

Communication

Prise en charge pharmacologique de la dépendance à l'héroïne - dysfonctionnements, détournements, comment les corriger

MOTS-CLÉS : DÉPENDANCE À L'HÉROÏNE. TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACÉS. BUPRÉNORPHINE. MÉTHADONE

Pharmacological aspects of substitution treatments in heroin addicts – dysfunctions, misappropriations and putative corrections

KEY-WORDS: HEROIN DEPENDENCE. OPIATE SUBSTITUTION TREATMENT. BUPRENORPHINE. METHADONE

Jean COSTENTIN*

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

RÉSUMÉ

La substitution de l'héroïne par des morphinomimétiques est plus confortable, mais sans doute moins efficace que le « sevrage sec » pour faire renoncer l'héroïnomane au comportement injecteur; de plus, elle n'affiche pas l'ambition de mener à l'abstinence. Elle fait appel, en France, à la méthadone per os et à la buprénorphine sublinguale à haut dosage (BHD). L'instauration d'emblée de la BHD, qui n'est qu'un agoniste partiel des récepteurs opioïdes du type μ , crée une frustration qui contribue à ses détournements fréquents, aux conséquences déplorables : revente du produit à de jeunes toxicophiles qui se trouvent ainsi initiés aux morphiniques et peuvent être recrutés par l'héroïne; obtention des moyens pour l'acquisition d'héroïne par ceux à qui s'adressait ce substitut; injection intraveineuse de cette BHD, pourtant destinée à affranchir du comportement injecteur. Ces dysfonctionnements s'inscrivent sur le fond d'un coût considérable pour la collectivité de cette BHD. Des modalités de corrections existent qu'il faut rendre effectives : accroissement du nombre des prescripteurs formés à cette prise en charge très lourde, en les faisant bénéficier d'honoraires spécifiques ; renforcement des dispositions rendant impossibles les prescriptions et délivrances multiples à un même patient ; prévention des injections i.v. des substituts, par généralisation de la Suboxone® et par une plus grande viscosité des solutions de méthadone ; instauration de la prescription de la BHD seulement après celle de la méthadone, suivie d'une diminution de ses doses ; diminution au long cours des doses de BHD, en visant l'abstinence de tout produit opioïde.

*Membre de l'académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur Jean COSTENTIN

Article reçu le 17 mars 2016, accepté le 30 mai 2016

SUMMARY

The substitution of heroin by the opioid replacement therapy is by far more comfortable for heroin addicts than the detoxification without any drug of abuse, but it is undoubtedly less effective for abandoning injecting behavior and does not lead to the suppression of opioid agents. In France sublingual high doses of buprenorphine and orally ingested methadone are mainly used. Resorting in a first attempt to buprenorphine, which is only a partial μ -receptor agonist, induces frustration in heroin addicts which may explain the frequent misuses of buprenorphine with unfortunate consequences: resale of the product to young people, thus recruiting them to opioid substances and soon possibly to heroin ; earning from this resale of funds to buy heroin; intravenous injections of this buprenorphine, although it was aimed to suppress the injecting behavior; all these treatment failures being very expensive to the community. To solve these important problems it is proposed: to increase the number of general practitioners specially trained to take care of these patients, benefiting from attractive fees, compensation for the difficulty of this activity; to reinforce the conditions making impossible multiple prescriptions and deliveries to the same patient; to prevent i.v. injections of opiate substitutes by prescription of Suboxone®, and making more viscous methadone solutions; to introduce the buprenorphine substitution only after methadone, and with lower initial doses; to progressively decrease the buprenorphine dosage, aiming at a long-term a complete abstinence from all opioid substances.

INTRODUCTION

On estime, en France, à près de 250.000 le nombre d'héroïnomanes et à deux fois plus le nombre d'individus ayant expérimenté l'héroïne. Environ 170.000 sujets héroïno-dépendants se voient prescrire des traitements de substitution aux opiacés (T.S.O.) [1] : la buprénorphine à haut dosage (BHD), avec le Subutex® et ses génériques ; la méthadone ; la Suboxone® (association de buprénorphine et de naloxone). Ces chiffres s'appuient sur les remboursements effectués, or un nombre indéterminé de consultations et de délivrances s'effectuent sans sollicitation d'un remboursement.

