

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-161

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de PSYCHIATRIE

par

Audrey VERHOLLEMAN

Née le 13 mars 1991 à Annecy

Présentée et soutenue publiquement le 4 octobre 2019

Place de la morphine à action prolongée dans la réduction des risques et des dommages en
addictologie

Président : Madame le Professeur Marie GRALL-BRONNEC

Directeur de thèse : Madame le Docteur Jennyfer CHOLET

Remerciements

Au professeur Marie Grall-Bronnec, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour votre bienveillance et votre disponibilité au cours de ces années d'internat, pour votre riche enseignement de l'addictologie, votre intérêt pour la recherche et la transmission ; vous m'avez largement confortée dans mon intérêt pour cette discipline passionnante, et je vous remercie profondément pour votre soutien et pour la confiance que vous m'avez accordée. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Au docteur Jennyfer Cholet, je suis très honorée que tu aies accepté de diriger ce travail. Merci de m'avoir soutenue pendant ces mois parfois éprouvants mais surtout formateurs et passionnants. Merci de m'avoir transmis ton intérêt et de m'avoir fait partager tes connaissances et ta très belle vision de l'addictologie. Un immense merci pour la profonde bienveillance dont tu fais preuve envers moi depuis deux ans, et pour m'avoir aidée à prendre confiance en moi. Je suis honorée et très heureuse de pouvoir travailler à tes côtés pour les prochaines années. Ton investissement et ton humanité sont pour moi exemplaires. Trouve ici la marque de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

Au docteur Caroline Victorri-Vigneau, vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Merci pour votre très riche enseignement et pour l'enthousiasme avec lequel vous transmettez votre savoir en pharmacologie. Veuillez croire en ma sincère reconnaissance et en mon profond respect.

Au professeur Morgane Guillou, vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez croire en mon profond respect et ma reconnaissance.

Au docteur Jean-Yves Guillet, vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Trouvez ici la marque de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Un profond remerciement à tous les professionnels médicaux et paramédicaux que j'ai pu rencontrer pendant ces quatre années d'internat. Merci au Dr Martineau et à toute l'équipe de Gaudi pour votre accueil et pour tout ce que vous m'avez appris pendant mon premier semestre ; merci au service de pédopsychiatrie du Dr Haulle ainsi qu'à l'équipe des urgences psychiatriques de Saint-Nazaire ; merci à toute l'équipe de Breton ; un grand merci au service d'addictologie tout entier, à l'unité Apollinaire que je vais avoir l'immense plaisir de retrouver, au Dr Lambert et à l'unité Salomé ; un profond merci à toute l'équipe des UMP du Dr Vergnaux avec qui j'ai passé une super année et que je vais être triste de quitter ; un remerciement particulier pour le Dr Sophie Grandremy, merci pour ton soutien, ta présence et la richesse de ce que tu m'as appris pendant cette année ; au Dr Florentine Berthier, avec qui j'ai eu le très grand plaisir de travailler pendant 3 semestres, merci pour ta présence et ton amitié ; au Dr Marine Le Pierres, je suis heureuse d'avoir pu passer ces 2 semestres avec toi et te remercie pour ta présence et ton soutien.

Merci au Dr Laforgue pour l'aide que tu m'as apportée pour cette thèse, et de manière plus générale pour l'enseignement que tu nous as donné.

Aux patients, et plus particulièrement à Mme A et M F pour avoir accepté de participer à ce travail de thèse, et pour m'avoir fait partager leurs expériences et leurs connaissances.

A mes parents, à Alice, à ma grand-mère et à ma famille.

A mes amis, avec une pensée particulière pour Laura, et pour Alexia sans qui ces mois de travail n'auraient pas été les mêmes.

