

## Communication

### La pratique clinique des traitements de substitution à l'héroïne et les alternatives

MOTS-CLÉS : DÉPENDANCE À L'HÉROÏNE. TROUBLES LIÉS AUX OPIACÉS. MÉTHADONE. BUPRÉNORPHINE. NALTREXONE

#### *Clinical practice of heroin substitution treatments and its alternatives*

KEY-WORDS: HEROIN DEPENDENCE. OPIOID-RELATED DISORDERS. METHADONE. BUPRENORPHINE. NALTREXONE

Xavier LAQUEILLE\*

**L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

#### RÉSUMÉ

*Les traitements de substitution opiacés (TSO) sont d'un apport majeur dans la prise en charge de l'héroïnomanie. Leur large développement en France, grâce à une politique sanitaire volontariste, permet à près de 150 000 héroïnomanes d'en bénéficier.. La cure à la méthadone est le modèle de prise en charge le plus instructif. En agissant spécifiquement sur l'appétence opiacée, elle permet une compréhension de ce trouble, l'intérêt et les limites des TSO. Elle permet de clarifier l'objectif du traitement : prise en charge de l'héroïnomanie et des troubles de la personnalité et comorbidités psychiatriques associées ou la réduction des risques. La buprénorphine est une alternative utile du fait de sa moindre toxicité et d'un cadre de soins plus souple. Les ambiguïtés de sa prescription entraînent des mésusages et de nécessaires précautions lors des prescriptions médicales. Son action d'agoniste morphinique partiel doit la réserver à des sujets moins sévèrement atteints. La stratégie de sevrage garde sa place avec la possibilité de prescrire de la naltrexone, un anti-morphinique à longue durée d'action, en prévention des rechutes. Le soutien par des associations de patients type Narcotique Anonymes est d'un intérêt non négligeable.*

#### SUMMARY

*Opioid substitution therapy (OST) is a major contribution to the management of heroin addiction. Its wide development in France, thanks to a proactive health policy, enables nearly 150,000 heroin addicts to benefit. The treatment with methadone is the most instructive care model. By specifically acting on the opiate craving, it provides an understanding of this disorder, and of the advantages and limitations of OST. It clarifies the goal of treatment: treatment of heroin addiction, personality disorders and psychiatric comorbidities or risk reduction. Buprenorphine is a useful option due to its lower toxicity and a more flexible care setting. The ambiguities of his prescription result in misuse and imply appropriate precautions when in medical prescriptions. Its partial opioid agonist activity should reserve it for less severely affected patients. Weaning strategy keeps its place with a possibility to prescribe naltrexone, an a long-acting antagonist opioid, for relapse prevention. Support by patient organizations such as Narcotics Anonymous is of considerable interest.*

---

\* Psychiatre des Hôpitaux, Chef du service d'Addictologie du CH Sainte Anne, Paris. Université Paris Descartes.

Tirés à part : Professeur Xavier LAQUEILLE, même adresse

Article reçu le 22 avril 2016, accepté le 30 mai 2016

## INTRODUCTION

La notion de traitements de substitution opiacés (TSO) apparaît avec les travaux de Dôle et Nyswander en 1965 [19]. A la suite de leur premier rapport, la méthadone est largement prescrite aux USA avec une réduction significative au début des années soixante-dix de la morbidité, en particulier hépatitique, et de la carcéralité. Devant les premiers échecs, alcoolisations et prises de cocaïne, violence dans les institutions, trafic de méthadone, première overdose à la méthadone en 1978, abandon des psychothérapies, nos collègues américains déterminent les facteurs de succès des cures : posologies adéquates, soutien psycho-social [20]. Ces études permettent d'intégrer les thérapeutiques substitutives parmi les autres propositions thérapeutiques de l'héroïnomanie à côté des traitements de sevrage et des communautés thérapeutiques [14,55].

