rendre difficile la prise en charge de la douleur. Pour ces raisons, ils utilisent la méthadone en plusieurs doses quotidiennes pour les douleurs en plus de la dose nécessaire à la substitution. Les codéïnés et le Dextropropoxyphène sont à proscrire en traitement antalgique en association avec la méthadone en raison de risques d'accumulation.

4.5.6.1 Concepts généraux de la prise en charge de la douleur chez des patients sous Traitement de Substitution aux Opiacés (TSO)

Il s'agit d'une tâche particulièrement difficile qui nécessite un travail en partenariat avec les équipes de liaison en addictologie (ELA) ou tous autres services compétents en addictologie ou en psychiatrie. Comme tout autre patient, il est important de croire à la douleur dont il se plaint afin de mieux pouvoir y répondre.

La première chose à faire est de questionner le patient sur sa toxicomanie afin d'évaluer la ou les drogues consommée(s), la quantité absorbée, par quelle voie, à quelle fréquence, depuis combien de temps et sa situation actuelle (est-il en sevrage ou prend-il un traitement de substitution ?).

Dés son admission il est important d'établir un « contrat de soin » avec lui :

- 1. arrêter la prise de drogue,
- 2. définir les règles pour les sorties et les visites,
- 3. prévoir le traitement d'un état de manque,
- 4. définir les modalités des traitements antalgiques (prescriptions adaptées à chaque cas).

Un examen clinique complet sera effectué afin de rechercher les antécédents et pathologies intercurrentes (hépatites, HIV, cancer, pathologies respiratoires etc...).

Enfin un questionnaire minutieux sur les douleurs sera effectué comportant l'ancienneté, la ou les localisation(s), l'intensité, le type de douleur nociceptive ou neurogène, les facteurs déclenchant ou calmant, l'horaire diurne ou nocturne, le retentissement sur la vie quotidienne, les traitements déjà utilisés et quelle réponse ont-ils pu apporter ?

4.5.6.2 Antalgie des douleurs aigues et chroniques sous méthadone

Les mêmes principes de prise en charge de la douleur seront appliqués pour le patient usager de drogue que pour tout autre personne.

La procédure est la suivante :

- 1. Evaluer la douleur, traiter les pathologies sous jacentes.
- 2. Choisir l'antalgique le plus approprié, adapter les traitements au cas par cas.
- 3. Evaluer la réponse au traitement, ne pas hésiter à modifier chaque fois que cela est nécessaire le traitement, l'intervalle d'administration, les doses ou la voie d'administration.
 - 4. Choisir la voie la moins invasive possible.

La meilleure dose est celle qui permet de mieux soulager la douleur sans entraîner d'effet secondaire gênant.

4.5.6.3 Anesthésie des patients sous méthadone

Les protocoles d'anesthésie ne diffèrent pas de la pratique habituelle. Néanmoins, l'anesthésie locale ou locorégionale est une technique à privilégier pour toutes les interventions sur les membres, le périnée et le bas abdomen.

Pour les cas de chirurgie lourde ou actes de réanimation, il est nécessaire de prévoir un cathéter central, en raison des altérations fréquentes des réseaux veineux.

Pour les anesthésiques, les doses peuvent être majorées en fonction de la clinique (Fentanyl, Rapifen, Sufenta, Halogénés...). Le choix des produits tiendra compte des éventuels effets

secondaires (hépatiques notamment avec les curares et l'halothane) et psychomimétiques (protoxyde d'azote et kétamine à éviter).

Les doses morphiniques requises sont le plus souvent augmentées de 30 %.

La période de post-opératoire doit comporter une surveillance :

- 1. respiratoire (prescriptions avec risque de dépression respiratoire),
- 2. du maintien d'un bon équilibre du TSO,
- 3. de la douleur,
- 4. d'éventuels sevrages des autres produits que le patient a pu consommer (alcool, benzodiazépine, cocaïne...)

La continuité de la prise en charge avec une équipe hospitalière et / ou le médecin traitant doit être assurée.

4.5.6.4 Utilisation de la méthadone comme antalgique

Il existe un effet d'accumulation important en raison de la demi-vie longue de la méthadone; ce qui explique son usage difficile comme antalgique. Le rapport de puissance méthadone / morphine est de ¼ (1 mg de méthadone équivaut à 4 mg de morphine) mais il peut atteindre 1/11 en fonction des dosages antérieurs de morphine.

Les phénomènes de tolérance se développent beaucoup plus lentement qu'avec la morphine. Les effets secondaires notables et fréquents sont : les sueurs, la constipation, les troubles de la libido et les céphalées. Le taux de sucre dans l'excipient du sirop est également un élément à prendre en compte.

La méthadone est un antalgique de palier III qui ne doit jamais être prescrit en première intention. Il s'agit d'ailleurs d'une prescription hors AMM.

Elle est prescrite dans le cadre d'une « rotation d'opiacés » motivée par des effets secondaires d'autres morphines trop importants ou par un certain échappement.

La primo-prescription est initialisée en CSST ou par tout médecin hospitalier. Le relais doit être ensuite passé à l'UAD ou au médecin traitant (ordonnance sécurisée et règle des 7 jours).

Plusieurs voies d'administration sont possibles :

- 1. la voie orale, la seule utilisable en France (5 à 40 mg par jour),
- 2. la voie S/C, à dose équi-analgésique 50 % inférieure à celle de la morphine,
- 3. la voie IV, possibilité de PCA,
- 4. la voie rectale, surtout si il y a présence de troubles de la déglutition, constipation opiniâtre ou troubles de l'hémostase avec abord veineux difficile,
- 5. la voie péridurale et intrathécale.

La posologie initiale sera fonction du type d'opiacés et de la durée du traitement antérieur, les doses de départ seront d'autant plus faibles que le morphinique antérieur a été utilisé longtemps.

Il est nécessaire de faire attention aux interactions médicamenteuses. Une initiation en milieu hospitalier est souhaitable, une information des patients et des professionnels de santé gravitant autour de lui (MT, pharmaciens...) est nécessaire.

<u>Utilisations particulières</u>:

- Chez les sujets âgés on ne constate pas de supériorité par rapport aux autres opiacés (à éviter).
- Chez l'enfant, on trouve peu de publication, en tout état de fait la posologie dot être comprise entre 0,2 et 0,6 mg par kg et par jour.
- Chez l'insuffisant rénal, la méthadone est utile car étant éliminée par les fèces, elle ne s'accumule pas contrairement aux métabolites morphiniques (morphine-6-glucuronide). Le taux plasmatique reste stable entre les séances de dialyse.
- Chez les sujets substitués par méthadone pour une dépendance aux opiacés.

4.6. Protocole de soins selon les conférences de consensus. Exemple au CARROUSEL de Melun

Au CSAPA Le CAROUSEL de Melun, l'équipe a établi un protocole pour l'initiation de la méthadone. Le patient est accueilli par le secrétariat qui organise un f^{er} rendez-vous avec un travailleur social pour une première évaluation. Ensuite, le patient est reçu par le médecin, le psychologue et l'infirmière.

A la suite de cette demande, les différents professionnels (psychologue, médecin, infirmière, travailleur social et éducateur) du CSAPA « Le Carrousel » se réunissent ensemble afin d'évaluer les objectifs, ainsi que la personnalité du patient. Cela dans le but de définir le cadre de soin du patient et le projet thérapeutique individualisé (signature du contrat de soin). Cf. annexe 10 et 11

La mise sous traitement se fait toujours en début de semaine, la délivrance est quotidienne. Le fractionnement de la délivrance est ensuite diminué au fur et à mesure de la prise en charge jusqu'à une délivrance hebdomadaire.

A la fin du premier mois, puis tous les 3 mois, a lieu le bilan en présence du médecin, de l'infirmière et du travailleur social. Cf. annexe 2.

4.6.1 Bilan préalable

Le premier contact est fondamental. C'est souvent à cette occasion que l'usager d'opiacés illicites va accepter de « faire un bout de chemin » avec l'équipe pluridisciplinaire ou y renoncer, parfois pour plusieurs années. Etre empathique est indispensable.

Les premières consultations permettent de :

- Ø repérer les conduites addictives présentes et passées (alcool, substances psychoactives, médicaments) et les prises de risques particuliers ;
- Ø recueillir les antécédents médico-psychologiques personnels (en particulier, les intoxications aiguës et surdoses par opiacés et autres produits, sevrages antérieurs, infections, traumatismes) et familiaux (en particulier alcoolisme, addictions, problèmes psychologiques);
- Ø évaluer les antécédents et le risque suicidaire actuel, les comordités psychiatriques ;

- Ø préciser le statut socioprofessionnel, le niveau éducationnel, le statut familial, la couverture sociale :
- Ø recueillir les antécédents d'incarcérations liées à l'usage de substances psychoactives;
- Ø noter les données de l'examen cliniques, qui se doit être méticuleux, et des bilans sérologiques et biologiques, à moduler en fonction des antécédents et des prises de risque antérieures (sérologie VIH, VHB, VHC, transaminases, hémogramme, etc.);
- Ø pratiquer un ECG
- Ø pratiquer une radiographie du thorax

4.6.1.1 Contexte de la demande

Il peut être:

Ø explicite

- en urgence, syndrome de manque, grossesse, décompensation psychologique, état veineux grave,
- le patient vient parler de son addiction

Ø non explicite

- démarche motivée par une demande de prise en charge des problèmes somatiques,
- démarche en lien avec un signalement plus ou moins contraignant (entourage, travailleurs sociaux, médecine du travail, injonction thérapeutique, etc.)
- demande d'un tiers (parents, conjoint, ...)

L'évaluation globale du patient passe par :

- Ø la recherche de pathologies psychiatriques associées, d'autres conduites à risque, de pathologies addictives non pharmacologiques (par exemple l'anorexie)
- Ø la trajectoire familiale, personnelle et socioprofessionnelle, couverture sociale, niveau de formation.
- Ø l'évaluation du niveau de compréhension du patient

- Ø la recherche de polyconsommations
- Ø la recherche de contre-indications aux MSO

4.6.1.2 Diagnostic de dépendance des opiacés

Il s'agit de repérer un usage d'opiacés problématique chez une personne qui a perdu la possibilité de modifier sa consommation, indépendamment de l'existence de manifestations de sevrage ou de tolérance aux opiacés.

Les personnes qui répondent aux seuls critères d'abus ou d'usage nocif pour la santé ne relèvent pas de la prescription de MSO, tout en nécessitant une prise en charge.

La méthadone est un MSO et non pour tous autres produits. Les autres addictions (alcool, cocaïne, cannabis) sont également l'objet d'une prise en charge.

4.6.2 Initialisation

4.6.2.1 Information du patient

Une présentation simple, claire et précise du TSO (un traitement de relativement longue durée, qui vise à supprimer non seulement le manque, mais aussi l'appétence, le « craving », et dont on peut envisager l'arrêt à plus ou moins long terme) doit être faite.

La discussion porte sur :

- Ø le partage des connaissances sur les TSO, la négociation et la définition du cadre de prise en charge, le début de l'alliance thérapeutique ;
- Ø la définition des droits, obligations et responsabilités de chacun ;
- Ø le choix conjoint du pharmacien (binôme minimum), avec qui le médecin prend contact.