Table des matières

Remerciements	2
Liste des abréviations.....	6
Introduction.....	8
I. Historique	10
A. De la culture de l'opium à la synthèse de l'héroïne.....	10
B. Le tournant du XXème siècle et les Traitements de Substitution aux Opiacés	14
II. La Réduction des Risques et des Dommages.....	17
A. Fondements	17
B. Place de la RDRD en France	21
C. Les risques et dommages liés à l'usage de drogues.....	23
1. Risques et dommages sanitaires.....	24
2. Risques et dommages psycho-sociaux	26
3. Risques et dommages psychiatriques.....	27
III. Le sulfate de morphine en France : état des lieux.....	31
A. Indications du Sulfate de Morphine.....	31
B. Épidémiologie du mésusage et du détournement du sulfate de morphine	32
C. Épidémiologie de l'utilisation du sulfate de morphine comme TSO	36
D. Profil des usagers de sulfate de morphine	39
IV. Fondements pharmacologiques	42
A. Le système opioïde endogène	42
B. Pharmacologie de l'héroïne et de la morphine	44
C. Pharmacologie des TSO	46
1. Critères pharmacologiques souhaités pour un TSO	46
2. Méthadone	47
3. Buprénorphine Haut Dosage et BHD/naloxone	49
4. MAAP	50
V. Le sulfate de morphine comme TSO : données de la littérature	51
A. Aspect réglementaire en Europe	51
B. Revue de la littérature internationale	52
1. Cas cliniques.....	52
2. Articles scientifiques	53
3. Études non randomisées	53
4. Etudes randomisées	57
5. Revues de la littérature	60
VI. Cas cliniques	62
A. Mme A.....	62

B. Monsieur F.....	67
C. Discussion	71
VII. Discussion.....	75
A. Intérêts de la MAAP comme traitement de la dépendance aux opiacés.....	75
1. Intérêts comme TSO.....	75
2. Intérêts dans un but de réduction des risques et des dommages	82
B. Limites de la morphine à action prolongée comme traitement de la dépendance aux opiacés	
85	
1. La question de la douleur	85
2. Limites pharmacologiques	92
3. Limites « éthiques » et risques sanitaires.....	93
C. Place éventuelle de la MAAP en France et modalités de prescription	96
Conclusion	100
Bibliographie	102

Liste des abréviations

6MAM : 6-monoacétylmorphine

AERLI : accompagnement et éducation aux risques liés à l'injection

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AM : assurance maladie

AMM : autorisation de mise sur le marché

BHD : buprénorphine haut dosage

CAARUD : centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues

CCAA : centre de cure ambulatoire en alcoologie

CDAG : centre de dépistage anonyme et gratuit

CSAPA : centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie

CHU : centre hospitalier universitaire

CSST : centres de soins spécialisés pour toxicomanes

DOR : delta-opioid receptor

ECG : électrocardiogramme

EVA : échelle visuelle analogique

HIO : hyperalgésie induite par les opiacés

ILS : infraction à la législation sur les stupéfiants

Inserm : institut national de la santé et de la recherche médicale

IV : intraveineuse

KOR : kappa-opioid receptor

M3G : morphine-3-glucoronide

M6G : morphine-6-glucoronide

MAAP : morphine à action prolongée

MdM : médecins du monde

MILDECA : mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives

MOR : mu-opioid receptor

NotS : notifications spontanées

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

ONG : organisation non gouvernementale

OPEMA : Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire

OPPIDUM : Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse

OSIAP : Ordonnances suspectes indicateurs d'abus possibles

RDRD : réduction des risques et des dommages

SCMR : salle de consommation à moindre risque

SdM : sulfates de morphine

SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise

TROD : test rapide d'orientation diagnostique

TREND : tendances récentes et nouvelles drogues

TSO : traitement de substitution aux opiacés

UDVI : usager de drogues par voie intra-veineuse

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

La prise en charge de la dépendance majeure aux opiacés est aujourd'hui encore une question d'actualité. L'évolution des usages fait émerger de nouvelles réflexions sur les prises en charge, qui avaient déjà été révolutionnées par l'autorisation puis la diffusion des traitements de substitution aux opiacés (TSO), la méthadone en 1995 puis la buprénorphine haut dosage (BHD) en 1996. Selon l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), en 2015, près de 75 % des usagers accueillis en CAARUD ont consommé au moins un opioïde au cours du mois écoulé. Au-delà de la consommation d'héroïne, les différents organismes d'addictovigilance font tous état d'une hausse de la consommation de médicaments à base d'opiacés, comme la codéine, le tramadol ou la morphine.