La méthadone est introduite en France par Deniker et Léo en 1972 [16,17]. Son usage est fort contesté dans les années soixante-dix et quatre-vingts. Les critiques, qui se veulent d'ordre éthique, sont sous-tendues par une méconnaissance de ce traitement. Elles sont aussi en rapport avec une certaine vision antipsychiatrique de cette époque dans laquelle le drogué est le symptôme social d'une société pathologique et aliénante [33, 34]. L'explosion du SIDA dans les années quatre-vingts, la pression des associations de patients et des médecins amenèrent les autorités sanitaires à imposer au dispositif de soins spécialisé en toxicomanie une politique de réduction des risques et accès large aux TSO [41]. Cette orientation volontariste des politiques de santé publiques permet un accès très large aux TSO avec une quasi disparition des néo-contaminations par le virus HIV [10]. Depuis les Autorisations de Mise sur le Marché de la méthadone en 1995 et de la buprénorphine en 1996, on estime à ce jour en France que près de 45000 sujets sont traités par méthadone et 105000 par buprénorphine [1].

La pratique clinique de la substitution, et en particulier de la méthadone, le composé le plus actif sur l'appétence aux opiacés, permet une meilleure compréhension des aspects cliniques de ce trouble et des limites et contraintes nécessaires à la prise en charge de l'héroïnomanie [50, 41]. Elle permet la prise en charge des troubles de la personnalité, voire des pathologies psychiatriques et somatiques, associés, grâce à un agent pharmacologique puissant et un cadre de soins cohérent.

## LA CLINIQUE DE LA METHADONE ET L'HEROÏNOMANE

La méthadone est un agoniste morphinique pur dont les effets sont bloqués par la naloxone. Elle se caractérise, parmi l'ensemble des opiacés, par :

- sur le plan pharmacocinétique une longue demi-vie d'action, de l'ordre du nyctémère ; cette cinétique permet d'éviter les effets de pic plasmatique opiacé source d'euphorie et est un facteur à évaluer par le clinicien.
- sur le plan pharmacologique central une fixation sur moins de site cérébraux que les opiacés naturels [43] ; ce qui explique l'intérêt limité et les abus des morphiniques et codéiniques retard proposé par certains soignants au seul vu de la pharmacocinétique [52, 9].

Chez l'héroïnomanie la méthadone agit sur :

- les symptômes de sevrage à des doses de l'ordre de 30 mg/j ;

- l'appétence opiacées, appelée aussi craving, à des doses plus élevées de l'ordre de 60 à 80 mg/j ;
- l'effet euphorisant de l'héroïne par un effet de blocage compétitif des récepteurs mu
- une absence d'effet euphorisant.

Ainsi le sujet sous méthadone se présente comme sevré. Il est apaisé par rapport aux substances, n'a plus cette humeur dysphorique anxieuse ou dépressive induite par la toxicomanie [51]. Ses performances cognitives sont peu altérée [15]. La méthadone n'agit, de fait, que les conséquences neurobiologiques des désordres opiacés induits par une intoxication chronique. Si cette efficacité est rapide et spectaculaire, dès la première semaine, la méthadone s'avère décevante chez l'héroïnomane peu motivé à s'abstenir.

L'objectif du traitement par la méthadone est le maintien dans les soins. C'est un agent pharmacologique puissant qui permet d'inclure l'héroïnomane dans un cadre de soins cohérent. Elle permet une réelle prise en charge de la toxicomanie, et en particulier des troubles de la personnalité associés, voire des troubles mentaux sous-jacents. Il ne s'agit pas d'une détoxification comme pour les traitements de substitution nicotinique. De fait, le sevrage d'opiacés par méthadone à dose dégressive [27] s'accompagnaient de rechute, ce qui pour Dole et Nyswander un signe d'échec du traitement [20].

## **LA CURE A LA METHADONE**

La cure à la méthadone repose sur un trépied pharmacologique, repris dans le Résumé des caractéristiques de produit [2].