L'héroïne est le dérivé hémi synthétique (diacétylé) de la morphine. Cette modification chimique augmente considérablement sa lipophilie. Son $\log P = 1,12$ est supérieur à celui de la morphine ($\log P = 0,2$) ; ce qui lui permet de pénétrer 25 fois plus rapidement dans le cerveau, grâce à un passage plus facile de la barrière hémato-encéphalique. Son injection intraveineuse induit une stimulation intense et soudaine des récepteurs opioïdes de type mu (μ). Ces modalités de stimulation génèrent la sensation de « shoot », recherchée par les héroïnomanes. A cette sensation font suite les effets de la stimulation persistante de ces récepteurs opérée par la morphine en laquelle elle se transforme. La demi-vie de cette dernière est de 2 à 3 h assurant une durée d'effets d'environ 4 à 5 heures. Lorsque cessent ces effets, apparaît alors un syndrome de manque / d'abstinence. Ses expressions physiques et psychiques sont à l'opposé des effets aigus développés par les agents morphiniques, qui passent d'un excès dans l'autre, comme cela est relaté dans le tableau I.

+	-
Analgésie	Hyperesthésie
Euphorie	Dépression
Anxiolyse	Anxiété
Sédation	Insomnie, irritabilité, colère
Dépression respiratoire	Polypnée
Hypertonie musculaire	Mouvements involontaires
Myosis	Mydriase
Constipation	Diarrhée, borborygmes
Antidipsie	Polydipsie
Anorexie	Appétit accru
Antisudorale	Sudation
Anti diurétique	Polyurie
Rétention d'urine	Pollakiurie
Bradycardie	Tachycardie

Tableau I : Effets aigus des opioïdes (+) et manifestations en miroir de l'abstinence (-)

L'injection intraveineuse d'héroïne, comme celle d'autres drogues (chlorhydrate de cocaïne, buprénorphine, amphétamines, cathinones ...) comporte, par le prêt de seringues, des risques de transmissions d'agents microbiens et des virus des hépatites B, C, du VIH. Ces injections peuvent aussi comporter des particules susceptibles de créer des micro-emboles et des risques d'inflammation endoveineuse (« syndrome de Popeye »). Pour réduire ces risques de transmission d'agents infectieux, en évitant les prêts de seringues potentiellement contaminatrices, a été mis en place, depuis presque 30 ans (1987), un libre accès à ces seringues, puis même, en certains lieux, leur gratuité. De ce fait, la contamination VIH n'est plus significativement liée à l'injection intraveineuse des drogues, pourtant fallacieusement invoquée pour justifier l'instauration des salles d'injections de drogue sous supervision médicale (les « salles de shoots »).

Les moyens de la prise en charge de l'héroïnomanie

Le « sevrage sec »

Confronté à l'héroïnomanie par injection, le thérapeute dispose de plusieurs options : le «sevrage sec », i.e. sans aucun traitement substitutif. Il est vécu douloureusement par le patient, mais ne met pas ses jours en danger. Les affres du sevrage pourraient opérer selon un mécanisme pavlovien ; la drogue n'est plus associée au plaisir, mais au souvenir très pénible de ce qu'a fait vivre ce sevrage, lequel se reproduirait si le patient replongeait dans son usage. Il a été pratiqué avec succès, autrefois, dans les centres du « Patriarce ». Les malversations qui furent reprochées au propriétaire de ces centres, a conduit à leur fermeture et, avec eux, a disparu en France ce « sevrage sec ». Il est utilisé avec succès, en Italie, depuis 30 ans par une organisation non gouvernementale, la communauté San Patrignano, qui a accueilli plus de 25.000 patients, avec 1.300 pensionnaires simultanément [2].

Les agonistes directs des récepteurs opioïdiques

Pour faire rompre l'héroïnomanie avec son comportement injecteur, une stratégie fait appel à l'occupation permanente des récepteurs opioïdes de type mu, par un agoniste partiel, la buprénorphine ou par un agoniste complet, la méthadone. Ces deux substances (Figure 1) ont en commun une longue demi-vie. Utilisées par les voies prescrites (sublinguale pour la buprénorphine et orale pour la méthadone), elles suppriment la sensation de « shoot », attendue d'une injection d'héroïne, puisque les récepteurs μ occupés et stimulés en permanence ne sont plus disponibles pour subir la stimulation intense et soudaine de l'héroïne. Outre la rupture avec le comportement injecteur, ces deux produits de substitution préviennent la survenue d'un syndrome d'abstinence grâce à leur longue demi vie, comparée à la brièveté de celle de l'héroïne (et de la morphine en laquelle elle se transforme). La demi-vie d'élimination de la buprénorphine est d'une trentaine d'heures, celle de la méthadone de l'ordre de 25 heures. Ainsi, leur administration uni-quotidienne assure une occupation permanente des récepteurs μ .