Les sulfates de morphine (SdM) font l'objet d'une attention particulière depuis les dix dernières années, en raison de l'augmentation progressive de leur usage parmi les usagers de drogues et de leur position ambiguë, à mi-chemin entre drogue et traitement de substitution non officiel. Ils sont indiqués en France dans le traitement des douleurs intenses et/ou rebelles aux autres antalgiques, mais sont parfois utilisés hors autorisation de mise sur le marché (AMM), sous leur forme à action prolongée, comme traitement de substitution dans le cadre d'une dépendance aux opiacés. Cette utilisation est minoritaire mais tolérée dans certaines conditions depuis la circulaire Girard du 27 juin 1996 qui les autorise temporairement en cas d'échec ou de contre-indications aux TSO ayant reçu l'AMM. Depuis maintenant 25 ans, cette circulaire fait office de réglementation mais laisse planer une grande ambiguïté sur les indications et les modalités de prescription des SdM. Plusieurs évaluations concernant la place des SdM dans la prise en charge de la dépendance aux opiacés ont été demandées par les instances de santé sur les dernières années, sans pouvoir aboutir à une mise à jour de la réglementation.

Outre leur utilisation sur prescription, les sulfates de morphine font l'objet d'un important détournement vers le marché noir et les notifications de mésusage sont de plus en plus fréquentes. Cet usage alternatif attire également l'attention car il semble toucher des populations d'usagers de drogues particulièrement à risques : souvent en situation de précarité sociale, fréquemment polyconsommateurs et utilisant pour la majorité d'entre eux la voie intraveineuse.

Ce travail a donc pour but de faire un état des lieux de la situation des sulfates de morphine en France. Pour ce faire, nous nous baserons plus particulièrement sur l'approche de réduction des risques et des dommages en addictologie (RDRD), qui nous paraît fondamentalement liée à la question de l'usage et des indications des SdM en France.

Dans un premier temps, nous tenterons d'apporter une définition de la RDRD et de la place qu'elle peut avoir en France, avant d'effectuer une analyse épidémiologique de l'usage et du mésusage des SdM en France.

Nous évaluerons dans un second temps l'utilisation éventuelle des SdM dans la prise en charge de la dépendance majeure aux opiacés, selon trois axes. Nous présenterons tout d'abord les fondements pharmacologiques d'une telle utilisation, avant de présenter une revue systématique de la littérature internationale sur l'utilisation de la morphine à action prolongée en tant que TSO, pour enfin finir sur la présentation clinique de deux patients pris en charge dans le service d'addictologie du CHU de Nantes ayant eu une expérience personnelle avec les sulfates de morphine.

Nous terminerons par une discussion sur les intérêts et les limites de l'utilisation de la morphine à action prolongée dans le cadre de la prise en charge de la dépendance majeure aux opiacés, avant de proposer la place éventuelle qu'elle pourrait avoir en France dans cette indication et ses modalités de prescription.

I. Historique

A. De la culture de l'opium à la synthèse de l'héroïne

Le mot « drogue » est un terme utilisé dès le XIV^{ème} siècle pour parler de remèdes concoctés à partir de substances animales, végétales ou minérales. Si l'on se réfère au terme tel qu'il est utilisé actuellement dans notre société, il fait alors référence aux différentes substances psychoactives telles que la cocaïne, le cannabis, l'héroïne ou les drogues de synthèse. De manière plus large, ce mot englobe toute substance qui induit une modification de l'activité neuronale à l'origine d'une altération de l'état de conscience ou d'une perturbation des sensations et du jugement. Au-delà des effets purement biologiques, le terme de drogue sous-entend un rapport particulier entre le consommateur et le produit, l'addiction, et de manière plus globale un rapport particulier entre la société et le produit.