- La posologie doit être à dose efficace, 60 à 80 mg/j, voire plus. Les doses trop faibles sont un facteur d'insuccès [7, 56]. Cette posologie est létale même chez l'héroïnomane et est obtenue par une titration sur une semaine. Cette dose stable tout au cours de la cure hors les périodes de rechutes, il n'y a pas d'accoutumance avec nécessité de l'augmenter avec le temps. La prise est de principe unique, le matin. Les dosages de méthadonémies à 24 heures s'avèrent peu usités, les taux sanguins recommandés sont habituellement supérieurs à 200 ng/ml [46]. Catabolisée par le cytochrome 3D4, elle présente de forte variabilité individuelle selon les équipements enzymatiques et génétiques avec des demi-vies d'élimination de 12 à 40 heures [47] et une grande sensibilité aux interactions médicamenteuses inductrices ou inhibitrices de ce cytochrome [58]. Les cures substitutives s'étendent sur des années et peuvent évoluer, de façon non systématique vers la maintenance. L'arrêt ne peut s'envisager que chez les patients stabilisés et motivés, les modalités recommander sont variable, diminution des posologies, relai par buprénorphine. Cet arrêt peut être impossible pour certains patients [32].
- Le contrôle de la délivrance est essentiel une prise régulière en centre, quotidienne dans un premier temps puis plus espacée selon l'évolution du sujet. Cette variable est peu explorée dans la littérature anglo-saxonne du fait d'une dispensation extrêmement contrôlée aux USA. C'est, à notre sens, un facteur essentiel du succès de la cure qui permet d'éviter des fluctuations de dose avec de possibles effets euphorisants et des toxicomanies secondaires. La prescription maximale est de 14 jours pour la forme sirop, 28 jours après un an de sirop, pour la forme gélule. La dispensation recommandée est de 7 jours. Les relais de dispensation, voire de prescription en ville,

sont possibles pour les patients les plus stables avec une habilitation nominative des médecin et pharmacien par une ordonnance sécurisée dite ce sortie de centre. Cet aspect réglementaire n'est pas toujours respecté.

- Les contrôles urinaires sont aussi un facteur essentiel de la réussite des cures [42]. Controversés, mal acceptés par des patients qui les vivent comme infantilisans, ils permettent en début de cure d'éviter les doublons, et au cours du suivi d'avoir un reflet de l'évolution des patients. Ces recherches doivent garder le caractère d'examens complémentaires par rapport à la clinique et sont un signe d'appel en cas de rechute.

Sur le plan somatique, la méthadone demande des précautions d'emploi.

- L'allongement du QTc est une complication non exceptionnelle, de 6 à 20% selon les études et le chiffre retenu [38]. Cet effet indésirable n'a pas entraîné le retrait de la méthadone du fait d'une balance bénéfices-risques toujours favorable [22]. Il existe, semble-t-il, une vulnérabilité génétique pour ces QTc long [26]. Nombre de médications associées allongeant cet espace sont interdites [39]. En cas de posologie supérieure à 120 mg/j ou d'association à risque, l'EEG est de règle. Cet examen doit être pratiqué au pic de la méthadonémie entre 2 et 4 heures après la prise.
- Les décès sous méthadone, seule ou en association, concernent, en 2013, 37 % des morts par surdosage [48]. Les décès surviennent lors des surdosages, d'associations avec d'autres sédatifs en particulier de type benzodiazépiniques et l'alcool [12]. Un risque particulier est la perte de la tolérance chez le sujets sevré ou quasi-sevré avec des prescriptions aux doses thérapeutiques.
- La bronchoconstriction et des crises d'asthme sont un risque non négligeable [21]. Sont décrites aussi des apnées du sommeil [54]. A l'inverse, la grossesse n'est pas une contre-indication et apparaît être une indication privilégiée de ce traitement [23].

Les risques de détournement et de mésusage existent [8]. L'usage injectable de la méthadone est rapporté dans les pays anglo-saxons chez les toxicomanes les plus sévères [57], mais peu en France, probablement du fait d'une galénique par sirop ou gélule non injectable. Les addictions à la méthadone existent toutefois, avec la recherche de doses de plus en plus élevées ou, ce qui est le plus fréquent, une association avec la cocaïne.

## **LES COMORBIDITES PSYCHIATRIQUES**

Les troubles de la personnalité sont fréquents chez les patients dépendants aux opiacés, entre un tiers et deux tiers selon les études, contre 3 à 13% en population générale. Les troubles de personnalité psychopathiques/antisociale, état-limites et évitantes sont les plus fréquents [18]. Le suivi psychologique, ou plutôt une vision psychothérapeutique, est essentiel. IL se fait dans une approche addictologique générale de soutien empathique centré sur la motivation et le maintien de l'abstinence. Les psychothérapies plus structurées, d'inspiration psychanalytique ou cognitivo-comportementales sont utiles. Le suivi en centre de soins permet une approche institutionnelle dans laquelle l'infirmière a une place essentielle grâce à proximité relationnelle, sa distance de soignant et, si possible, des actions éducation thérapeutique.