Pourquoi débiter la substitution par la méthadone

Souvent les thérapeutes, en France, éludent une question importante : Quel agoniste opioïdique, de la méthadone ou de la buprénorphine, devrait être choisi en première intention? [3]. Une publication américaine (Baltimore MD) s'est livrée à l'analyse des raisons du choix opéré, qui s'effectue largement à partir de considérations non scientifiques [4]. La logique pharmacologique constate que le recours d'emblée à la buprénorphine, parce qu'elle n'est qu'un agoniste partiel des récepteurs μ , inflige à l'héroïnomanie une double épreuve: celle d'être privé de la possibilité d'éprouver une sensation de shoot en réponse à une injection d'héroïne (tout comme avec la méthadone), mais aussi la perception d'un moindre niveau de stimulation des récepteurs μ , avec une certaine sensation de privation / d'abstinence relative (ce que ne fait pas la méthadone). Cette frustration (pour laquelle le toxicomane présente une anormalement faible résilience) paraît expliquer qu'un certain nombre de patients s'inscrivent alors dans une démarche de détournement, dont on verra plus loin les modalités.

La logique pharmacologique voudrait que le premier agent de substitution à l'héroïne à prescrire soit la méthadone; à la dose nécessaire et suffisante pour que le patient n'éprouve pas de troubles d'abstinence (dose de l'ordre de 20 à 40 mg) en une seule prise quotidienne ; sous la forme d'un sirop ou de gélules ; cette dose sera d'autant plus élevée que les doses d'héroïne utilisées par le patient étaient plus élevées et qu'il avait un plus long passé d'héroïnomanie (dose en relation avec la dépendance et la tolérance). L'arrêt du comportement injecteur étant obtenu, cette dose de méthadone sera maintenue pendant une à quelques semaines.

Dans une seconde phase, la dose initiale de méthadone serait diminuée d'un tiers environ (par exemple : 30 → 25 → 20 mg) sur un temps qui serait d'autant plus long (semaines) que l'héroïnomanie serait plus ancienne.

Cette dose étant bien acceptée pendant quelques semaines, il lui serait alors substitué une dose relativement élevée de buprénorphine : par exemple 8 ou 10 mg (8+2) par jour (la dose de 16 mg est la dose maximale autorisée, elle correspond à l'effet maximum). La substitution d'une dose de 20-30 mg de méthadone par 4 mg de buprénorphine sublinguale était très bien supportée dans l'étude pratiquée par Law et coll. [5].

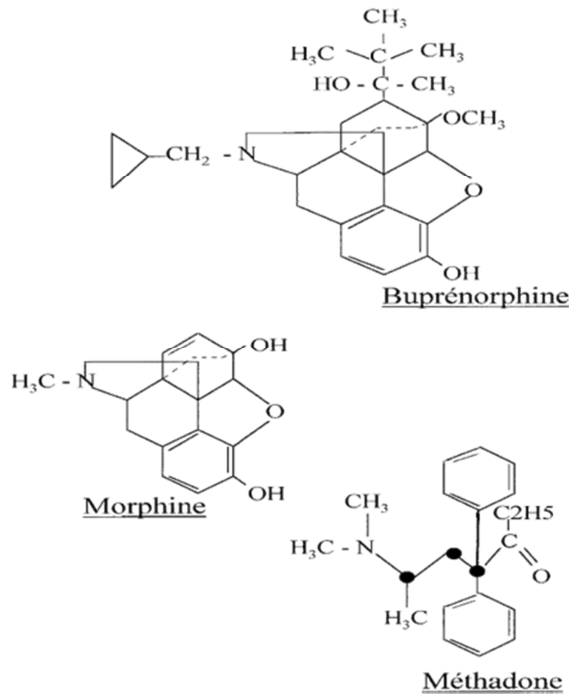


Fig. 1. - Agonistes directs des récepteurs opioïdes de type mu (μ)

La majorité des praticiens reconduisent ces doses de buprénorphine *ad vitam*, fixant le patient dans un état de stimulation opioïdérique permanente, qui entretient sa vulnérabilité vis-à-vis d'un retour à l'héroïne injectable. Cette tentation pourra se faire irrésistible à l'occasion d'accidents de la vie et autres « bleus à l'âme », dont le parcours de vie est jalonné. Il paraît important d'essayer systématiquement la diminution des doses de buprénorphine, afin de viser l'abstinence (Figure 2). On doit logiquement y parvenir plus aisément par la décroissance de la dose d'un agoniste partiel (buprénorphine), que par celle d'un agoniste complet (méthadone). Une publication récente montre l'intérêt d'une association à la buprénorphine de mémantine (un modulateur de la transmission glutamatergique) chez de jeunes adultes [6]. Le patient fait rarement la demande d'arrêter son traitement de substitution aux opiacés (T.S.O.) ; il faut s'attacher à lui en faire percevoir l'intérêt. Ne pas s'y appliquer revient à décider que la dépendance à l'héroïne ou à d'autres opiacés et opioïdes est irréversible ; ce qui dénaturerait l'objet même de l'addictologie, en faisant une discipline renonçant à guérir, qui se limiterait à fournir la drogue qui est à l'origine d'une maladie jugée irrémédiable, et qui ne s'attacherait qu'à l'administrer dans de bonnes conditions de confort et d'asepsie (« salles de shoots »). Après le sevrage, l'administration de naltrexone *per os*, ou encore la pose d'un implant délivrant cet antagoniste des récepteurs μ , pourrait empêcher d'éprouver l'effet des morphiniques au cas où le patient récidiverait dans un raptus irrésistible.