L'information porte également sur :

- Ø les effets des MSO et les risques encourus en cas de prise d'autres traitements médicamenteux (BZD notamment);
- Ø les risques encourus en cas de persistance de pratiques à risque (seringues partagées, etc.), réduction des risques apprise au patient ;
- Ø la conduite à tenir en cas d'accident (surdose opiacée par association méthadone/héroïne, etc.);
- Ø la grossesse (sous TSO, les femmes retrouvent une fertilité qui avait été réduite par l'héroïne);
- Ø le risque mortel pour les enfants en cas d'absorption minime de sirop de méthadone : alerter le patient sur ce point ;
- Ø certains effets secondaires (par exemple, sueurs avec la méthadone);
- Ø la conduite automobile et l'exercice d'emplois à risque en cas de prise de MSO.

4.6.2.2 Cadre de soin

Il est fondamental de le définir. Le traitement n'est pas nécessairement initié lors de la première consultation. Les cas d'urgence (sortie de prison, etc.) justifient une prescription de durée très limitée (2 jours maximum) jusqu'à une consultation au cours de laquelle est rediscutée le projet de soins.

Un plan individuel détaillé est établi, plan qui peut être, avec l'accord du patient, partagé avec le pharmacien et/ou le réseau de médecine ville-hôpital.

4.6.2.3 Secret professionnel

Il doit être formellement réaffirmé au patient. Il est éventuellement partagé avec d'autres professionnels dans l'intérêt du patient et avec son accord. Le travail au sein d'un réseau est un élément important, mais la confidentialité doit être préservée.

4.6.2.4 Choix thérapeutique

Les choix thérapeutiques sont faits et discutés en toute sincérité avec le patient, le projet de soin est individualisé. Toutefois c'est le soignant qui décide.

La non atteinte des objectifs initiaux ne justifie pas l'abandon de la prise en charge. Elle conduit à réévaluer, voire à modifier ces objectifs.

4.6.2.5 Dosage urinaire de la méthadone

La présence effective de méthadone dans les urines permet de confirmer :

- Ø à l'entrée dans le protocole, que le sujet n'est pas déjà l'objet d'un traitement dans un autre centre, auquel cas l'addition des deux posologies lui ferait courir un risque majeur de surdosage;
- Ø au cours du traitement, que le sujet absorbe bien le traitement prescrit, et que ce produit n'est pas l'objet d'une revente tandis que le patient « substituerait » à la substitution sa drogue habituelle ;
- Ø qu'il s'agit bien d'urines appartenant au sujet lui-même, et non d'urines « propres » émises par un tiers abstinent. Dans cette hypothèse, les urines sont certes vierges de tout autre produit signant la transgression des règles du protocole de substitution mais aussi de méthadone dont l'absence trahit immédiatement la supercherie ;
- Ø On recherchera l'EDDP (2-éthylidine-1,5-diméthyl-3,3 diphénylpyrrolidine) métabolite principal de la méthadone. Selon les cliniciens, pour certains patients adhérents correctement à traitement, les recherches de méthadone dans les urines se sont révélées négatives.

L'EDDP apparaît comme un marqueur plus fiable que la méthadone dans le suivi des patients sous traitement substitutif par la méthadone. En effet, l'excrétion urinaire de la méthadone varie en fonction de nombreux paramètres (pH urinaire, prise concomitante de médicaments, métabolisme individuel, posologies.).

De ce fait, l'obtention d'un taux de méthadone inférieur au seuil de positivité peut faire croire à une non-observance du traitement chez des patients prenant correctement leur méthadone.

De plus, la mesure de l'EDDP permet la détection des fraudes par ajout de méthadone, puisque seule la méthadone sera retrouvée dans l'urine, sans son métabolite.

Ø On recherchera également nor-méthadone, un métabolite caractéristique facile à identifier en chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

4.6.2.6 Initialisation par la méthadone

La méthadone est particulièrement indiqué en cas de :

- dépendance sévère ;
- difficulté à renoncer à l'injection ;
- pathologie psychiatrique associée, notamment les troubles anxieux sévères ;
- polyconsommations (alcool, BZD, cocaïne, etc.);
- patients dépendants des opiacés pour lesquels un traitement antalgique morphinique est nécessaire (100 mg de méthadone équivalent à 400 à 500 mg de morphine orale), à réserver au milieu hospitalier.

La dose initiale de méthadone est établie en fonction :

- de l'évaluation quantitative, du niveau de dépendance aux opiacés ;
- de la fréquence et du mode d'administration de l'héroïne ;
- de la prescription concomitante éventuelle de psychotropes ;
- du bilan des fonctions hépato-rénales ;
- des antécédents somatiques

La dose initiale de méthadone est de 10 à 40 mg/jour. Parmi les conseils de bonnes pratiques, on retient la nécessité de respecter un délai de 24 heures après la dernière prise d'opiacés (10 heures d'après l'AMM) et de commencer un TSO par méthadone plutôt en début de semaine, ce qui permet de faire les contrôles urinaires obligatoires avant le début du traitement, souvent impossible à réaliser le week-end, et surtout de pouvoir assurer une surveillance clinique obligatoire en début de traitement car le risque d'overdose est maximale dans les 15 premiers jours.

L'augmentation de dose se fait de 5 à 10 mg maximum par palier de 1 à 3 jours, sans jamais excéder par semaine 50 % de la dose initiale. Certains auteurs recommandent de garder la dose initiale (sauf si on constate des signes rapides de surdosage) pendant les 3 à 4 premiers jours après le début du traitement. Cette mini-stabilisation permet de mieux mettre en évidence d'éventuels signes de sur ou de sous-dosage.

Généralement, la prise de méthadone se fait quotidiennement le matin.

La durée de la première prescription est de 7 jours maximum, avec une délivrance quotidienne.

Il apparaît nécessaire d'informer de manière très précise les patients sur les signes de surdoses d'opiacés (troubles aigus cardio-respiratoires: insuffisance cardio-respiratoire, signes d'oedème aigu pulmonaire, myosis serré bilatéral) et sur les circonstances de survenue d'une surdose (mauvaise adaptation des doses, posologie trop élevée, et surtout mélange avec d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central [surtout BZD]), d'où la remise de documents sur les overdoses.

Les variations individuelles de la pharmacocinétique peuvent nécessiter de pratiquer des dosages plasmatiques ainsi que les éventuelles interactions médicamenteuses.

La présence d'alcool dans le soluté de méthadone est un problème chez des patients totalement abstinents d'alcool après sevrage et en cas d'association avec des médicaments à effet antabuse (par exemple, métronidazole). Chez le patient diabétique, il faut tenir compte de l'apport de sucre dans le sirop de méthadone (équivalent d'un ou deux morceaux selon le flacon).

Cf. annexe 5 (*Exemple avec le CSAPA de Melun, Le Carrousel*)

4.6.2.7 Recherche de signes de sous et de surdosage

Ø Rechercher les signes d'un sous-dosage

Ceux-ci sont généralement faciles à retrouver : « craving », rhinorrhée, bâillements, irritabilité, crampes, troubles du tonus musculaires, troubles du sommeil, tendance à raccourcir le délai entre deux prises, rapidité de la prise du traitement au réveil.

Il peut être nécessaire d'augmenter régulièrement les posologies, au cours des premiers mois du traitement, pour des patients semblant auparavant bien stabilisés du fait probablement d'une tolérance aux opiacés, d'une prise de poids, de l'instauration d'un traitement psychotrope.

Pour la méthadone, de véritables états de manque peuvent survenir avec des inducteurs enzymatiques : rifampicine, carbamazépine, griséofulvine, BHD etc. Il en est de même avec certains médicaments anti-VIH : efavirenz, névirapine, ritonavir, nelfinavir.

Ø Rechercher les signes d'un surdosage

Savoir anticiper un surdosage en cas de changement de molécule. Un surdosage se manifeste par un ralentissement idéomoteur et une somnolence. Un traitement bien dosé ne doit entraîner aucun de ces symptômes, ni de ralentissement des réflexes. Lorsqu'on les constate, il peut s'agir d'une prise concomitante d'autres psychotropes et surtout de BZD, mais aussi d'abus d'alcool ou de cannabis, ou encore d'interaction médicamenteuse avec la méthadone (antidépresseurs ISRS, cimétidine).

L'équipe du Carrousel de Melun, s'aidait d'un score pour évaluer les signes d'un sousdosage. Cette grille leur permet d'optimiser la posologie de méthadone pour un patient. Patient et Médecin remplisse la grille. Cf. annexe 6

4.6.3 Adaptation du traitement

4.6.3.1 En terme de posologie

Ø Posologie de stabilisation

La posologie de stabilisation est généralement atteinte 15 jours à 3 semaines par paliers de 1 à 3 jours, jusqu'à suppression des symptômes de manque, puis par paliers de 4 à 7 jours. Avec la méthadone on augmentera la dose par paliers de 5 à 10 mg. L'augmentation se fait par le médecin ou par l'IDE (sous contrôle médical). Quand le patient est stabilisé, la période de délivrance recommandé est de 7 jours. Une dérogation est possible pour une délivrance jusqu'à 14 jours « pour des raisons particulières tenant à la situation du patient » avec mention expresse du prescripteur. Une délivrance pour plusieurs semaines (2 semaines au maximum) ne se conçoit qu'après plusieurs mois de suivi et en l'absence de difficultés médico-sociales importantes. Ceci permet la compatibilité avec l'activité professionnelle du patient.

Ø Posologie d'entretien

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

Ø En fonction du poids

Il parait opportun de rappeler que la pharmacocinétique, de ce principe actif liposoluble, dépend largement du poids et de la masse graisseuse. Par conséquent, la graisse corporelle joue un rôle de réserve pour la méthadone.

Les conséquences de cette séquestration de la méthadone dans les graisses, sont que chez les personnes obèses, les méthadonémies sont moins élevées que chez les individus ayant un IMC normaux. A l'inverse, chez les personnes anorexiques, les taux circulants de méthadone sont supérieurs à ceux des individus ayant un IMC normaux.

De ce fait, les patients peuvent justifier de posologies adéquates en fonction de leurs poids, tout en s'aidant des méthadonémies si nécessaires.

4.6.3.2 Précautions supplémentaires en cas de :

4.6.3.2.1 De comorbidités psychiatriques

Les pathologies psychiatriques sont fréquentes en cas de conduites addictives. Chaque sujet doit pouvoir bénéficier d'une évaluation psychiatrique lors de sa prise en charge pour un TSO.

- les troubles de l'humeur induits par les opiacés. Ils disparaissent lors du sevrage ou dans le mois qui suivent la mise sous MSO et ne répondent pas aux antidépresseurs dont la prescription est inutile, voire dangereuse ;
- les états dépressifs majeurs qui revêtent une sémiologie particulière. Ils doivent être considérés comme des dépressions résistantes. L'appétence pour les substances psychoactives est réactivée avec des risques de rechute ou d'évolution vers un autre trouble addictif. Les passages à l'acte suicidaire sont possibles. Il faut adapter les doses de MSO et d'antidépresseurs, tenir compte des risques d'hépatotoxicité des antidépresseurs tricycliques et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, et des interactions médicamenteuses en cas d'association à la méthadone.
- les troubles de l'adaptation avec réaction dépressive prolongée. Les risques suicidaires sont importants. Le traitement est essentiellement anxiolytique, en évitant les BZD. Dans certains cas, les neuroleptiques sédatifs récents, après avis psychiatrique, peuvent constituer un traitement de choix.