Les co-addictions sont fréquentes chez les patients dépendants à l'héroïne, 74% sur 12 mois de dépendance à l'alcool, habituellement sévères, dans l'étude NESARC [13], 9% à 63% de dépendance à la cocaïne selon les études [18], environ un quart de dépendance aux benzodiazépines [29]. Ces abus ne contre-indiquent pas l'usage de la méthadone qui permet à des sujets particulièrement sévèrement et précocement atteints de s'inclure dans un système de soins avec des résultats [37].

Les comorbidités psychiatriques sont fréquentes (Tableau 1). Ce débat est ancien [40]. Ces troubles sont plus manifestes lors de la mise sous TSO. Elles sont des facteurs d'échecs des cures avec des troubles résistants, moindre compliance, recours aux urgences, morbi-mortalité et désocialisation [31]. Les troubles de l'humeur sont fréquents chez les patients dépendants aux opiacés [14]. Les dépressions ont souvent un caractère hostile avec, des comportements auto- et hétéro-agressifs, masquant les signes dépressifs habituels. Le risque suicidaire est 13 fois plus élevé chez les héroïnomanes qu'en population générale, notamment en cas de dépendance à la cocaïne ou à l'alcool associée [18]. La fréquence de la schizophrénie est de 11% chez les patients dépendants aux opiacés sur la vie entière dans l'étude *Epidemiologic Catchment Area* (ECA) Study [53].

Tout symptôme psychopathologique chez le sujet dépendant à une substance réveille ou accroît l'appétence toxicophile. Ainsi un patient sous méthadone ne ressent plus le confort de son traitement, les envies de consommer reviennent avec des rechutes fréquentes. Les posologies de psychotropes semblent devoir être plus élevées. Cette prise en charge pose de façon plus complexe la question de l'organisation des suivis psychiatrique et addictologique. [25]. La prise en charge parallèle et intégrée des deux troubles est recommandée, soit par la même équipe, quand cela est possible, soit, en France, en réseau de soins articulé. En effet le système de soins spécialisé en addictologie est peu formé à la psychiatrie et à l'inverse les services de secteur de santé mentale peu formés à l'addictologie. Ce fonctionnement bicéphale pose alors la question du référent dans la prise en charge [36].

**Tableau 1 : Comorbidité de l'abus et dépendance aux opiacés et des autres troubles psychiatriques dans l'étude Epidemiologic Catchment Area (ECA) [53]**

	Fréquence dans l'abus et la dépendance opiacée	Odds Ratios
<b>Ensemble des troubles psychiatriques</b>	65,2 %	6,7
<b>Schizophrénie</b>	11,4 %	8,8
<b>Trouble de l'humeur</b>	30,8 %	5,0
<b>Trouble anxieux</b>	31,6 %	2,8
<b>Personnalité antisociale</b>	36,7 %	24,3
<b>Abus ou dépendance à l'alcool</b>	65,9 %	12,8

## LA PLACE DE LA BUPRENORPHINE

La buprénorphine est un morphinique agoniste partiel des récepteurs mu et un antagoniste des récepteurs kappa. Ses effets ne sont pas bloqués par la naloxone. Son profil pharmacologique s'accompagne d'un effet plafond avec l'absence d'effet opiacé pour des doses supérieures à 16 mg/jour. Sa durée d'action est d'environ 35 heures avec une longue dissociation des récepteurs mu. Ses potentialités thérapeutiques substitutives ont été mises en évidence par

Jasinsky en 1978 [28]. Les risques de surdosages sont moindre en dehors des associations avec les benzodiazépines potentialisées par son métabolite actif, la norbuprénorphine [30], les autorités sanitaires ont proposé une primo-prescription de ville d'emblée avec un cadre d'utilisation très ouvert permettant des prescriptions et de dispensations pour 28 jours [3].

Ce profil d'agoniste partiel partiellement antagoniste peut déclencher, à l'initiation de la cure des symptômes voire un réel syndrome de sevrage. Sur le plan technique, le début de la cure doit se faire chez un patient présentant des symptômes de manque opiacé. La posologie initiale est de 2 à 4 mg. Les posologies recommandées sont entre 8 et 16 mg/j les posologies moyennes sont de 8 à 10 mg/j [6]. Comme pour la méthadone, les conditions de dispensation sont importantes, d'autant plus que le cadre d'utilisation de cette médication est très souple. Plus le traitement est encadré, meilleurs sont les bénéfices, ce qui demande une collaboration étroite du patient dans ses soins et une forte adhésion du pharmacien [5]. Le raisonnement clinique et thérapeutique est le même que pour la méthadone.