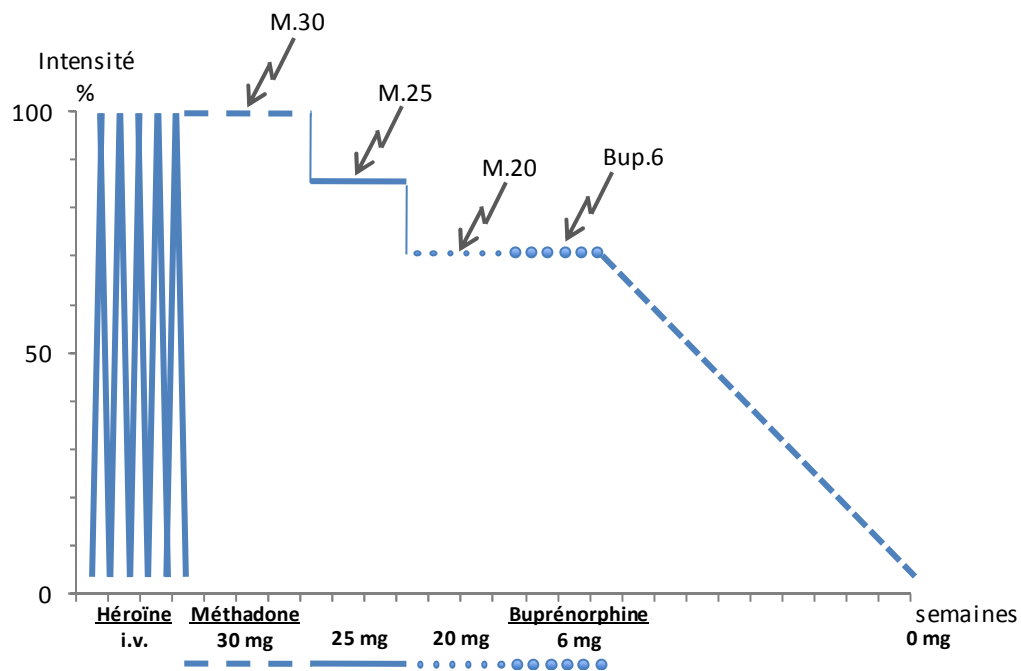


Figure 2 : Schéma de substitution de l'héroïne par successivement la méthadone (M.) puis la buprénorphine (Bup.), en visant l'abstinence de tout opioïde.

En ordonnée : l'intensité de stimulation des récepteurs μ (μ) ; en abscisse : la durée du traitement.

La prise en charge bien menée d'un patient héroïnomanes est d'une grande lourdeur ; elle requiert une empathie, qui ne doit pas se transformer en collusion. Elle demande beaucoup de temps, d'écoute, de communication ; d'autant que ces patients ont souvent des problèmes somatiques mais aussi psychiques / psychiatriques bien plus importants que la patientèle moyenne. L'association à de hautes doses de méthadone d'une psychothérapie contribue à une meilleure adhésion au traitement [7]. Le remplacement de la méthadone par la buprénorphine permet de palier les troubles érectiles qui peuvent émaner de l'administration de méthadone [8], qui diminue la testostéronémie [9].

Alors que tous les médecins généralistes sont autorisés à prescrire la buprénorphine (pas la méthadone), beaucoup d'entre eux, pour éloigner de leur cabinet les toxicomanes, déclarent s'interdire d'effectuer toute prescription de buprénorphine, estimant qu'ils se comporteraient alors en « dealers ». Les héroïnomanes ainsi déboutés convergent sur un nombre restreint de médecins qui leurs prescrivent en série, sans disposer de temps pour les examiner ni échanger sur leurs problèmes psychologiques, les plus fortes doses de Subutex[®] qu'ils sollicitent. Dans une affaire jugée récemment (janvier 2016), un médecin, d'une ville Mosellane de 9.000 habitants, rédigeait chaque jour ouvrable une cinquantaine d'ordonnances de Subutex (25.000 en deux ans pour 285 patients) [10].