Ø L'anxiété et les troubles anxieux

Les troubles anxieux favorisent le recours aux opiacés. Ils doivent être repérés et précisément identifiés afin de bénéficier d'un traitement médicamenteux et psychothérapeutique adapté.

Ø Schizophrénie et troubles psychotiques

Les conduites addictives sont fréquentes chez les schizophrènes. Les TSO, en réduisant l'appétence vis-à-vis des opiacés, apaisent le sujet, mais peuvent faire émerger des troubles psychotiques, préalablement masqués par la prise d'héroïne. Par ailleurs, la consommation d'opiacés aggrave l'évolution de la schizophrénie. Les neuroleptiques, en améliorant la symptomatologie schizophrénique, facilitent l'abandon des opiacés illicites.

Le TSO facilite la prise en charge de la psychose : alliance thérapeutique, adhésion et efficacité des traitements neuroleptiques. Le consensus s'établit autour de la nécessité de l'association de la méthadone et de neuroleptiques. Les posologies des neuroleptiques sont habituellement majorées.

Les thymorégulateurs sont indiqués en cas de troubles bipolaire associé. La carbamazépine est à éviter car elle réduit la demi-vie et l'efficacité de la méthadone. Le lithium est de maniement difficile.

Les relations entre les dispositifs de santé mentale et de prise en charge de la dépendance doivent être encouragées. Le travail en réseau trouve toute sa raison d'être dans la prise en charge de ces patients très lourds.

4.6.3.2.2 De patient atteint de HCV

Les patients séropositifs pour l'hépatite C nécessitent des posologies de méthadone plus élevées. Cette différence est indépendante de la durée de l'addiction et du temps du traitement. Cela suggère que l'hépatite C pourrait être associée à des modifications métaboliques qui conduisent à augmenter la posologie de méthadone.

4.6.3.2.3 De patient alcoolo-dépendant

La consommation d'alcool a pour conséquence une augmentation du pic plasmatique et une accélération de la pente d'élimination. Cet effet « turbo » est recherché chez certains patients qui sont à la recherche de « sensations » ou chez des patients sous dosés qui sont à la recherche d'un effet compensateur.

Il y a une corrélation entre la posologie de méthadone et le craving pour l'héroïne et l'alcool. Les patients recevant des posologies basses présentent un plus fort craving pour l'héroïne et l'alcool.

La recherche d'une posologie adéquate est un facteur essentiel de succès du traitement, car elle minimise ce craving, en même temps qu'elle réduit les symptômes de psychiatriques.

4.6.3.2.4 D'abus de médicaments psychotropes

La fréquence élevée de l'usage de médicaments psychotropes chez les patients traités par MSO nécessite une attention particulière. Il faut de plus ajouter le rôle aggravant de l'alcool. Le clorazépate dipotassique (Tranxène®) et le flunitrazépate (Rohypnol®) sont le plus souvent en cause aujourd'hui. Les effets recherchés sont le plus souvent l'atténuation des signes de manque aux opiacés, la gestion de la descente après consommation de produit stimulant ou hallucinogène, ou encore les effets propres des BZD. On peut noter un risque accru d'effet de désinhibition, accompagné d'un sentiment d'invincibilité facilitant le passage à l'acte ainsi qu'une amnésie rétrograde. Cela a entraîné des modifications récentes de leur cadre de prescription et de dispensation.

L'usage abusif des BZD, souvent couplé à l'alcool, est le fait d'une minorité de patients traités par MSO, en grave difficulté.

L'utilisation de médicaments psychotropes reste souvent utile et nécessaire chez les patients sous TSO qui présentent fréquemment des troubles du sommeil, des symptômes anxieux et des troubles de l'humeur. Mais il importe de respecter quelques règles :

- Ø interroger systématiquement les patients sur leur consommation passée ou présente et savoir identifier les mauvaises utilisations de psychotropes (BZD, alcool, etc.)
- Ø ne pas banaliser la prescription de psychotropes, en particulier BZD;
- Ø sensibiliser les patients sur les interactions avec l'alcool ou la BHD (effets désinhibiteurs et amnésiant, risque de dépression respiratoire, etc.);

- Ø privilégier le recours à une seule molécule, les dosages faibles de BZD et respecter les règles de prescription (en particulier pour le clorazépate dipotassique et le flunitrazépate);
- Ø éventuellement recourir à une dispensation fractionnée des médicaments psychotropes.

4.6.3.3 Mauvaise utilisation des MSO

L'utilisation est dite mauvaise lorsqu'elle n'est pas conforme avec les règles de bon usage définies par l'AMM et figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). La mauvaise utilisation est particulièrement visible pour la BHD, mais existe aussi pour la méthadone.

Les problèmes rapportés sont notamment :

- Ø l'utilisation de la BHD par injection IV (selon les études analysées, 13 % à 46 % des personnes traitées par BHD l'utilisent par voie injection IV avec une fréquence variable, de tous les jours à moins d'une fois par mois). Elle peut être aussi fumée ou sniffée;
- Ø les complications générales et locorégionales dues à l'injection par voie IV ou pernasale;
- Ø le risque de décès associé à la méthadone et/ou aux polyconsommations;
- Ø les coprescriptions en général et en particulier de BZD, qui sont coprescrites avec la BHD dans 22 % à 56 % des cas selon les études ;
- Ø la dévalorisation du traitement pour la personne traitée et son entourage du fait de sa mauvaise utilisation ;
- Ø l'émergence d'une dépendance primaire aux MSO.

Les facteurs de mauvaises utilisations des MSO sont variés et souvent imbriqués. Dans un souci de clarté, les facteurs suivants peuvent être distingués :

- Ø facteurs liés aux médecins prescripteurs dont le respect des modalités de prescription (indication en cas de pharmacodépendance aux opiacés, posologie, durée de prescription, etc.) sont parfois variable;
- Ø facteurs liés aux pharmaciens, concernant les modalités de dispensation des MSO;
- Ø facteurs liés aux personnes dépendantes des opiacés (motivation pour débuter et suivre le traitement, mauvaise observance du traitement, co-consommation, existence de comorbidités psychiatriques et/ou somatiques, facteurs sociaux, etc.). Ils soulignent la nécessité de l'évaluation préalable de la personne dépendante des opiacés par le médecin prescripteur. Cette évaluation initiale doit être répétée régulièrement ;
- Ø facteurs liés à l'offre et à l'organisation des soins (présence ou non d'un CSST à proximité, isolement ou non du médecin prescripteur, etc.);
- Ø facteurs liés à la qualité de l'alliance thérapeutique (personnalisation du projet thérapeutique et des objectifs de soins partagés);
- Ø facteurs liés aux médecins conseils des caisses d'assurance maladie (nombre de contrôles, retour d'information vers les médecins prescripteurs, etc.);
- Ø facteurs liés à la formation, initiale et continue, adaptée aux différents intervenants du champ des addictions.

L'ensemble de ces données, la dispersion encore actuelle des pratiques professionnelles et l'absence de consensus sur les pratiques à adopter pour faire face aux mauvaises utilisations justifient l'élaboration de ces recommandations.

4.6.4 Suivi du patient en période de stabilisation

Les premières semaines permettent d'instaurer une relation thérapeutique, d'évaluer la situation du patient et d'équilibrer son traitement. Il est nécessaire de soutenir, voire d'accompagner le patient dans ses démarches et ses soins, de prendre si besoin un rendezvous auprès d'un psychologue, d'un diététicien (pas de remboursement en dehors d'un réseau de santé), d'un psychiatre, d'un hépato-gastro-entérologue ou d'un infectiologue, enfin d'un travailleur social. On recherche, en collaboration avec le patient, les signes d'un sous-dosage ou surdosage. Le travail en équipe ou en réseau est primordial.

La réévaluation régulière de la prise en charge, la recherche de la bonne posologie et la vigilance concernant d'éventuelles mauvaises utilisations ou une reprise de consommation sont impératives tout au long du suivi (bilans urinaires réguliers, voire méthadonémie aident à la prise en charge).

Si un relais est effectué auprès d'un médecin de ville après initialisation en CSAPA ou en établissement de santé, un échange régulier d'informations est utile, surtout dans le cas où le médecin généraliste souhaite poursuivre la prescription du MSO sans s'engager dans la prise en charge psychosociale, qui est alors poursuivie par le CSAPA ou l'établissement.

L'existence de mauvaises utilisations ou de difficultés de prise en charge doit conduire à modifier la stratégie : consultations plus fréquentes, durée plus courte des délivrances. Si le patient est suivi en médecine de ville, une absence d'amélioration des problèmes rencontrés doit conduire à une réorientation du soin, soit vers un autre médecin, soit, surtout, vers un centre spécialisé.

4.6.5 Quand et comment arrêter un TSO

Le maintien de la substitution reste un objectif prioritaire, et non son arrêt.

4.6.5.1 Pourquoi interrompre le TSO?

La demande d'arrêt du TSO ne peut, en dehors de circonstances exceptionnelles, venir que du patient lui-même.

Il n'y a pas de durée optimale pour un TSO. Il faut soutenir le patient dans son projet d'arrêter un TSO, suggérant des modalités d'arrêt les plus efficaces et les moins douloureuses possible. L'expérience montre la possibilité d'arrêts lentement dégressifs. Les modalités de diminution sont gérées par le patient lui-même, en fonction de ses symptômes. Il est illusoire de fixer une durée *a priori* au processus de diminution en vue de l'arrêt d'un TSO. Aucun critère fiable ne permet de prédire le succès ou l'échec d'une tentative d'arrêt d'un TSO. Il existe cependant des contextes plus favorables que d'autres (bonne insertion, arrêt de longue date de toutes substances non prescrites, etc.).

4.6.5.2 Comment arrêter un TSO?

Il n'existe aucun protocole spécifique validé.

Ø La demande d'arrêt est brutale : le sujet veut interrompre rapidement un traitement :

Aucun auteur n'envisage de sevrage rapide avec la méthadone pour des posologies fortes. Le sevrage est conduit en milieu hospitalier, avec un traitement symptomatique : antihypertenseurs centraux, alphabloquants, voire d'autres opiacés (BHD ou Dihydrocodéine), BZD et hypnotique.

Ø La demande d'arrêt se situe dans un contexte plus favorable :

Le sevrage progressif de la méthadone s'effectue très lentement, par paliers de 5 à 10 mg, d'autant plus lentement que la dose est plus faible, à la demande du patient, puis 1 jour sur 2,

voire 1 jour 3, puis arrêt, ou dilution progressive du sirop de méthadone (l'atout de la gélule à 1 mg est alors majeur).

Ø Une dernière modalité, non exceptionnelle, d'arrêt est le changement de molécule :

Il est recommandé de diminuer progressivement la posologie du médicament que l'on souhaite arrêter avant de changer de molécule.

Le passage de la méthadone à la BHD requiert une réduction de la dose au moins jusqu'à 30 mg et un intervalle libre d'au moins 24 heures entre la dernière prise de méthadone et la première prise de BHD.

Le passage de la BHD vers la méthadone requiert lui aussi un intervalle libre, d'une durée un peu moindre (16 heures peuvent suffire).