La complication la plus fréquente est le détournement avec utilisation intraveineuse ou nasale (10% pour chacune de ces deux voies d'administration dans la semaine précédente en Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) en 2012 [4]. La suboxone, association de buprénorphine et de naloxone, permettrait une réduction de l'injection de buprénorphine en provoquant des symptômes de sevrage lors de l'usage intraveineux. La buprénorphine est impliquée dans 15% des décès par surdosage [49].

La buprénorphine est un indiscutable traitement de substitution opiacé, mais la méthadone est associée à des taux de rétention plus élevés. Son intérêt réside dans une plus grande sécurité d'utilisation [44]. Dans une étude française menée sur 12 centres de soins spécialisés en toxicomanie et à dose adaptable, 70 % des réponders ont une héroïnomanie inférieure à 10 ans, 68 % des non-réponders supérieure à 10 ans. [35]. De fait les réponders à la buprénorphine semblent avoir une toxicomanie opiacée moins sévère ou moins lourde.

## **LA METHADONE ET LA REDUCTION DES RISQUES**

La méthadone peut être proposée avec un autre objectif de santé publique : la prévention des complications, prévention tertiaire communément appelée réduction des risques. En France il s'agit des programmes dits « à bas seuil » à faible exigence thérapeutique. Ces programmes s'adressent à des sujets peu motivés pour s'inscrire dans un cadre de soins cohérent et pour envisager une abstinence. Il s'agit habituellement de patients cumulant les handicaps sociaux et psychiques, précarisés ou désocialisés avec des poly-consommations sévères.

Les Néerlandais ont répondu à cette problématique par « les bus méthadone » qui circulent dans la ville pour aller au-devant des héroïnomanes en leur proposant une dose unique, quotidienne, de 30 milligrammes. Cette modalité thérapeutique est adaptée à cet objectif de réduction des risques : posologie faible, traitement remis pour de courtes durées, absence de contrainte thérapeutique autre. Cette approche est particulièrement instructive.

## **LA STRATEGIE DE SEVRAGE**

La stratégie de sevrage garde sa place. Le sevrage est habituellement pratiqué en ambulatoire avec des consultations rapprochées et la prescription d'antalgiques et anxiolytiques à doses

contrôlées. En cas de dépendance sévère, comorbidités psychiatrique ou médicale, l'hospitalisation est recommandée avec des modalités usuelles : contrat de soins, limitation des visites, sorties et appel téléphoniques [18]. Dans la pratique, l'utilisation de la clonidine, voire de la guanfacine, reste actuelle bien que non indiquée par leurs AMM. Ces deux composés alpha 2 mimétiques noradrénergiques présynaptiques bloquent l'hyperactivité noradrénergiques du *locus coeruleus* secondaire à la levée du frein opiacé avec un effet plus spécifique semble-t-il sur la symptomatologie digestive.

Après sevrage, les rechutes sont fréquentes, de 70 à 90 % selon les études. Leur prévention est essentielle. La naltrexone est le médicament de référence. C'est un antagoniste des récepteurs mu, dérivé de la naloxone, à la demi-vie longue de près de 50 heures. Son affinité pour les récepteurs opiacés est 20 fois celle de la morphine. Elle a un effet de blocage des morphiniques. L'initiation doit être prudente pour des sujets parfaitement sevrés. Ses caractéristiques doivent la réserver à des patients particulièrement motivés, habituellement insérés sur le plan social. Elle peut être mal tolérée avec des risques, dans 10 à 20 % de dysphorie induite par ce blocage des récepteurs opiacés [24]. Sa prescription ne peut pas s'envisager sans un suivi médico-psychologique régulier, comme lors de l'utilisation des TSO.