Nous retrouvons des références à l'usage de drogue presque aussi loin que remontent nos connaissances écrites de l'humanité. Les premières évocations de consommation d'opiacés ont été retrouvées sur des tablettes sumériennes, qui décrivent l'utilisation de l'opium en Mésopotamie depuis au moins 3 000 ans avant Jésus-Christ. De manière assez parlante, l'idéogramme représentant l'opium le présente comme « la fleur de la joie ». En Europe, on trouve des traces de graines de pavot datant du Néolithique (4 000 à 5 000 ans avant J-C). Plusieurs références à l'opium ont été retrouvées parmi les vestiges des grandes époques pharaoniques égyptiennes et en décrivent déjà un usage pharmaceutique. Plus les vestiges archéologiques sont nombreux et plus les références à l'opium se multiplient, en particulier chez les Grecs et les Romains. Dès le Ve siècle avant J-C, on connaît ses propriétés antalgiques. C'est à cette période que les premières inquiétudes apparaissent dans les écrits : Diagoras de Melos, un philosophe et poète grec, est le premier à mettre en garde contre les propriétés addictives de l'opium. Cette inquiétude reste toutefois anecdotique pendant plusieurs siècles et l'usage de l'opium augmente progressivement. Au premier siècle après J-C, Dioscoride fait la première description scientifique du pavot dans un ouvrage de pharmacologie, et effectue les premières expériences chimiques en isolant la plante de son latex, qui est seul responsable

des effets. Par la suite, l'opium est principalement diffusé en Europe à travers la célèbre préparation de Galien, la thériaque, remède composé de plus de 60 ingrédients et dont le principal agent actif est l'opium. Cette concoction restera présente dans la pharmacopée jusqu'en 1884 en France.

Si, pendant des siècles, l'opium a été largement utilisé dans toutes les pharmacopées en raison de ses nombreuses propriétés physiologiques (hypnotique, antalgique, anti-diarrhéique, antitussive), c'est principalement à partir du XVIII^e siècle qu'on l'utilise à des fins récréatives en Europe. D'abord utilisé sous la forme du Laudanum (drogue opiacée inventée par Thomas Sydenham en Angleterre), sous forme de pilules d'opium pur vendues en pharmacie, puis fumé dans des fumeries d'opium clandestines, son usage augmente rapidement en Grande Bretagne et en France jusqu'au XIX^e siècle. Les effets recherchés sont divers : détente, échappatoire, méditation ou encore libération artistique – Dickens, Baudelaire, Edgar Allan Poe puis Apollinaire ou encore Toulouse-Lautrec et Picasso, entre autres, en sont des consommateurs fidèles. Si les descriptions de ses bienfaits sont nombreuses, on trouve également des écrits concernant ses dangers : dans ses *Confessions d'un mangeur d'opium*, Thomas de Quincey décrit dès 1820 le processus de dépendance dont il est victime, ses différentes étapes, la perte de liberté face au produit et les souffrances du sevrage. En France, les lois interdisant l'import de l'opium font disparaître les fumeries et l'opiophagie prend fin au début du XX^e siècle, l'usage se détournant alors vers la morphine.

La morphine, le principal alcaloïde de l'opium, a été découverte au tout début du XIX^e siècle. C'est un chimiste français, Armand Seguin, qui parvient le premier à isoler la morphine à partir de l'opium en 1806, mais les premières publications sont dues à un pharmacien allemand, Friedrich Sertüner, qui lui donne le nom de *morphium* en 1817 en référence à Morphée, dieu grec des rêves prophétiques. L'isolement de la morphine favorise l'utilisation médicale des opiacés, une substance pure étant plus facile à manipuler et à contrôler. La morphine prend surtout son essor au milieu du XIX^e siècle, date de l'invention de la seringue hypodermique par un médecin français, Charles Gabriel Pravaz. Elle est alors massivement utilisée par voie injectable, surtout sur les champs de bataille pendant la guerre de sécession aux États-Unis et pendant la guerre de 1870 en France et en Allemagne. Au-delà de ses effets antalgiques, elle est appréciée pour ses effets antidépresseurs et son utilisation abusive se

répand considérablement : initialement utilisée principalement dans les milieux médicaux et paramédicaux, son usage se diffuse dans les milieux artistiques et bourgeois et remplace rapidement l'opium. Le but n'est plus vraiment une libération créatrice mais plutôt une lutte contre le désespoir et une manière de supporter le monde, avec une perception sociale nouvelle de déchéance liée au produit, ce qui existait beaucoup moins avec l'opium. Dès les années 1870, le corps médical se met à décrire le risque d'abus, l'accoutumance, la dépendance et les symptômes de sevrage et met déjà en garde contre la banalisation des prescriptions et les risques qui en découlent. A partir des années 1880 plusieurs médecins européens étudient le sevrage et proposent les premières cures médicalisées. Les symptômes de manque ne peuvent pas encore être traités et les cures consistent souvent en un enfermement de quelques jours en chambre capitonnée, ou bien sont effectuées de façon plus progressive avec des réductions des doses de morphine.