4.6.6 Les relais villes

Aujourd'hui plus de la moitié des patients traités par la méthadone sont suivi par un médecin de ville. Ceci est probablement la conjonction de plusieurs phénomènes :

- Ø l'âge moyen des centres (3 à 6 ans), qui adressent des patients stabilisés et chez lesquels les problèmes médico-psycho-sociaux les plus lourds ont été en partie réglés.
- Ø le souci de rendre accessible la méthadone à des patients éloignés géographiquement des centres et pour lequel un relais rapide est organisé.
- Ø le niveau de formation croissant des médecins généralistes qui ont acquis une expérience dans la prise en charge des patients pharmacodépendants, et qui permettent cette prise en charge en ville, souvent en coopération avec les personnels du centre pour le suivi psycho-social.
- Ø la demande du patient ou des soignants des centres, d'un passage en ville comme retour à une certaine normalité (un pharmacien, un médecin de ville).

- Ø le recrutement continu de nouveaux patients (échec à la BHD, polyconsommateurs,...) et, qui obligent au re-nouvellement de la file active.
- Ø 1' « ouverture » des centres vers la « ville », en partenaire des réseaux de soins.

Là encore, comme par ailleurs, la pratique des relais est différente d'un centre à l'autre, et peut-être conditionnée par de nombreux facteurs (croyance des équipes dans la faisabilité du relais, existence d'un réseau de MG à proximité, expérience positive ou négative de relais déjà réalisé, file active ...), et motivée par de nombreux éléments inhérents aux patients.

Parmi ceux-ci, on peut noter:

- Autonomie du patient dans la gestion de son traitement
- Posologie de méthadone stabilisée
- Réinsertion sociale (droits sociaux, revenu minimum)
- Consommations associées limitées
- Eloignement géographique du centre
- Désir du patient d'être suivi par son médecin de famille
- Activité professionnelle non compatible avec les horaires du centre
- Prise en charge des pathologies associées lourdes assurées (sida, pathologies psychiatriques, ...)
 - choix du médecin, du pharmacien, ordonnance de relais, quels patients

4.7. Finalités et résultats des TSO

4.7.1 Finalités

Initialement, les objectifs généraux fixés à la diffusion des TSO ont été précisés lors de l'autorisation pour tous les CSAPA de prescrire de la méthadone.

Ils consistaient à :

- prévenir la survenue de problèmes sanitaires découlant de l'usage d'opiacés « en aidant à la réduction de la consommation de drogues issues du marché illicite et en favorisant un moindre recours à la voie injectable » ;
- favoriser l'insertion des usagés dans un processus thérapeutique et faciliter le suivi médical d'éventuelles pathologies associées à la toxicomanie, d'ordre psychiatrique et/ou somatique ;
- contribuer à l'insertion sociale des usagers ;
- l'objectif ultime étant de permettre à chaque patient d'élaborer une vie sans pharmacodépendance, y compris à l'égard des MSO.

Aujourd'hui, le remplacement de la consommation d'opiacés illicites par un MSO, qui n'est pas strictement une équivalence ou « substitution vraie », a pour finalité principale de permettre aux personnes dépendantes d'abandonner leurs comportements addictifs et de se dégager du centrage de leur existence sur les effets et la recherche délétères du produit, pour retrouver tout ou partie de leur liberté et globalement une meilleure qualité de vie. En réduisant ainsi les divers dommages induits, ces stratégies thérapeutiques sont également de nature à répondre aux attentes de la société.

En pratique, les TSO permettent aux patients de réduire ou cesser leur consommation d'opiacés illicites et favorisent ainsi la modification de leurs comportements de consommation et habitudes de vie. La demande d'un TSO est un moyen pour le patient dépendant de rencontrer un professionnel de santé et de nouer avec lui une relation de confiance dans le respect mutuel, pour prescrire le MSO dans une prise en charge globale somatique, psychologique et sociale. Il sera maintenu aussi longtemps que nécessaire, voire indéfiniment. Cependant, après une phase de stabilisation avec arrêt de la consommation d'opiacés illicites et une évolution personnelle, la diminution très progressive du traitement,

décidée d'un commun accort par le patient et ses soignants, pourra conduire au sevrage complet et à l'arrêt d'éventuels mésusages d'autres substances psycho-actives.

Cette finalité est de nature à répondre aux attentes :

- des personnes dépendantes elles-mêmes ;
- des professionnels de la santé et notamment des intervenants spécialisés ;
- de la société.

Elle invite à multiplier sur le territoire et faire connaître les lieux d'accueil pour favoriser la mise à disposition des TSO et permettre l'accès aux soins.

4.7.2 Objectifs et résultats attendus pour le patient

4.7.2.1 Objectifs des personnes dépendantes des opiacés

Ils sont multiples selon la nature de leur parcours et de leurs projets personnels :

- soulager un état de manque douloureux ;
- assurer une gestion personnelle de la dépendance
- diminuer, voire cesser la consommation des opiacés illicites en s'accommodant du maintien de la pharmacodépendance de substitution ;
- parvenir à une abstinence complète d'opiacés, y compris de tout MSO ;
- parvenir *in fine* à la résolution complète de toute problématique de mésusage de substances psycho-actives.

Les trois derniers objectifs supposent le souhait du patient dépendant de se dégager de la consommation d'opiacés et du cycle de renforcement, et d'être soutenu dans sa démarche. Ils demanderont une évolution personnelle, du temps et souvent un accompagnement.

Le premier contact avec le médecin est déjà en soi la reprise d'une communication avec la société. Le patient a dû souvent surmonter une appréhension vis-à-vis des professionnels de santé dont il redoute le jugement. La première consultation a pour objectif d'atténuer l'angoisse et de soulager les souffrances physiques et morales.

Que l'initiation du TSO soit immédiate ou reportée à une échéance fixée d'un commun accord, la demande d'un MSO est l'occasion d'offrir au patient toute une palette de soins médicaux et psychologiques, et de faire le cas échéant le bilan de ses problèmes sociaux. Le TSO est un « passeport pour les soins ».

Ces objectifs peuvent s'appuyer sur des motivations de plusieurs ordres :

- *personnel*: par exemple, être soulagé de sa souffrance physique et morale, parvenir à une abstinence totale de drogues, à une autonomie, à s'occuper de ses enfants etc., ou également assurer une meilleure gestion personnelle de sa dépendance en améliorant le confort de la prise des opiacés en gérant la prise d'autres substances psycho-actives, etc.,
- stratégique: mieux gérer ses consommations de drogues, « faire plaisir » à son entourage, etc..
- *médical*: diminuer les risques de complications, accéder à des soins, faciliter le traitement de pathologies associées, etc.;
- social et économique: par exemple, s'écarter du « milieu drogue » et du trafic illégal, accéder à des ressources, à un logement, à une couverture sociale, à un emploi ; éviter de se retrouver en butte avec la police et la justice, de devoir se soumettre à une injonction thérapeutique ou une obligation de soins ; ou utiliser le système parce que c'est un droit, revendre une partie des MSO prescrits, etc.

On peut noter que certains objectifs et motivations incluent l'abandon des consommations des drogues illicites et d'autres non. Néanmoins, ces objectifs et motivations sont susceptibles d'évoluer au cours du traitement. Le temps est un facteur indispensable à prendre en compte.

La mise en place du TSO suppose que plusieurs de ces objectifs soient partagés avec le/les soignants dans le cadre de l'élaboration du projet de soin individualisé et de la construction d'une alliance thérapeutique.

4.7.2.2 Résultats des personnes dépendantes des opiacés

Sur le plan personnel, le patient dépendant doit voir s'améliorer à la fois sa santé et son statut social :

- accès à une couverture sociale,
- accès au logement,
- amélioration de son insertion sociale,
- amélioration de son insertion professionnelle,
- amélioration de sa qualité de vie et de celle de son entourage ;

4.7.3 Résultats attendus

4.7.3.1 En terme de santé publique

En ce qui concerne le domaine de santé publique, on attend du traitement de la dépendance aux opiacés par les MSO :

- une diminution de la mortalité et de la morbidité liées aux usages de drogues, et notamment :
 - Ø Une réduction du nombre des surdoses.
 - Ø Une réduction de la consommation d'héroïne et des risques liés à son administration (IV, sniff),
 - Ø L'amélioration de la prévention et du traitement des co-morbidités infectieuses (hépatites, infection par le VIH, tuberculose) et la diminution du nombre de décès qui leur sont liés,
 - Ø Une meilleure prise en charge des co-morbidités psychiatriques (forme grave d'anxiété, états dépressifs, etc.),
- une amélioration de l'issue des grossesses,
- une amélioration de la santé globale de la population.

4.7.3.2 Sur le plan social et économique

Les résultats attendus sur le plan social et économique sont :

- une amélioration de l'insertion professionnelle et sociale,
- une diminution de la délinquance et du trafic liés aux usages de drogues,
- une diminution des incarcérations,
- la limitation du développement d'une économie parallèle,
- la possibilité d'asseoir les traitements sur le réseau existant des médecins généralistes, des centres spécialisés (CSST et centres d'addictologie) et des établissements de santé,
- une diminution du coût des prises en charges (efficience),
- et plus globalement une baisse du coût social lié aux usages de drogues illicites, avec une amélioration du rapport coût/bénéfice.

Chapitre 5:

Mise en place d'une nouvelle forme galénique : exemple du CSAPA Hospitalier de Melun

5.1 Présentation du produit et indication

Panel des boîtes de méthadone présentes sur le marché Français

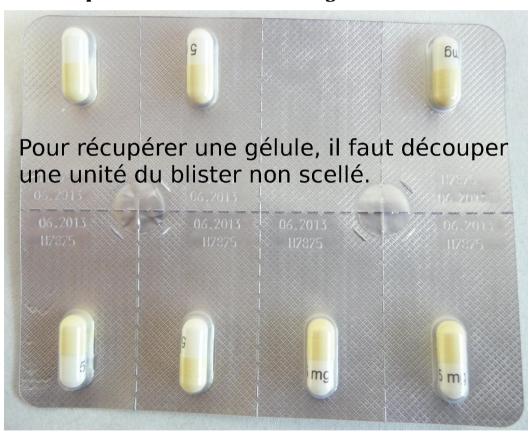


5.1.1 Le médicament

La méthadone sous forme gélule est disponible sur le marché depuis le 21 Avril 2008. La gélule est constituée d'un corps de couleur blanche comportant l'inscription en couleur noire du dosage et d'une coiffe de couleur.

	Couleur de la boîte	Couleur du corps de la gélule
METHADONE AP-HP 1 mg, gélule	Grise	Rose
METHADONE AP-HP 5 mg, gélule	Jaune pale	Ivoire
METHADONE AP-HP 10 mg, gélule	Jaune or	Jaune
METHADONE AP-HP 20 mg, gélule	Rose pale	Caramel
METHADONE AP-HP 40 mg, gélule	marron	Brune

Plaque d'aluminium thermoformée de gélules de méthadone



La méthadone est conditionnée au nombre de 7 gélules par boîte. La plaquette thermoformée contenant les gélules est sécurisée (protection enfant). Pour récupérer une gélule, il faut découper une unité du blister. Puis peler chaque unité à partir du coin non scellé pour accéder à la feuille d'aluminium qui peut être percée afin de libérer la gélule.

METHADONE AP-HP TING GÉRILE RECORDATI Peler l'unité à partir du coin non scellé pour accéder à la feuille d'aluminium afin de libérer la gélule recordation de libérer la gélule

Protocole d'ouverture d'une gélule de méthadone

5.1.2 L'indication

La méthadone gélule est indiquée dans le traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins 1 an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives.