Ces prescriptions rapides, en série, de la buprénorphine, facilitent un trafic, d'un niveau non précisé mais qui, néanmoins, semble inquiétant. Un même « patient » consulte plusieurs médecins pressés ou complaisants, qui lui prescrivent la plus forte dose autorisée de buprénorphine (16 mg *pro die*). Il se fait délivrer les ordonnances obtenues dans autant de pharmacies différentes. Il revend ce stock de comprimés : soit à de jeunes toxicophiles, qui entrent ainsi, à faible coût, dans une addiction aux morphiniques [11,12, 13] ; addiction aux morphiniques qui pourra les mener à l'héroïne injectable ; soit à des réseaux mafieux qui la revendent dans des pays où la buprénorphine est interdite ou est beaucoup plus chère qu'en France. Le bénéficiaire de ces prescriptions multiples tire de cette revente les moyens

d'acquérir son héroïne. Ces détournements, ces malversations, sont connus de longue date. Ils sont fréquents aux U.S.A. [14] ; on ne dispose pas d'évaluation françaises récentes ; le peu de moyens / d'empressement mis pour les révéler et pour les faire cesser, pourrait faire croire qu'ils sont admis / acceptés. En Mai 2007, un steward français de la compagnie Air France, était arrêté à l'Ile Maurice en possession de plus de 50.000 comprimés de Subutex[®], pour une valeur de 1,2 millions d'euros ; six médecins et 12 pharmaciens étaient impliqués dans ce trafic.

La prescription de la méthadone ne pouvait être initiée que par un CSAPA (Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie) ou un autre établissement de soins en addictologie. La gravité de l'addiction à l'héroïne justifie largement le fait que le premier interlocuteur de ces patients ait une expertise avérée en matière de toxicomanie. La buprénorphine haut dosage (BHD) est disponible : sous la forme de son princeps, le Subutex[®] ; de ses génériques ; et sous la forme de Suboxone[®] (association de BHD et de naloxone). Ces produits peuvent être prescrits d'emblée par tout médecin. Il était prévu à l'origine que leurs prescripteurs bénéficieraient d'une formation spécifique, qui a été laissée à la communication des délégué(e)s du laboratoire et à des « réseaux ville-hôpital - Toxicomanies » auxquels l'adhésion des praticiens est facultative [15]. Chaque médecin consulté doit indiquer sur l'ordonnance le nom de la pharmacie qui effectuera la délivrance ; cette disposition n'empêche pas le patient de consulter plusieurs médecins. La carte vitale n'est protectrice que si le patient la présente afin d'obtenir un remboursement ; ce qu'il ne fait qu'une fois par mois, toujours chez le même médecin et le même pharmacien, mais pas pour des transactions supplémentaires....

Rapidement après sa mise sur le marché français (1996), la prescription de buprénorphine s'est littéralement envolée, sa pente abrupte s'est infléchie à partir de 2004. Les quantités de méthadone dispensées ont augmenté, à un rythme régulier, beaucoup plus lentement, en raison des restrictions imposées à sa prescription et d'une délivrance plus encadrée : consommation en présence du pharmacien ou d'un autre personnel de santé ; dispensation à l'unité ; son détournement par voie veineuse a été longtemps méconnu. Une « conférence de consensus » sur les traitements de substitution (juin 2004) ayant recommandé d'y recourir davantage, sa prescription s'est accrue, avec un ralentissement corrélatif de la progression de la buprénorphine. Pourtant cette buprénorphine représentait en 2013, plus de 70% des médicaments de substitution aux opiacés (M.S.O.).

L'apparition de génériques puis d'une association très intéressante à la naloxone, la Suboxone[®], n'ont pas notablement affecté la prééminence du Subutex[®]. Ainsi, la répartition entre le Subutex[®] (princeps de la buprénorphine à haut dosage –BHD), ses génériques et la Suboxone[®] est respectivement de 73 %, 24 % et 3 %. Quant aux raisons de la faible prescription des génériques du Subutex[®], la réponse fréquente est qu'il ne faut pas déranger les habitudes des patients. Une autre explication est que la formulation galénique de ces génériques comporte une matrice insoluble d'un volume plus important que celle du Subutex[®], qui rend plus difficile, voire impossible, l'injection i.v. du surnageant de la glossette mise en solution [16]. Ceci permettrait de comprendre pourquoi ceux qui sont les plus attachés au Subutex[®] sont les héroïnomanes les plus gravement atteints [17]. En effet, une proportion notable (1/3 ?) de patients détournent désormais ce Subutex[®] en se l'injectant par voie i.v., alors qu'il est destiné, rappelons-le, à les faire rompre avec le comportement injecteur. Le résidu insoluble du comprimé, après sa mise en solution, peut boucher l'aiguille, ou être à l'origine d'irritation endoveineuse ou de micro embolies. Dans le *continuum* des réponses toujours vers le bas, on constate que certains centres dispensent, outre des pailles pour inhaler la poudre (autre détournement constaté), outre les aiguilles et seringues gratuites, des filtres à interposer entre ces dernières pour retenir ces particules. la MILDECA, par la voix de sa présidente (lors d'un audit à l'Assemblée nationale, en 2015) exprimait l'intérêt