C'est à cette période qu'apparaît le premier traitement substitutif de l'histoire : l'héroïne.

L'héroïne est un produit semi-synthétique obtenu par di-acétylation de la morphine. Elle est synthétisée pour la première fois en Angleterre en 1874, puis Heinrich Dreiser, un chimiste allemand, reprend les recherches en 1898, affine les procédés de synthèse et teste la nouvelle molécule sur l'homme. La diacétylmorphine est rapidement commercialisée par un laboratoire allemand sous le nom de spécialité « héroïne », comme traitement de la tuberculose grâce à ses actions anti-tussiques et antalgiques. Elle est présentée comme un produit sûr, simple d'utilisation, sans tolérance ou accoutumance et fait même l'objet de campagnes publicitaires. On découvre alors son intérêt comme traitement de la morphinomanie et elle est rapidement prescrite aux morphinomanes qui, effectivement, arrêtent de consommer de la morphine au profit de l'héroïne, plus puissante. Elle est alors perçue comme un traitement miraculeux, comme en témoigne cet article publié par le Dr Lavallée dans une revue médicale en 1900 : « *la morphine remplacée par l'héroïne ; pas d'euphorie, plus de toxicomanie. Traitement héroïque de la morphinomanie.* » L'héroïne est finalement remise en question plus de 10 ans après sa commercialisation, lorsque de très nombreux cas de dépendance sont recensés. L'héroïne devient la principale drogue utilisée dans plusieurs pays comme la Chine, l'Égypte ou les États-Unis. Une analyse réalisée à New York estime que 98% des toxicomanes de la ville consomment de l'héroïne.¹ Il faut malgré tout

attendre 1912 pour que l'héroïne soit inscrite au niveau international sur la liste des substances toxicomanogènes, et en 1916 sur la liste des stupéfiants en France, au même titre que la morphine. Le Parlement vote alors une loi réprimant l'importation, le commerce, le port sans motif légitime et l'usage en société des stupéfiants, en instaurant des sanctions pénales sévères (amende jusqu'à 10 000 francs et jusqu'à deux ans de prison).²

Au niveau international, la Société des Nations s'en inquiète en 1918 au cours d'une campagne contre l'héroïne en avançant qu'un produit aussi dangereux doit être supprimé par une action internationale, et le corps médical américain demande également son interdiction en 1920. Après plusieurs textes de loi restreignant son usage, elle est définitivement interdite en 1956 aux Etats Unis puis en Europe avec la Convention Unique de 1961 qui la classe parmi les stupéfiants de liste I (les plus à risque de dépendance), là encore au même titre que la morphine et l'opium. Cette convention limite exclusivement à des fins médicales ou scientifiques l'emploi, la production et la détention des substances répertoriées. Elle ne précise pas la notion de « fins médicales et scientifiques » et ne précise pas quelles substances pourraient déroger à la règle d'interdiction totale d'usage. Les indications semblent être uniquement celles de la douleur puisque le préambule précise que « l'usage médical des stupéfiants demeure indispensable pour soulager la douleur ». C'est ainsi que la morphine reste autorisée dans le cadre des traitements antalgiques, en raison de ses propriétés pharmacologiques plus favorables que celle de l'héroïne (forme à longue durée d'action, bonne disponibilité orale, moindre effet flash), tandis que l'héroïne est exclue des protocoles médicaux. La convention unique de 1961 crée également un organisme de contrôle, l'Office International de Contrôle des Stupéfiants, qui a la tâche de définir la quantité maximale de produits stupéfiants que chacun des pays membres a le droit d'utiliser pour raisons de santé. Petit à petit, les pays vont alors adopter des législations qui incriminent les usages non médicaux de drogues.³