La forme gélule n'est pas destinée à la mise en place d'un traitement par la méthadone.

La forme gélule sera d'emblée prescrite à la posologie correspondant à la posologie d'entretien atteinte avec la forme sirop.

La première prise de gélule doit avoir lieu le lendemain de la dernière prise de sirop, à l'heure habituelle.

La posologie se situe habituellement entre 60 et 100 mg/jour, même si des doses supérieures peuvent être nécessaires chez certains patients.

Les modifications de posologies ultérieures seront fondées, comme pour la forme sirop, sur la réévaluation clinique du patient en tenant compte des prises en charge associées.

Le traitement sera administré en une mono prise quotidienne.

5.2 Condition de prescription de la gélule de méthadone

Les conditions de prescription de la gélule sont très encadrées et réglementés afin de limiter le risque d'abus et d'usage détourné de cette forme de méthadone, notamment la prise du médicament par des patients non dépendants aux opiacés, peu tolérants voire naïfs, pour lesquels il existe un risque létal pour une dose de l'ordre de 1 mg/kg.

En cas d'usage détourné ou de mésusage avéré de la gélule par un patient (tentative d'injection, usage illicite), le médecin devra obligatoirement revenir à une prescription de méthadone sous forme sirop.

Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans volontaires.

Par son statut de stupéfiant, la méthadone suit les conditions de prescription et de délivrance suivantes :

- Ü Prescription sur ordonnance sécurisée. La date, les dosages et le nombre de gélules doivent être écrites en toute lettre.
- Ü Durée maximale de prescription limitée à 14 jours. Délivrance fractionnée par période de 7 jours maximum. Le prescripteur mentionnera sur l'ordonnance la durée de traitement correspondant à chaque fraction. Toutefois, pour des raisons particulières tenant à la situation du patient, le prescripteur peut exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois ».
- Ü Dans le cadre d'une délivrance en officine, la prescription pourra, en cas de nécessité, préciser que la dispensation par le pharmacien doit se faire quotidiennement.

De plus, ce médicament est soumis à prescription initiale semestrielle réservée aux médecins exerçant en centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSAPA) ou aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.

A l'instauration du traitement, les patients doivent accepter les contraintes de prise en charge :

- Ü Consultation semestrielle en CSAPA ou en service hospitalier spécialisé dans les soins aux toxicomanes
- Ü Se soumettre à une analyse urinaire de contrôle à l'instauration du traitement et à l'occasion de chaque renouvellement de la prescription.

Cette analyse urinaire vérifiera la réalité de la prise de méthadone et l'absence de consommation récente d'opiacés. Les contrôles portent sur : la méthadone, les opiacés naturels et/ou de synthèse, l'alcool, la cocaïne, l'amphétamine, les dérivés amphétaminiques, le cannabis et le LSD. La recherche et le dosage des produits listés ne sont pas systématiques mais sont effectués sur demande du prescripteur.





La primo-prescription de la gélule de méthadone sera faite par un médecin exerçant en CSAPA ou en service spécialisé dans les soins aux toxicomanes, auquel le médecin traitant aura adressé son patient, en accord avec ce dernier.

Après la mise en place du traitement par la gélule de méthadone, le médecin primoprescripteur adressera à nouveau le patient vers le médecin traitant.

Lors de chaque prescription initiale, l'ordonnance de délégation établie par le médecin devra mentionner, en accord avec le patient, le nom du médecin traitant et le nom du pharmacien ou de l'officine qui assurera la délivrance.

Lors du premier renouvellement de prescription par le médecin traitant, le patient devra présenter au pharmacien d'officine l'ordonnance de délégation du primo-prescripteur ainsi que celle du médecin traitant.

5.3 Plan de gestion de risques de l'Afssaps

Chez les sujets naïfs aux opiacés ou peu dépendants, la prise de méthadone est potentiellement létale à partir de 1 mg/kg. En raison de cette forte toxicité, trois principaux risques sont à craindre : l'absorption accidentelle par un enfant, susceptible de conduire à son décès, la diffusion de la forme gélule sur le marché parallèle (trafic), pouvant avoir comme conséquence un accroissement du risque de surdose, en particulier chez les sujets naïfs aux opiacés, et le mésusage, avec en particulier, l'injection de la gélule.

Les mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque sont les suivantes :

- Ü La sécurisation du produit et de l'accès au produit, pour lutter contre les risques précités avec :
 - la mise en place d'un blister sécurisé « child proof »,
 - l'introduction, dans la composition de la gélule, d'un agent aux propriétés gélifiantes, afin de limiter le risque d'injection,
 - le dosage maximum retenu (40 mg, contrairement au sirop qui possède un dosage à 60 mg),
 - l'établissement d'un cadre strict d'accès à la gélule,
 - l'application systématique du protocole L.324-1 du Code de la Sécurité Sociale entre le patient, le médecin traitant, le médecin conseil de la caisse primaire d'assurance maladie et le patient.
- Ü La mise en place par le laboratoire, d'une surveillance renforcée de pharmacovigilance et de pharmacodépendance, avec en particulier :
 - la transmission immédiate à l'Afssaps de tout effet indésirable grave ou abus grave, toute intoxication accidentelle et tout cas impliquant un enfant,
 - la transmission mensuelle à l'Afssaps d'un bilan incluant : les cas notifiés de pharmacovigilance et de pharmacodépendance ; le nombre de patients traités pour chaque forme (sirop et gélule) de méthadone ; des informations sur les pratiques de substitution et de mésusages (injection, prescription hors cadre, diffusion sur le marché parallèle) identifiées auprès d'intervenants en

toxicomanie, et d'associations d'usagers et de patients.

_

- Ü La mise en place d'un suivi national renforcé de pharmacovigilance, de pharmacodépendance et de toxicovigilance par l'Afssaps, en partenariat avec l' InVS.
- Ü La mise en place par le laboratoire, d'une étude observationnelle de cohorte, afin de suivre plus précisément les premiers patients passant du sirop à la gélule.
- Ü La mise en place d'un plan de communication à destination des professionnels de santé et des patients concernés, avec en particulier :
 - l'envoi d'une lettre d'information à l'ensemble des professionnels de santé concernés, afin de les informer de la mise sur le marché du médicament, de son bon usage et des risques liés à son utilisation,
 - la remise aux patients, lors de la primo-prescription ou primo-délivrance, d'une lettre d'accompagnement les informant des risques encourus en cas de mésusage, pour eux-mêmes et pour leur entourage (Cf. annexe 7),
 - la diffusion de l'information sur le bon usage de la méthadone « forme gélule » dans des revues ciblées.

5.4 Illustration par le Carrousel de Melun

Lors de la mise sur le marché de la gélule de méthadone, le Docteur Lemaire a établie que 23 de ses patients pourraient bénéficier de cette nouvelle forme galénique (contre 54 patients sont sous forme sirop).

5.4.1 Le profil patient concerné par la gélule

Pour répondre aux exigences de cette nouvelle forme pharmaceutique de la méthadone, l'équipe du Carrousel a établie un certain nombre de critères que les patients doivent accepter :

- Le respect de la mono prise, méthadonémie stable
- le respect de la posologie prescrite,
- une bonne observance du traitement,
- la poursuite de la consommation d'héroïne est abandonné, les bilans urinaires doivent être négatifs aux opiacés,
- le sujet ne doit pas avoir de co-addictions (Cocaïne, THC, Alcool, BZD) majeurs,
- pas de co-morbidité psychiatrique non traités ou non stabilisés
- les mésusages de la méthadone: antécédents de tentatives d'injection en intraveineuse, le stockage, le trafic, la revente.

5.4.2 Mise en place de la méthadone gélule

Ü Lorsqu'il s'agit d'un patient suivi au CSAPA:

- Décision en équipe médico-infirmière de la mise du patient sous la forme gélule. Le patient doit répondre à un certain nombre de critères énumérés cidessus.
- Rendez-vous systématique avec le médecin qui présente la nouvelle forme galénique, remise aux patients de la fiche d'accompagnement éditée par l'Afssaps,
- Délivrance par l'infirmière de la gélule de méthadone après commande auprès de la PUI de l'hôpital de Melun pour réajuster le stock et après un test urinaire rapide.

- Ü Lorsqu'il s'agit d'un patient suivi en médecine de ville :
 - Rendez-vous téléphonique où le Carrousel spécifie la nécessité de venir avec une prescription récente et une lettre du médecin généraliste prescripteur
 - Entretien d'accueil avec la secrétaire du Carrousel qui recueil les données administratives du patient
 - Réalisation par l'infirmière du service d'un test-minute de toxicologie urinaire qui confirme la prise de méthadone et l'abstinence à 5 produits et aux BZD
 - Entretien avec le médecin addictologue pour évaluer la faisabilité de la mise sous gélule après recueil des antécédents addictologiques et psychiatriques du patient. Le médecin établit un diagnostic addictologique.
 - Temps éducatif avec présentation de la gélule de méthadone
 - Rédaction de l'ordonnance de délégation valable 6 mois
 - Rédaction d'une lettre aux médecins traitant spécifiant les conditions de prescription et les dispositions administratives à réaliser (protocole de soins à contractualiser avec le patient et le médecin de la sécurité social).

5.4.3 Organisation de la PUI de l'hôpital de Melun

Le laboratoire BOUCHARA- RECORDATI qui produit la méthadone a établie un vaste plan de communication auprès des professionnels de santé concernés. Un représentant de ce laboratoire est rentré en contact avec la pharmacie de l'hôpital de Melun, leur proposant une présentation de cette nouvelle forme galénique. Le chef de service de la pharmacie, le Docteur Chabert a bien évidemment accepté cette proposition. Un rendez-vous avait été pris.

En parallèle, le Docteur Lemaire du CSAPA, elle aussi informée par le laboratoire de cette nouvelle forme de méthadone, établissait le nombre de patient pouvant bénéficier de la méthadone gélule, ainsi que leur dosage pour établir la dotation en gélule.

Après la formation de la PUI de l'hôpital de Melun, le Docteur Chabert pris contact avec le Docteur Lemaire, qui lui fournit la dotation de son service en méthadone gélule. La pharmacie de l'hôpital a donc passé commande auprès du laboratoire.

5.5 Remarque sur l'équivalence thérapeutique des formes sirop et gélules de méthadone

D'après une étude publiée par le FLYER (Bulletin de liaison des Centres de Soins Spécialisés pour Toxicomanes et médecins relais, réseaux de soins, pharmaciens d'officine, ECIMUD et structures de soins auprès des usagers de drogues) en Avril 2010, la bioéquivalence thérapeutique des gélules de méthadone avec le sirop de méthadone semble confirmé. Cette bio-équivalence serait de 99,6 % avec un intervalle de confiance de 99 %.

Après le passage à la gélule, le score de Handelsman n'a pas évolué, ni les consommations annexes licites et illicites, dont on aurait pu penser qu'elles seraient augmentées en cas de défaut de bio-équivalence. Objectivement, il n'y a pas d'apparition de signes cliniques ou de modification de consommation pouvant évoquer un manque d'équivalence thérapeutique entre les deux formes.