qu'elle portait à la mise à disposition des héroïnomanes d'une forme injectable de buprénorphine....

Sous le prétexte de réduire certains risques ; pour certains avec une efficacité certaine (réduction des 4/5 du nombre de surdoses, réduction des 3/4 de la transmission du VIH chez les héroïnomanes [18]), on en fait naître d'autres qui peuvent leur être supérieurs avec, en particulier, le recrutement de nouvelles victimes d'une morphino-dépendance.

La suboxone[®] est une association, dans le rapport 4/1, de buprénorphine à haute dose (agoniste partiel) résorbée par voie sublinguale et de naloxone (un antagoniste des récepteurs opioïdes μ) qui n'est pas résorbée par voie sublinguale. Ainsi, cette naloxone ne trouble pas les effets de la buprénorphine utilisée dans les conditions prescrites. Par contre, lors d'une mise en solution de la glossette, suivie de l'injection i.v. du surnageant, la naloxone arrive au cerveau comme la buprénorphine ; elle s'oppose aux effets de la buprénorphine et peut même susciter chez l'héroïnomanne un syndrome d'abstinence, ce qui le dissuadera de réitérer une semblable injection. La naloxone présente dans la Suboxone[®], outre la prévention du détournement i.v. de la buprénorphine, présente l'intérêt d'agir au niveau de la paroi du tube digestif pour prévenir la constipation, parfois très gênante, que suscite l'opioïde. On est interpellé par sa très faible prescription en France et l'on peut craindre, après son apparition curieusement tardive sur le marché français, que le laboratoire cesse sa commercialisation. Pourtant, sa prescription devrait être privilégiée [19], surtout quand des traces de piqûres, qu'il faut prendre le temps de rechercher, signalent le détournement par voie i.v. de la BDH. La Malaisie a retiré de son marché la buprénorphine lors de la commercialisation de la suboxone[®] [20].

L'activité intrinsèque (α) de la buprénorphine n'est que de 0,6 (agoniste partiel ; i.e. qu'elle ne stimule les récepteurs de type μ qu'à 60% du niveau maximum possible de leur stimulation. Par contre, l'activité intrinsèque de la méthadone est de 1 (agoniste complet), telle qu'à dose élevée, elle stimule de façon maximale les récepteurs μ , comme le font la morphine et l'héroïne. On doit craindre, comme avec ces dernières (méthadone, morphine, héroïne) des surdoses toxiques (« overdoses »), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital, en particulier du fait de leur inhibition respiratoire (« le sujet s'asphyxie dans la béatitude »). Pour pallier ce risque, on ne laisse pas à la disposition du patient des doses qui lui permettraient de se suicider (ces patients sont souvent dépressifs ; leur trait toxicophile les incite volontiers à recourir aux doses les plus élevées, et l'état second que produit leur intoxication les conduit à ne plus maîtriser les doses qu'ils s'administrent) [21]. La diffusion de la naloxone, administrable par voie injectable ou nasale, comme antagoniste des récepteurs μ , pour prévenir les surdoses en opiacés puissants (telle la méthadone), pourrait faciliter l'accès à la méthadone [22]. Ce risque léthal n'est pas redouté avec la buprénorphine, à moins qu'elle soit associée à d'autres dépresseurs respiratoires (benzodiazépines, en particulier).

La méthadone, est présentée en sirop très visqueux pour éviter son détournement par voie i.v. Néanmoins, le recours à de grosses seringues, avec de grosses aiguilles permettrait cette injection. Ce sirop comporte du D-xylose; ce sucre n'étant pas métabolisé par l'organisme se retrouve dans l'urine, où sa présence permet d'attester la prise effective du sirop. Dans le même dessein, l'ajout à la BDH ou à la méthadone de disaccharides (lactose ou saccharose), hydrolysés dans le tube digestif mais pas par voie veineuse, fait que leur apparition dans l'urine atteste d'une administration intra veineuse [23]. La méthadone est déconseillée chez des patients ayant un allongement de l'espace QT.