**Tableau 2 : Traitements agonistes et antagonistes opiacés**

	<b>Méthadone</b>	<b>Buprénorphine</b>	<b>Naltrexone</b>
<b>Action sur les récepteurs opiacés</b>	Agoniste mu Agoniste Kappa	Agoniste partiel mu Antagoniste Kappa	Antagoniste mu Antagoniste Kappa
<b>Durée d'action</b>	24-36 heures	35 heures	50 mg: 24 h 100 mg: 48 h
<b>Voie d'administration</b>	Orale	Sub-linguale	Orale
<b>Posologie initiale</b>	20-40 mg	0,8-2 mg	25 mg
<b>Posologie</b>	60-100 mg / jour parfois plus	2-16 mg / jour. En moyenne, 8 mg / j	50 mg / jour
<b>Pic plasmatique</b>	2-6 heures	90 minutes	1 heure
<b>Métabolisme</b>	Hépatique	Hépatique	Hépatique
<b>Demi-vie plasmatique (heures)</b>	Au long cours: 13 à 47 h. En moyenne, 25 h	2 à 5 h	4 h 6 naltrexol: 12 h
<b>Elimination</b>	Urinaire	Biliaire: 80% Urinaire: 20%	Urinaire
<b>Grossesse</b>	Usage autorisé	Pas de données. Déconseillé	Contre indiqué

## LES COMMUNAUTES THERAPEUTIQUES

Très en vogue dans les années 70 et 80, ces modalités thérapeutiques ont perdu de leur actualité. Les expériences françaises ont posé la question de pratiques d'ordre sectaire et se

sont avérées décevantes. Leur efficacité, en tant qu'alternative isolée ne peut être appréciée à travers la littérature et semblent modestes [45]. Le groupe le plus actif en France est *Narcotiques Anonymes* avec un rôle utile dans le maintien de l'abstinence par un soutien fort des pairs et en association aux autres prises en charge addictologiques.

## CONCLUSION

Les traitements les plus efficaces de l'héroïnomanie sont les traitements de substitutions grâce une action très spécifique sur l'appétence opiacée. Leur effet nécessite des patients motivé par l'abstinence. Ils nécessitent une prise en charge structurée, en particulier une vision psychothérapeutique des troubles de la personnalité et la prise en charge des troubles psychiatriques caractérisés. Ils sont utiles aussi dans le cadre de la réduction des risques avec des doses faibles et des durées de prescription courtes. La stratégie de sevrage avec l'utilisation en prévention des rechutes de la naltrexone, un bloqueur puissant des récepteurs mu est une alternative qui doit être systématiquement envisagée. Les groupes d'ex-consommateurs gardent une place de choix en association avec des programmes de soins structurés.



## RÉFÉRENCES

- [1] AFSSAPS. Point sur le suivi renforcé du Subutex (buprénorphine) et de ses génériques. Compte rendu de la 91ème réunion de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 17 février 2011. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site)
- [2] Agence Nationale des Produits Sanitaires. Résumé des caractéristiques du produit de la Méthadone\*. ansm.sante.fr. Mise à jour 07/03/2012.
- [3] Agence Nationale des Produits Sanitaires. Résumé des caractéristiques du produit de la Subutex\*. ansm.sante.fr. Mise à jour 07/03/2012.
- [4] ANSM et CEIP. Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM), résultats de l'enquête 24 octobre 2012. 2013, 9 p.
- [5] Auriacombe M, Franques P, Daulouède J. Traitements de substitution : le médicament est ...celui qui le donne. Les modalités de mise à disposition d'un traitement de substitution par buprénorphine influencent-elles la réponse générale au traitement ? *Courrier des Addictions* 2002; 4: 104-6.
- [6] Auriacombe M, Fatséas M, Dubernet J. French field experience with buprenorphine. *Am J Addict* 2004; 13: S17-S28.
- [7] Ball JC, Ross A. The effectiveness of methadone maintenance treatment. Patients, programs, services, and outcomes. 1<sup>st</sup> New York, Springer Vertag 1991; 283 p.
- [8] Brisacier AC, Collin C. Les traitements de substitution aux opiacés en France : données récentes. *OFDT Tendances* 2014; 94: 6p.
- [9] Cadet-Tairou A, Gandilhon M, Martinez M, Néfau T. Substances psychoactives en France : tendances récentes (2014-2015). *OFDT Tendances* 2015 ; 105 : 6p.
- [10] Cazein F, Le Strat Y, Pillonel J, Lot F et Bousquet V. Dépistage du VIH et découvertes de séropositivité, France, 2003-2010. *BEH - Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2011; 43-44: 446-54.
- [11] Cicero T, Ellis M, Surratt H, Kurtz S. The changing face of heroin use in the United States: a retrospective analysis of the past 50 years. *JAMA Psychiatry* 2014; 71:821-6.
- [12] Clausen T, Waal H, Thoresen M, Gossop M. Mortality among opiate users: opioid maintenance therapy, age and causes of death. *Addiction* 2009; 104(8):1356-62.
- [13] Compton WM, Thomas YF, Stinson FS, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV drug abuse and dependence in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 566-76.
- [14] Conway K, Compton W, Stinson F, Grant B. Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2006, 67: 247-257.
- [15] Darke S, McDonald S, Kaye S, Torok M. Comparative patterns of cognitive performance amongst opioid maintenance patients, abstinent opioid users and non-opioid users. *Drug Alcohol Depend* 2012;126(3): 309-15.
- [16] Deniker P, Loo H, Zarifian E, Cuhe H. Essais préliminaires de la méthadone dans le traitement des toxicomanies opiacées. *Ann Med Intern.* 1974.125 :459-62.
- [17] Deniker P, Loo H, Zarifian E, Cuhe H. A propos de l'expérience française de méthadone. *L'Encéphale*, 1975;1:75-91.
- [18] Dervaux A, Laqueille X. Addictions à l'héroïne et à la cocaïne. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Psychiatrie, 37-396-A-10, 2009.
- [19] Dole V, Nyswander M. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. A clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA* 1965; 193: 645-50.