Cette étude a été réalisée principalement par des médecins généralistes suivant déjà des patients sous méthadone sirop (qui leur ont été adressé bien avant l'étude après primoprescription en service spécialisé), par conséquent cette étude montre également la faisabilité de ce passage du sirop vers la gélule en médecine de ville.

La mise à disposition des gélules de méthadone semble répondre à ce qu'on en attendait. Néanmoins, certains patients, ont verbalisé leur attachement à la forme sirop, « la fiole », et à « son goût particulier qui nous rappelait qu'on avait bien pris quelque chose, avec la gélule ont n'a plus cette impression ». Il existe donc de manière certaine, un stress anxiogène lié au changement de forme qui peut se caractériser par la sensation d'être en manque, voire même pour certains, de surdosage.

5.6 Avantages et risques de la méthadone gélule

5.6.1 Avantages

Pour les patients, la forme gélule a de nombreux avantages :

- Plus de goût amer et sucré du sirop
- Absence de sucre (et donc avantages pour les problèmes bucco-dentaires)
- Absence d'alcool
- Discrétion de la gélule et aspect pratique lié au transport et au stockage du traitement
- Efficacité thérapeutique
- Et surtout, existence du dosage à 1 mg qui rassure les patients qui ont de faibles dosages et qui souhaitent arrêter leur traitement de substitution. Parmi ceux-ci, ce dosage a permis à ¾ d'entre eux de diminuer leur posologie sans difficulté et d'avoir une perspective d'arrêt de la méthadone sans anxiété anticipatoire.

5.6.2 Risques et solutions associées

Les risques encourus par la mise sur le marché de cette gélule de méthadone sont :

- L'ingestion accidentelle par un enfant ou par une personne naïve : La gélule est contenue dans un blister sécurisé qu'aucun enfant ne réussira à ouvrir seul ; le dosage maximum de la gélule est de 40 mg (il existe un dosage à 60 mg pour le sirop) ; de plus l'Afssaps a mis en place d'un plan de gestion des risques liés à la gélule comme nous l'avons vu précédemment.
- Le trafic et le marché noir : c'est pourquoi les conditions de prescription et de délivrance sont aussi restreintes ; le laboratoire commercialisant la méthadone gélule a mis en place un plan de communication auprès des professionnels de santé (médecins spécialisés, médecins généralistes, infirmiers, pharmaciens...) ; de plus comme le sirop de méthadone, la gélule est classée parmi les stupéfiants ce qui augmente les restrictions de délivrance

-	L'injection intraveineuse : Le laboratoire BOUCHARA-RECORDATI a ajouté
	un gélifiant rendant la solubilisation de la gélule difficile.

ANNEXES

ANNEXE I

Documents institutionnels du CSAPA du lieu de stage

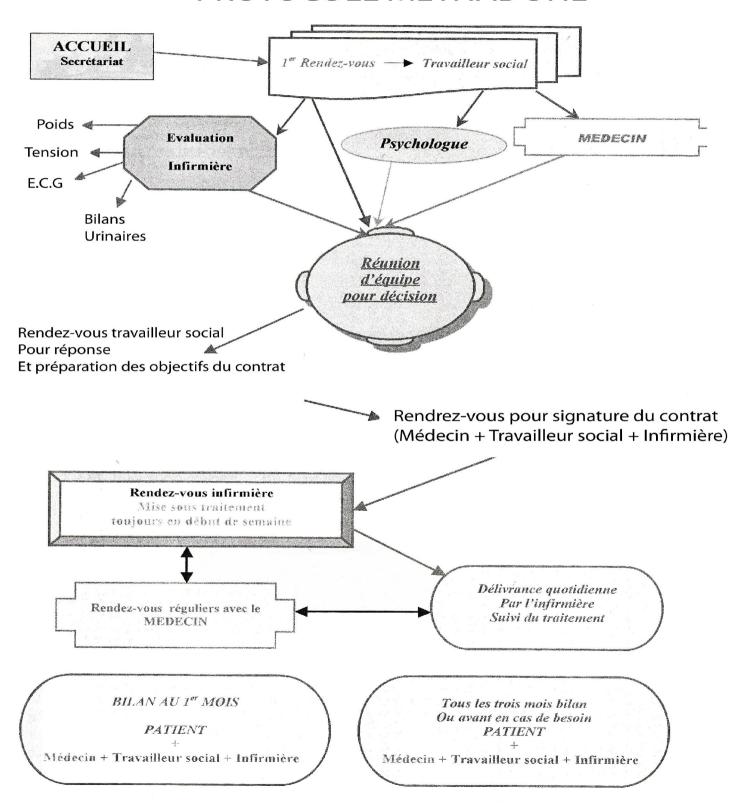
Annexe 1 : Commande de méthadone à la PUI de l'hôpital de Melunp.209
Annexe 2 : Protocole Méthadone établit au CSAPA de Melun
Annexe 3 : Prise en charge d'un patient au CSAPA de Melun
Annexe 4 : Bilan après 3 mois de traitement par la méthadonep.212
Annexe 5 : Protocole des posologies d'initiation à la méthadone au CSAPA de Melunp.213
Annexe 6 : Contrat Méthadone du CSAPA de Melunp.214
Annexe 7 : Avenant au contrat pour le traitement de substitution par la méthadonep.217
Annexe 8 : Dotation de Méthadone buvablep.218
Annexe 9 : Dotation de Méthadone gélulep.219

Annexe 1:

C.S.S.T « CARROUSEL »	
7, place Praslin	
77000 MELUN	
Tel: 01.61.71.64.648	
Fax: 01.61.71.64.69	_
	Date:
	Destinataire : Pharmacie
Commentaires :	
Méthadone® SIROP	
E ma	
5 mg	
10 mg	
3	
20 mg	
40 mg	
40 mg	
60 mg	
Ŭ	

Annexe 2:

PROTOCOLE METHADONE



Annexe 3:



CENTRE HOSPITALIER MARC JACQUET 2, rue Fréteau de Pény - 77011 MELUN CEDEX

Tél.: 01.64.71.60.00

" LE CARROUSEL "

Centre spécialisé de soins aux toxicomanes 7, Place Praslin 77000 MELUN Tél : 01 64 39 99 71 / Fax : 01 64 37 90 40

DOCUMENT INDIVIDUEL DE PRISE EN CHARGE.

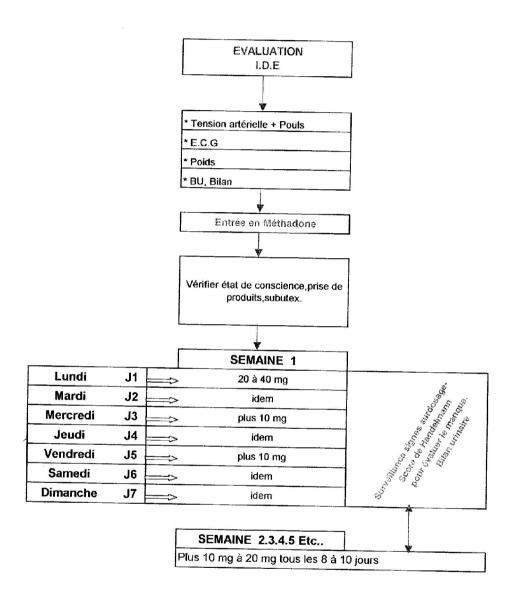
NOM:	PRENOM:
Date et lieu de naissance :	
Date d'arrivée :	Référent :
Suivis extérieurs :	
Motif de la 1 ^{ère} consultation :	
Quelle prise en charge souhaitez-vous?	
A] Suivi socio-éducatif. B] Suivi psychologique.	C] Suivi médical.
Objectifs personnels:	
- A court terme :	
- A long terme :	
Décision de l'équipe :	
° le patient est libre de cesser le suivi quand il le veut.	

Annexe 4:

BILAN A 3 MOIS.		
- Evolution du patient selon les appréciations de l'équipe :		
- Evolution selon le patient :		
- Souhaitez-vous continuer la prise en charge ?		
□ OUI——► Sous quelle forme ?		
□ NON — Pourquoi ?		
Quel sont vos nouveaux objectifs :		
Décision de l'équipe :		

Annexe 5:

INITIALISATION METHADONE



Annexe 6:



CENTRE HOSPITALIER MARC JACQUET

2, Rue Fréteau-de-Pény - 77011 MELUN CEDEX TÉL. : 01.64.71.60.00

"LE CARROUSEL"

Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes 7, Place Praslin 77000 MELUN Tél: 01 64 71 64 68 / Fax : 01 64 71 64 69 E.mail : csst.carrousel@ch-melun.fr

INDIVIDUEL

CONTRAT POUR LE TRAITEMENT DE SUBSTITUTION PAR LA METHADONE

Entre			
*			
Et l'équipe soign	ante		
La Méthadone d aider à :	constitue le premier palier d'un traitemer	nt à long terme dont les d	objectifs sont de vous
	Arrêter la prise d'héroïne et autres p	roduits psychoactifs.	
-	 trouver un état satisfaisant de santé physique et psychique, maintenir ou restaurer les liens sociaux, familiaux et une situation professionnelle 		
_	Vous sevrer de la méthadone à moyer	ou long terme.	

Ces objectifs thérapeutiques sont à prendre dans leur ensemble dès le début du traitement.

En choisissant ce traitement, vous acceptez de prendre un produit classé stupéfiant, créant une accoutumance et pouvant engendrer des effets secondaires. Ceux-ci seront majorés de façon importante par des traitements associés ou par une consommation d'alcool. La conduite automobile et le travail exposé à des risques peuvent s'avérer dangereux.



En décidant de vous engager dans ce traitement, vous acceptez les conditions suivantes :

- 1. La communication de votre identité et de votre domiciliation dans la limite strictement obligatoire par les textes réglementaires et législatifs.
- 2. De venir, sur rendez-vous tous les jours et de rencontrer l'infirmier(e). La délivrance de Méthadone se fera tous les jours uniquement de 9h à 15h sauf Samedi, Dimanche et jours fériés.

Les doses qui vous seront confiées pour les Samedis, Dimanches et jours fériés, sont sous votre entière responsabilité. Vous vous engagez à ne pas en faire d'autre usage que votre traitement et prenez note du fait qu'elles ne seront en aucun cas remplacées. Il en est de même pour les doses confiées lors d'un traitement aménagé.

Les flacons vides des doses confiées seront à rapporter à l'infirmier (e).

- 3. A rencontrer le médecin régulièrement pour renouvellement de votre prescription.
- **4.** De vous soumettre à un examen urinaire à la demande de l'équipe soignante. Le refus de fournir de l'urine ou sa falsification peut conduire à l'arrêt ou la suspension du traitement.
- 5. La délivrance d'une dose vous sera refusée en cas d'intoxication manifeste aux opiacés ou à tout autre produit et le rythme de la délivrance pourra être modifié pour les mêmes raisons.
- 6. Vous vous engagez à informer tout médecin amené à vous donner des soins ou à vous faire une prescription que vous êtes sous un traitement par Méthadone.
 Par ailleurs en raison du danger lié à l'association de certains médicaments avec la méthadone vous vous engagez à nous communiquer toutes prescriptions faites en dehors de notre service.
- 7. Pour les déplacements de longue durée (supérieure à 7 jours) le traitement méthadone devra être stabilisé, vous devrez prévenir l'équipe soignante suffisamment longtemps à l'avance.
- **8.** Lors de la signature de ce contrat un référent sera désigné. Il est garant des objectifs généraux ainsi que des objectifs personnels définis ci-dessous.
- **10.** Au court du premier mois, vous devrez réfléchir avec votre référent à un projet personnel et vous engager à atteindre les objectifs fixés.