Pour alléger la contrainte de la prise quotidienne du sirop, en présence d'un praticien ou d'un auxiliaire médical (ce qui constitue pourtant un élément important de la prise en charge, par le contact, le soutien, l'aide, le conseil), le relai peut être pris par des gélules de méthadone (développées par l'assistance publique de Paris) dans lesquelles la méthadone est mélangée à un excipient qui rend, en milieu aqueux, le mélange si visqueux que son injection devrait être

impossible. Il est à souligner que les doses de méthadone administrées à un héroïnomane, qui les supporte bien, peuvent être létales, chez un patient non dépendant aux opiacés et autres opioïdes.

Les agonistes directs des récepteurs alpha 2 adrénergiques

Outre les morphiniques précités, la substitution de l'héroïne peut faire appel à des agonistes directs des récepteurs adrénergiques du type alpha 2 (α_2^+). Parmi les différents α_2^+ la clonidine et la lofexidine semblent les plus efficaces. La lofexidine est moins hypotensive ; le confort du sevrage paraît moins bon que celui obtenu sur une semaine de jours avec la méthadone [24]. Le système des neurones noradrénergiques est impliqué dans la dépendance aux opioïdes et opiacés. Ces neurones comportent sur leurs boutons synaptiques des récepteurs opioïdes de type μ , ainsi que des autorécepteurs de type α_2 . La stimulation des récepteurs μ , par l'héroïne, inhibe la libération de noradrénaline. Au niveau post synaptique cela suscite, au long cours, le développement d'une hypersensibilité de désuétude; avec augmentation des récepteurs adrénergiques. Quand cesse l'administration de l'opiacé, l'activité des neurones noradrénergique se rallume en regard de récepteurs hypersensible, faisant passer d'un extrême, l'hypo-noradrénergie, dans l'autre, l'hyper-noradrénergie, qui participe à différentes expressions de l'abstinence. Pour réduire le tonus noradrénergique comme le faisait la stimulation des récepteurs μ (héroïne), on stimule les récepteurs α_2 , par les agonistes précités.

CONCLUSION

Le coût en France des T.S.O. peut être évalué à 200 millions d'euros [25], auquel s'ajoutent les dépenses considérables de toutes les structures consacrées à la prise en charge des addictions (CAARUD, au nombre de 135, CSAPA, au nombre de 510, après leur fusion avec les CCAA, les lits hospitaliers et de cliniques dédiés, les centres et bus méthadone....) auxquelles devraient s'ajouter celles des « salles de shoots » qui, à elles seules, pourraient atteindre 200 millions d'euros. Le coût total pour la collectivité devrait être établi (s'il ne l'est) et être porté à la connaissance de tous, afin de faire prendre conscience du prix des toxicomanies dans notre pays et justifier de l'attention qu'il convient de porter à leur prévention. Si les T.S.O. constituent d'importants outils de la prise en charge de la dépendance aux substances opiacées et opioïdes, ils ne doivent pas occulter, les moyens alternatifs (tels le sevrage sans substitut opioïde) et, moins encore, les méfaits de leurs dysfonctionnements et détournements, afin de parvenir, enfin, à les corriger [26]. La Suboxone[®], ainsi que le développement d'une forme sous-cutanée de buprénorphine, à libération prolongée (un mois), le RBP-6000, devraient prendre une grande place dans ce dessein [27].

RÉFÉRENCES

- [1] Brisacier AC, Collin C. Les traitements de substitution aux opiacés en France : données récentes. OFDT, octobre 2014, 1-6.
- [2] Barbier G, Branget F. Les Toxicomanies (Tome 1 : Rapport) Rapport d'information n° 699 (2010-2011) Mission d'information sur les toxicomanies 30-VI-2011.