- [20] Dole V. Implications of methadone maintenance for theories of narcotic addiction. *JAMA* 1988; 260: 3299-302.
- [21] Duaux E, Laqueille X, Olié JP. Les décès liés à la méthadone. *Revue Praticien MG* 1970; 334: 51-4.
- [22] Fareed A, Vayalapalli S, Scheinberg K, Gale R, Casarella J, Drexler K. QTc interval prolongation for patients in methadone maintenance treatment: a five years follow-up study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2013; 39 (4):235-4.
- [23] Finnegan L, Hagan T, Kaltenbach K. Scientific foundation of clinical practice: opiate use in pregnant women. *Bull N Y Acad Med* 1991, 67: 223-39.
- [24] Grennstein R, Fudala P, O'Brien C. Alternative pharmacotherapies for opiates addiction. In: Lowinson J, Ruiz P, Millmann R, Langrod G editors. *Substance abuse. A comprehensive textbook*. Baltimor : William and Wilkins 1997 : 415-25.
- [25] Griffin M, Dodd D, Potter J, Rice L, Dickinson W, Sparenborg S, Weiss R. Baseline characteristics an treatment outcomes in prescription opioid dependent patients with and without co-occurring psychiatric disorder. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2014; 40 (2): 157-62.
- [26] Hajj A, Ksouda K, Peoc'h K, Curis E, Messali A, Vorspan F et al. KCNH2 polymorphism and methadone dosage interact to enhance QT duration. *Drug Alcohol Dependence* 2014; 141: 34-8.
- [27] Isbel L, Vogel L. The addiction liability of methadone and its use in the treatment of morphine abstinent syndrome. *Am J Psychiatry* 1948; 105: 909-14.
- [28] Jasinski D, Pevnick J, Griffith J. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 501-16.
- [29] Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: a review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend*. 2012; 125(1-2):8-18.
- [30] Kintz P. Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Sci Int* 2001; 121(1-2): 65-9.
- [31] Krupski A, West I, Graves M, Atkins D, Maynard C, Bumgardner K et al. Clinical Needs of Patients with Problem Drug Use. *J Am Board Fam Med*. 2015; 28(5): 605-16.
- [32] Ksouda K, Bloch V, Dugarin J, Dupuy G, Laqueille X, Lépine JP, Vorspan F. Stratégies d'arrêt du traitement de substitution par méthadone. *Presse Med* 2013; 42: e28-e36.
- [33] Laqueille X. Méthadone toujours controversée. *JAMA éd française* 1989; 179 : 209-11.
- [34] Laqueille X. Sevrage des toxicomanes par la méthadone. *JAMA éd française* 1992; 233 : 242.
- [35] Laqueille X, Poirier MF, Jalfre V, Bourdel MC, Willard D, Olié JP. Facteurs prédictifs de la réponse à la buprénorphine en traitement substitutif des héroïnomanies. Résultats d'une étude multicentrique sur 73 patients. *Presse Med*. 2001; 30: 1581-5.
- [36] Laqueille X. En cas de comorbidité psychiatrique ? *Alcoologie Addictologie* 2004; 26 (4 Suppl.): 1945-2015.
- [37] Laqueille X, Launay C, Dervaux A, Kanit M. Dépendances à l'alcool et aux benzodiazépines chez le toxicomane sous traitement de substitution aux opiacés. Quelle démarche de soins et d'accompagnement ? *Alcoologie et Addictologie* 2007; 29 (4): 398-403.
- [38] Laqueille X, Richa S, Kerbage H, Scart-Gres C, Berleur MP. Revue des cas d'allongements du QTC et de torsades de pointe chez des patients traités par méthadone. *L'Encéphale* 2012; 38 : 58-63.