OBJECTIFS :			
			1 1
			•
 Après la stabilisation de avec votre accord et l'a socio-éducatif dans le ce 	accord de l'équipe solonante (l'é	decine libérale pourra être mis en place, pendant, la poursuite du suivi psycho-	, -
12. Conditions particulières	à ce contrat :		
	,		
	•••••		
	•••••		

13. Ce contrat est révocat l'intérieur des locaux.	ele à tout moment en cas de r	recours à la violence ou de trafic à	
Le/la soussigné (e) con s'engager dans un traitement	firme avoir pris connaissance d méthadone, selon les conditions d	u contenu du contrat et demande à qui y sont exprimées.	
	Nom et prénom :		
	Melun, le		
	Signature :		

Annexe 7:



CENTRE HOSPITALIER MARC JACQUET

2, Rue Fréteau-de-Pény - 77011 MELUN CEDEX TÉL.: 01.64.71.60.00

"LE CARROUSEL"

INDIVIDUEL

AVENANT AU CONTRAT POUR LE TRAITEMENT DE SUBSTITUTION PAR LA METHADONE

- Vous demandez à nouveau le traitement de substitution à la méthadone dans notre centre.
- Les règles de délivrance du traitement restent inchangées par rapport au contrat initial.
- Votre référent : M

Objectife					
Objectifs:					
		 	-		
Conditions part	iculières :				
				4.55.492	
					Level News

Ce contrat est révocable à tout moment en cas de recours à la violence ou au trafic à l'intérieur des locaux.

Nom:

Prénom:

Melun le :

Signature:



Annexe 8:

CARROUSEL C.S.S.T.

DOTATION DE METHADONE BUVABLE

DOSAGE	DOTATION
METHADONE 5 mg / 3,75 ml monodose buvable	70
METHADONE 10 mg / 7,5 ml monodose buvable	140
METHADONE 20 mg / 15 ml monodose buvable	70
METHADONE 40 mg / 15 ml monodose buvable	210
METHADONE 60 mg / 15 ml monodose buvable	280

Signature du Pharmacien :

Pharmacie - CH Melun

Signature du médecin du C.S.S.T.:

Version 6 : Octobre 2010

Annexe 9:

CARROUSEL C.S.S.T.

DOTATION DE METHADONE GELULE

DOSAGE	DOTATION
METHADONE 1 mg gélule	28
METHADONE 5 mg gélule	42
METHADONE 10 mg gélule	70
METHADONE 20 mg gélule	77
METHADONE 40 mg gélule	182

Signature du Pharmacien:

Pharmacie – CH Melun

Signature du médecin du CSST.:

Version n° 6 : Octobre 2010

ANNEXE II

Outils d'aide à la prise en charge clinique

Annexe 10 : Recherche d'un signe de sur- ou de sous-dosage à la méthadone	.p. 221
Annexe 11 : Lettre d'information remise aux patients établie par l'AFSSAPS	.p.222
Annexe 12 : Critère de dépendance à une substance	.p.223
Annexe 13 : Syndrome de manque	.p.224

Annexe 10:

Score médecin

La cotation se fait pendant que le patient remplit son auto questionnaire, en l'observant sur une période de 5 minutes et non en lui posant des questions: Cocher 0 si absent

Extreme

က intens

÷ -- •

O Pas du tout

1, Je suls anxieux	2. Je ballle	3. Je transpire	4. Mes yeux larmolent	5. J'al le nez qui coule	6. J'ai la chair de poule	7. J'al des tremblements	8. J'ai des frissons chauds	9. J'ai des frissons frolds	10. Mas as et mes musclas me font mal	11. Je me sens nerveux	12. J'al des nausées	13. J'al des vomissements	14. Mes muscles tressautent	15. J'ai des crampes d'estomac	16. Je suis à bout de nerfs	SCORE TOTAL
1 si présent	Baillement (1 ou plus pendant la période d'observation)	· Rhinorrhée (3 ranifiements ou plus pendant la	période d'observation)	• Piloérection (observée sur le bras du patient)	· Transpiration	• Lamolement	· Mydriase	· Tremblement (mains)	· Frissons (le sujet grelotte et se recroqueville)	· Agitation (changement fréquent de position)	· Vomissements	· Fasciculations musculaires	· Crampes abdominales (le sujet se tient le ventre)	Anxieté (le sujet pianote, tape du pied, se plaint de	difficultes a respirer ou de parpitations, etc)	SCORE TOTAL

Score patient

cochant pour chaque item la case qui vous paraît le mieux correspondre à votre état en ce

moment:

Veuillez répondre aux questions suivantes en

Annexe 11:

Madame, Monsieur,

Votre médecin vient de vous prescrire de la méthadone sous forme de gélule.

Comme le sirop que vous preniez précédemment, ce médicament vous est destiné, et à vous seulement.

Les gélules doivent être absorbées par voie orale uniquement. Chaque gélule contient des agents gélifiants qui rendent très difficile sa transformation en un liquide injectable. En cas de tentative d'injection, vous prenez le risque de détériorer vos veines, et de mettre votre vie en danger.

Il existe un risque réel d'intoxication mortelle, pour un enfant qui absorberait de la méthadone, y compris à très faible dose. Ainsi, ne sortez jamais à l'avance les gélules de leur emballage et tenez toujours votre traitement hors de portée des enfants. En cas d'absorption accidentelle, prévenez immédiatement un médecin.

Par ailleurs, la prise de ce médicament peut également avoir des conséquences graves, voire mortelles pour les personnes ayant un niveau nul ou faible de dépendance aux opiacés. Vous ne devez donc en aucun cas céder à un tiers tout ou partie de votre traitement. La revente de votre traitement (ou d'une partie) peut en outre vous conduire à être interpellé pour trafic de stupéfiants.

En cas de mésusage, votre médecin pourra suspendre la prescription de ces gélules de méthadone et vous prescrire à la place d'autres formes de médicament de substitution (sirop de méthadone notamment).

La survenue de problèmes liés au mauvais usage de la forme gélule pourrait conduire les autorités de santé à restreindre l'accès à ce médicament.

Annexe 12:

Critères de dépendance à une substance

Mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 muis :

- (1) tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - (a) besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - (b) effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance
- (2) sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - (a) syndrome de sevrage caractéristique de la substance (voir les critères A et B des critères de Sevrage à une substance spécifique)
 - (b) la même substance (ou une substance très proche) est prisc pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
- (3) la substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
- (4) il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance
- (5) beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (p. ex., consultation de nombreux médecins ou déplacement sur de longues distances), à utiliser le produit (p. ex., fumer sans discontinuer), ou à récupérer de ses effets
- (6) des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance
- (7) l'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (par exemple, poursuite de la prise de cocaine bien que la personne admette une dépression liée à la cocaine, ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool)

Annexe 13:

LE SYNDROME DE MANQUE

	Sevrage aux opiacés	11.00
Grade	Signes cliniques	Chronologie
0	 Anxiété débutante Tension excessive Appétence aux opiacés 	
1	 Bâillements Rhinorrhée Hypersialorrhée Larmoiement Hypersudation Irritabilité 	6 à 8 h après la la dernière prise d'héroïne
2	 Mydriase Piloérection (« chair de poule ») Frissons avec tremblements Sensation de chaud et froid Anorexie Malaise général Anxiété croissante Syndrome pseudo-grippal 	12 h après
3	 Insomnie d'endormissement Nausées Douleurs abdominales Spasmes musculaires Polypnée HTA, tachycardie Lombalgies Agitation dans un contexte d'irritabilité (akathisie) 	Après 24 h à 48 h d'abstinence
4	 Angoisse intense Douleurs abdominales (coliques et intestinales) spasmodiques Diarrhée Vomissements Prolongement de l'insomnie 	

ANNEXE III

Glossaire des sigles et abréviations

ATV : Aire Tegmentale Ventrale

ACTH: Adrano Corticaux Trophic Hormone

ADN: Acide Désoxyribonucleique

ADSEA: Association Départementale pour la Sauvegarde de l'Enfant et de l'Adulte

ALAT : Alanine Amino Transférase ou Glutamate Pyruvate transaminase

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

APAM : Association pour le Progrès de l'Assurance Maladie

APL : Aide Personnalisé au Logement

APS Contact: Accueil Prévention Soutien Contact

ARN: Acide Ribonucleique

ASAT : Aspartate Amino Transférase ou Glutamate Oxaloacétique Transaminase

BHD: Buprénorphine Haut Dosage

BPCO: Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

BZD: Benzodiazépine

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

CAF: Caisse d'Allocation Familiale

CCAA : Centre de Cure Ambulatoire en Alcoologie

CHRS: Centre d'Hébergement et de Réinsertion Sociale

CIM 10 : Classification Internationale des Maladies 10^{ème} édition

CMP: Centre Médico Psychologique

CMU: Couverture Maladie Universelle

COMT: Catéchol Oxygène Méthyl Transférase

CROSMS: Comité Régional de l'Organisation Sanitaire et Médico-Sociale

CSAPA: Centre de Soin, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CSST : Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes

CTZ: Chemioreceptive Trigger Zone

CV: Curriculum Vitae

DAM: DiAcétylMorphine

DDASS: Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales

DRASS : Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DU: Diplôme Universitaire

ECG: ElectroCardioGramme

ECIMUD : Équipes de Coordination et d'Intervention auprès des Malades Usagers de

Drogues

EDDP: 2-Ethylidine-1,5-Diméthyl-3,3 DiphénylPyrrolidine)

ELSA: Equipe de Liaison et de Soins en Addictologie

EMDP: 2-Ethyl-5-Méthyl-3,3-DiphénylPyrrolidine

HBV: Virus de l'Hépatite B

HCV: Virus de l'Hépatite C

IFSI: Institut de Formation en Soin Infirmier

IMC : Indice de Masse Corporelle

ISRS: Inhibiteur Sélectif de la Recapture de Sérotonine

IV: Intra-Veineuse

LSD: Acide lysergique diéthylamide

MAO: Mono Amine Oxydase

MFB: Faisceau Médian Télencéphale

MG: Médecin Généraliste

MSO: Médicament de Substitution aux Opiacés

NMDA: N Méthyl D Aspartate

OD: Over Dose

ODE: Orientation et Développement et EMP

OEDT : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies

ONU: Organisation des Nations Unies

ONUDC: Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime

PA: Potentiel d'Action

PAT: Permanence Accueil Toxicomanie

PCA: Patient Control Analgesia

PCH : Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris

PES : Programme d'Echange d'aiguille et de Seringue

POMC: Pro-OpioMélanoCortine

PPSE: Potentiel Post Synaptique Excitateurs

PPSI: Potentiel Post Synaptique Inhibiteurs

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP: Résumé des Caractéristique du Produit