- [3] Bonhomme J, Shim R., Gooden R, Tyus D, Rust G. Opioid addiction and abuse in primary care practice: A comparison of methadone and buprenorphine as treatment options. *J. Natl. Med. Ass.* 2012; 104: 342-50.
- [4] Gryczynski J, Jaffe JH, Schwartz MD, Kristi MD, Dusek KA. et al. Patient perspectives on choosing buprenorphine over methadone in an urban equal access system. *Am. J. Addict* 2013; 22: 285-91.
- [5] Law FD, Baley JE, Allen DS, Mellichar JK, Myles JS, Mitcheson MC, Lewis JW, Nutt DJ. The feasibility of abrupt methadone-buprenorphine transfer in British opiate addicts in an outpatient setting. *Addict. Biol.* 1997; 2: 191-200.
- [6] Gonzales G, DiGirolamo G, Romero-Gonzales M, Smelson D, Ziedonis D, Kolodziej M. Memantin improves buprenorphine/naloxone treatment for opioid dependent young adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 2015; 156: 243-53.
- [7] Vigna-Taglianti FD, Burrioni P, Mathis F, Versino E. et coll. Gender differences in heroin addiction and treatment: Results from the VEdeTTE cohort. *Subst. Use Misuse*, 2016; 12: 1-15.
- [8] Yee A, Danaee M, Loh HS, Sulaiman AH, Ng CG. Sexual dysfunction in heroin dependants: A comparison between methadone and buprenorphine maintenance treatment. *PLoS One* 2016 Jan 28; 11
- [9] Bawor M, Dennis BB, Samaan MC, Plater C, et coll. Methadone induces testosterone suppression in patients with opioid addiction. *Scientific Reports* 2014.
- [10] "Subutex : un médecin devant la justice". *Journal International de Médecine*. 2015, 10-XII-2015.
- [11] Escots S, Fahet G. Usages non substitutifs de la buprénorphine à haut dosage. – investigations menées en France en 2003-2004. Rapport de L'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (O.F.D.T.).
- [12] Johnson B, Richert T. Diversion of methadone and buprenorphine from opioid substitution treatment: a staff perspective. *J. Psychoactive Drugs* 2014; 46: 427-35.
- [13] Moratti E, Kashanpour H, Lombardelli T, Maisto M. Intravenous misuse of buprenorphine. *Clinical drug investigation*. 2010, 30, suppl. 1, 3-11.
- [14] Cicero TJ, Ellis MS, Surratt HL, Kurtz SP. Factors contributing to the rise of buprenorphine misuse: 2008-2013. *Drug and Alcohol Dependence* 2014; 142: 98-104.
- [15] Guillou-Landreat M, Rozaire C, Guillet JY, Victorri C, Le Reste JY, Grall Bronnec M. French experience with buprenorphine: Do physicians follow the guidelines. *PLoS ONE* 2015, oct. 19
- [16] *Le Quotidien du Pharmacien* N° 3007-jeudi 16 Mai 2013 – « Les génériques du Subutex supportent mal le mésusage ».

- [17] Binder P, Mesaadi N, Perault-Pochat MC, Gagey S, Brabant Y, Ingrand P. Preference for brand-name buprenorphine is related to severity of addiction among outpatients in opioid maintenance treatment. *J. Addict. Dis.* 2016, Jan. 8 : 1-8.
- [18] Kopp P, Geoffron P, Tecco J. Du point de vue économique, quel est le rapport coût-efficacité des traitements de substitution aux opiacés. Conférence de consensus de la FFA, 23-24 juin 2004 : 64-76.
- [19] Rolland B, Muysen A, Danel T, Cottencin O. Faut-il retirer la buprénorphine haut-dosage du marché français? *Revue d'épidémiologie et Santé Publique* 2013 ; 61 : 91-7.
- [20] Vicknasingam B, Mazlan M, Schottenfeld RS, Chawarski MC. Injection of buprenorphine and buprenorphine / naloxone tablets in Malaysia. *Drug Alcohol Abuse* 2010; 111: 44-9.
- [21] Vignali C, Stramesi C, Morini L, Pozzi F, Groppi A. Methadone-related deaths. A ten year overview. *Forensic Science International*, 2015; 257:172-6.
- [22] Communiqué de l'agence sur les drogues de l'Union Européenne à Lisbonne. Prévenir les surdoses en opiacés à l'aide de naloxone à emporter à domicile (18-01-2016).
- [23] Jungen H, Andresen-Streichert H, Müller A, Iwersen-Bergmann S. Disaccharides in urine sample as markers of intravenous abuse of methadone and buprenorphine. *J. Anal. Toxicol.* 2013; 37: 652-8.
- [24] Gowing L, Farrell MF, Ali R, White JM. Alpha2-adrenergic agonist for the management of opioid withdrawal. *Chocrane Database Syst. Rev.* 2014, Mar1.
- [25] Poloméni P, Schwan R. Management of opioid addiction with buprenorphine: French history and current management. *Int. J. Gen. Med.* 2014; 3: 143-8.
- [26] Communiqué de l'Académie nationale de Médecine - 30 juin 2015. La buprénorphine à haut dosage: mésusages et détournements d'usage.
- [27] Laffont CM, Gomeni R, Heidbreder C, Jones JP, Nasser AF. Population pharmacokinetic modelling after repeated administrations of RBP-6000, a new, subcutaneously injectable, long acting, sustained-release formulation of buprenorphine, for the treatment of opioid use disorder. *J. Clin.Pharmacol.* 2015, oct. 19.