- [39] Laqueille X, Genin C, Pitrat B, Lupuyau A, Dervaux A. Torsades de pointes associated with laxative abuse in a patient receiving methadone. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013; 25: 4.
- [40] Lôo H. Toxicomanies actuelles. Thèse Méd. Paris ; 1970.
- [41] Lôo H, Laqueille X, Remi P, Bayle F, Olié JP. Les traitements de substitution des héroïnomanes par la méthadone. Intérêt, limites et pratiques en France. *Bull Acad Nat Méd* 1993; 177: 1315-25.
- [42] Mc Lellan A, Arndt I, Metzger D, Woody G, O'Brien C. The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *JAMA* 1993; 269: 1953-9.
- [43] Martin TJ, Kahn WR, Xiao R, Childers SR. Differential regional effects of methadone maintenance compared to heroin dependence on mu-opioid receptor desensitization in rat brain. *Synapse* 2007; 61(3):176-84.
- [44] Mattick RP, Kimbers J, Breen C, Davoli M. Buprenorphin maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004; (3): CD002207.
- [45] Mayet S, Farrel M, Ferri M, Amato L, Davoli M. Psychosocial treatment for opiate abuse and dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD 004330
- [46] Meini M, Moncini M, Daini L, Giarratana T, Scaramelli D, Chericoni S et al. Relationship between plasma concentrations of the l-enantiomer of methadone and response to methadone maintenance treatment. *Eur J Pharmacol.* 2015 (5); 760:1-6.
- [47] Mouly S, Bloch V, Peoc'h K, Houze P, Labat L, Ksouda K et al. Methadone dose in heroin-dependent patients: role of clinical factors, comedications, genetic polymorphisms and enzyme activity. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 79 (6): 967-77.
- [48] Office Français des Drogues et des Toxicomanies. Tableau de bord 2015. Juin 2015 : 14 p
- [49] Office Français des Drogues et des Toxicomanies. Répertoire des sources statistiques 2015. OFDT 2016: 228 p
- [50] Olié JP, Kecskemeti S, Poirier MF, Laqueille X, Perron JL, Lôo H. Héroïnomanes traités par méthadone. Expérience sur 50 malades. *Presse Méd* 1991; 20 (27) : 1253-7
- [51] Perron JL. Les programmes méthadone. Journée Sainte-Anne. Paris.1987.
- [52] Peyriere H, Eiden C, Micallef J, Lapeyre-Mestre M, Faillie JL, Blayac JP. Slow-release oral morphine sulfate abuse: results of the post-marketing surveillance systems for psychoactive prescription drug abuse in France. *Eur Addict Res* 2013; 19(5): 235-44.
- [53] Regier DA, Farmer ME, Rae DS et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990, 264: 2511-8
- [54] Sharkey K, Kurth M, Anderson B, Corso R, Millman R, Stein M. Obstructive sleep apnea is more common than central sleep apnea in methadone maintenance patients with subjective sleep complaints. *Drug Alcohol Depend* 2010; 108(1-2): 77-83.
- [55] Soyka M, Kranzler HR, Van Den Brink W, et al. WFSBP Task Force on Treatment, Guidelines for Substance Use Disorders. The World Federatin of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of substance use and related disorders. Part 2 : Opioid dependence, *World J Biol Psychiatry.*2011, 12:160-187
- [56] Strain E, Stitzer, M, Liebson I, Bigelow G. Dose response effects of methadone in the treatment of opioid dependence. *Ann Intern Med* 1993; 119: 23-7
- [57] Tucker D, Milloy M, Hayashi K, Nguyen P, Kerr T, Wood E. Factors associated with illicit methadone injecting in a Canadian setting. *Am J Addict.* 2015; 24(6):532-7.

- [58] Vazquez V, Gury C, Laqueille X. Méthadone : de la pharmacocinétique à la pharmacologie clinique. *L'Encéphale* 2006; 32: 478-86.