RMI: Revenu Minimum d'Insertion

SAJED : Service d'Aide aux Jeunes en Difficultés

SMPR: Service Médico-Psychologique Régional

SNA: Système Nerveux Autonome

SNC: Système Nerveux Central

SPA: Substance Psycho-actives

SPIP : Service Pénitentiaire d'Insertion et de Probation

SROS: Schéma Régional d'Organisation des Soins

SS: Sécurité Sociale

THC: TétraHydroCannabinol

TSO: Traitement de Substitution aux Opiacés

UAD: Unité pour Anxieux Dépressif

UCSA: Unité de Consultation et de Soins en Ambulatoire

UE: Union Européenne

UNGASS: Assemblée Générale des Nations Unies

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

VOC: Voltage Operated Channels

ANNEXE IV

Liste de figures et tableaux de la thèse

- Page 14 : structure des récepteurs aux opiacés
- Page 16 : tableau des récepteurs aux opiacés dans le cerveau
- Page 17 : principales actions pharmacologiques des opiacés
- Page 18 : les effets clinques des récepteurs aux opiacés
- Page 20 : tableau des molécules morphinomimétiques
- Page 27 : schéma comparatif d'une prise d'héroïne au niveau moléculaire
- Page 29 : schéma moléculaire d'un début de toxicomanie
- Page 30 : schéma moléculaire d'une toxicomanie prolongée de quelques
- semaines
- Page 32 : schéma moléculaire lors de l'arrêt de la toxicomanie
- Page 34 : tableau du syndrome de sevrage aux opiacés
- Page 35 : le cerveau humain, région cérébrale et circuits neuronaux
- Page 36: les centres du plaisir
- Page 39 : le test de préférence de place
- Page 42 : synthèse de la dopamine
- Page 43 : le fonctionnement d'une synapse chimique
- Page 47 : la dégradation de la dopamine
- Page 50 : tableau des différents types de récepteurs à la dopamine
- Page 61 : principaux flux du trafic d'héroïne de l'Afghanistan vers l'Europe
- Page 80: nombre de décès par surdose de 1990 à 2005
- Page 81: nombre de nouveaux cas de Sida déclarés chez les usagers de drogues par voie IV (1990-2005)
- Page 120: chronologie de la découverte de la méthadone
- Page 124 : schéma des isomères de la méthadone
- Page 125: synthèse de la méthadone
- Page 130 : principales voies métaboliques de la méthadone chez l'Homme
- Page 142: graphique du « Steady State »
- Page 154 : tableau des monographies de la méthadone et du Subutex
- Page 159 : tableau du syndrome de sevrage chez le nouveau né
- Page 162: tableau du score de Lipsitz
- Page 163 : tableau du score de Finnegan

Page 194: présentation photo du panel de la méthadone gélule

Page 195 : tableau présentant les dosages et couleurs des boites de méthadone

gélule

Page 195 : Plaque d'aluminium thermoformée de gélules de méthadone

Page 196 : Protocole d'ouverture d'une gélule de méthadone

Page 198 : Test urinaire réalisés au CSAPA, le Caroussel

Bibliographie

Articles et ouvrages

CHIKHI-CHORFI Nassima. *Etudes analytique, pharmacocinétique et immunotoxicologique de la méthadone et ses énantiomères.* Thèse : Pharmacie : Paris 5 : 1998.

CORDONNIER Nhu-Mai. *Héroïne et opiacés. Usage illicite et étude analytique.* Thèse : Pharmacie : Paris 5 : 1992

DANG-VU Pierre matthieu. *Suivi d'une cohorte de 56 patients traités par gélules de méthadone.* Décembre 2009. Le Flyer n°38.

FONTAA, Vincent. *Le médecin et le toxicomane guide pratique*, Paris, Heures de France, 2003, 337 p.

GEISMAR-WIEVIORKA Sylvie, Claude GUIONNET et Gilles GUIS. *La méthadone*, Vendôme, Que sais-je?, 1999, 127 p.

LABROUSSE, Alain. *Géopolitique des drogues*, Paris, que sais-je?, 2004,126 p.

LEJEUNE Claude. *Pharmacodépendances aux opiacés, grossesse et parentalité*. 2003. Le Flyer (Hors série n°1).

M. STAHL, Stephen. *La psychopharmacologie essentielle*, Cachan, Médecine Science Flammarion, 2002, 647 p.

PELSSIER, J. et E. VIEL. *Douleur et médecine physique et de réadaptation*, Paris, Masson, 2000, 146 p.

REYNAUD, Michel, Philippe-Jean PARQUET et Gilbert LAGRUE. Les pratiques addictives, Paris, Odile Jacob, 2000, 273 p.

RICHARD, Denis. *Les drogues*, Paris, Armand Colin, 2005.

ROQUES, Bernard. *La dangerosité des drogues*, Paris, Odile Jacob, 1999, 319 p.

Sites Internet

A cadémie Nationale de Pharmacie.

Bilan des politiques de substitution, Janvier 2009.

Adresse URL: http://acadpharm.net/

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps)

Plan de gestion de risques des spécialités pharmaceutiques Méthadone AP-HP® Gélule.

Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

Adresse URL: http://www.afssaps.sante.fr

Centre de Cure Ambulatoire en Alcoologie (CCAA).

Adresse URL: http://www.drogues-info-service.fr

Conseils Aide et Action contre la Toxicomanie.

La politique française, la loi de 1970. Adresse URL : http://www.caat.online.fr

CSST en milieu pénitencier.

 $Adresse\ URL: \underline{http://www.drogues-info-service.fr/?Le-CSST-intervenant-enmilieu\&var_recherche=Les\%20CSST\%20en\%20milieu\%20p\%E9nitencier.\%20$

Equipe hospitalière de liaison et de soins en addictologie.

Adresse URL: http://www.fhp-idf.fr

Flyer n°15, février 2004. Dosage de l'EDDP urinaire.

Adresse URL: http://www.rvh-synergie.org/documents/15.pdf

Glossaire de pharmacodépendance

Adresse URL: http://www.centres-

pharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/Glossair/Glossair.htm

HAS

Avis de la commission de transparence sur la méthadone gélule.

Adresse URL: http://www.has-sante.fr

Historique du pavot et de l'opium, tiré du chapitre II de « Le visage inconnu de l'Opium », n° spécial du « Bulletin des Amis du Vieux Hué », n° 2-3, Avril-Sept. 1938

Adresse URL: http://jclandry.free.fr/Histoire/Histoire.htm

La documentation française.

Plan de lutte contre les drogues et les toxicomanie 2008-2011.

Adresse URL: http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-

publics/084000436/index.shtml

Le cerveau a tous les niveaux.

Les neurotransmetteurs affectés par les drogues.

Adresse URL: http://lecerveau.mcgill.ca

Legifrance

- Décret n° 92-590 du 29 juin 1992 relatif aux centres spécialisés de soins aux toxicomanes. Journal Officiel de la République Française.
- Décret n° 2005-1606 du 19 décembre 2005 relatif aux missions des centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues et modifiant le code de la santé publique. Journal Officiel de la République Française.
- Décret n° 2007-877 du 14 mai 2007 relatif aux missions des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie. Journal Officiel de la République Française.
- Décret n°2003-160 du 26 février 2003 fixant les conditions minimales d'organisation et de fonctionnement des centres spécialisés de soins aux toxicomanes. Journal Officiel de la République Française.

Adresse URL: http://www.legifrance.gouv.fr

Ministère de la SANTE :

- Circulaire DGS/SP3/95 n°29 du 31 mars 1995 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants des opiacés. Journal Officiel de la République Française.
- Circulaire n° DGS/DHOS n°2002/57 du 30 janvier 2002 relative à la prescription de la méthadone par les médecins exerçant en établissement de santé, dans le cadre de l'initialisation d'un traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants majeurs aux opiacés. Journal Officiel de la République Française.
- Circulaire n°DGS/S6B/DSS/1A/DGAS/5C/2006/01 du 2 janvier 2006 relative à la structuration du dispositif de réduction des risques, à la mise en place des centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD) et à leur financement par l'assurance maladie. Journal Officiel de la République Française.
- Circulaire n°DGS/SD6B/2006/119 du 10 mars 2006 relative au renouvellement des autorisations des centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) et à la mise en place des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA). Journal Officiel de la République Française.
- Circulaire n°DHOS/O4 no 2006-97 du 6 mars 2006 relative aux schémas interrégionaux d'organisation sanitaire. Journal Officiel de la République Française. Adresse URL : http://www.sante.gouv.fr :

Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT).

Les drogues en France.

Adresse URL: http://www.drogues.gouv.fr

Observatoire européen des drogues et des toxicomanes (OEDT).

Rapport annuel 2008, Etat du phénomène de la drogue en Europe, 106 p.

Adresse URL: http://www.ofdt.fr

Schéma régional d'organisation sanitaire.

Adresse

 $URL: \underline{http://fr.wikipedia.org/wiki/Sch\%C3\%A9ma_r\%C3\%A9gional_d'organisation_sanitair}$

<u>e</u>

Autres Documents

Monographies de la Méthadone gélule et de la Méthadone sirop. Laboratoire Bouchara-Recordati.

Formations du Laboratoire Bouchara-Recordati :

- Posologie adéquate de méthadone.
- Prescription et Délivrance de méthadone.

Protocole de soins méthadone gélule. Le Carrousel de l'hôpital de Melun.2009

Rapport d'activité. Centre de Soins spécialisés aux toxicomanes du Carrousel de Melun. 2009

Conférence de Consensus. *Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution*. Juin 2004, 16p.

RESUME:

Depuis une dizaine d'années, les découvertes en neurobiologie, en imagerie cérébrale et psychopharmacologie ont permis une connaissance accrue et une compréhension plus fine des anomalies et mécanismes de dépendance, en particulier aux opiacés.

Ainsi, les traitements médicamenteux et le dispositif de soins en addictologie Français ont considérablement évolué depuis les années 2000. Une large diffusion des traitements dits de « substitution » notamment le sirop de chlorhydrate de méthadone a pu se faire notamment grâce à la participation et la collaboration des intervenants cliniques, des pharmaciens, des patients et les politiques.

La mise sur la marché d'une nouvelle forme galénique (la méthadone gélule) en Mai 2008 est l'objet de ce travail qui aborde les aspects historiques, épidémiologiques, pharmacologiques des opiacés licites et illicites, et leurs conséquences sur le fonctionnement cérébral.

Il détaille aussi les prises en charge cliniques en centre de soins, d'accompagnement, prévention en addictologie et observe la mise en place dans une structure de Seine & Marne (CSAPA Le Carrousel du CH de Melun) d'une nouvelle forme galénique de chlorhydrate de méthadone.

Dans un premier temps, nous aborderons la psychopharmacologie des opiacés, le mode d'action de l'héroïne, les modifications neurobiologiques entraînées par les conduites addictives. Dans un second temps, nous verrons les politiques et législations Française et Européenne en matière de drogues. La troisième partie est réservée aux structures de soins existants dans ce domaine, en particulier le cadre de soins des CSAPA où j'ai réalisé mon expérience de terrain. Ensuite, nous aborderons la pharmacologie détaillée du chlorhydrate de méthadone ; les protocoles de soins et particularités de prescription et délivrance. Enfin, la mise sur le marché de la méthadone gélule sera détaillée.

DISCIPLINE:

Toxicologie, pharmacologie et pharmacie clinique.

MOTS-CLEFS:

Méthadone gélule et sirop, addiction aux opiacés, dispositifs de soins (CSAPA), psychopharmacologie, règles de prescription.

ADRESSE DE L'AUTEUR :

Priscilla RAULT 24 rue de la République 77590 Bois Le Roi