B. Le tournant du XXème siècle et les Traitements de Substitution aux Opiacés

En France, jusque dans les années 1960, la législation sur les opiacés et les tentatives de contrôle de la toxicomanie se fondent plus sur un cadre répressif et judiciaire que médico-social. Les premières mentions d'une « maladie » des usagers de drogue apparaissent dans les années 1950, mais c'est principalement la loi du 31 décembre 1970⁴ qui fonde la politique de gestion de l'usage de drogue en France. Cette loi est votée dans un contexte historique particulier : la fin des années 60, qui représente une période d'usage important de diverses drogues récréatives, ce qui donne lieu à de plus nombreux cas d'overdoses mortelles (ou du moins plus médiatisées). En plus de la vision répressive, cette loi y associe une dimension de santé publique en réfléchissant aux thérapeutiques qui peuvent être envisagées pour les usagers de drogue. Au niveau pénal, pour la première fois, la loi française criminalise l'utilisation des substances classées comme stupéfiants, et ce sans distinction d'usage. Cependant, elle propose également aux usagers de drogue des mesures de prise en charge médicale en alternative aux mesures répressives, en particulier l'injonction thérapeutique qui permet de ne pas sanctionner pénalement les usagers s'ils acceptent des soins. Pour poursuivre dans la même logique, le texte précise que si la demande de soins est spontanée – avant arrestation –, les soins seront gratuits et anonymes. Des centres de soins spécialisés pour toxicomanes (CSST) sont ainsi créés dans les années 1970. Les soins proposés sont fondés sur un abord psychanalytique et sur une recherche exigeante d'abstinence qui sera la seule approche thérapeutique proposée pendant plusieurs années. Cette loi donne une place ambiguë à l'usager de drogue : le toxicomane oscille sans cesse entre la figure du malade requérant des soins et celle du délinquant qu'il faut punir⁵, ambiguïté qui semble toujours d'actualité.

L'arrivée de l'héroïne sur le marché des drogues entraîne d'autres modifications, en particulier concernant les modes de consommation. L'administration par voie intra-veineuse se développe de plus en plus, dans une recherche d'intensification des effets. Cette évolution conduit à l'adoption d'un nouveau texte de loi à visée répressive : la loi du 13 mars 1972 qui interdit la vente et l'accès au matériel d'injection (seringues et aiguilles). Cette législation, qui

cherche à réduire les usages en rendant plus difficile le mode d'accès au produit et au matériel d'administration, n'atteint pas les effets escomptés mais augmente certaines pratiques à risque. La réutilisation de matériel usagé et le partage de seringues se banalisent, avec tous les risques infectieux que cela comporte : risque d'abcès, risque embolique et risque majeur de contaminations infectieuses entre usagers.⁶

Dans les années 1980 apparaissent les premiers cas de SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise). Cette « épidémie » va jouer un rôle majeur dans l'évolution de la politique de prise en charge des toxicomanies. Du fait de la transmission du VIH par voie sanguine et des pratiques d'échange et de réutilisation de matériel, les populations de toxicomanes injecteurs sont largement touchées par l'épidémie. Face aux grandes difficultés des structures et des offres de soins disponibles à l'époque pour contenir l'épidémie et y répondre de façon efficace, des professionnels du secteur sanitaire et social, des usagers de drogue et des militants de la lutte contre le SIDA œuvrent pour proposer des stratégies alternatives. L'ONG Médecins du Monde (MdM) en particulier participe largement à la création de la politique de réduction des risques et des dommages en France. En 1987 s'ouvre le premier Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit (CDAG), et MdM lance en 1989 le premier programme d'échange de seringue (la vente libre de seringues et d'aiguilles en pharmacie étant de nouveau autorisée depuis le décret Barzach de 1987). C'est dans la suite de ces innovations que se développe un des axes majeurs de la prise en charge de la dépendance aux opiacés : les Traitements de Substitution des Opiacés (TSO).⁷

Plusieurs pays avaient déjà opté pour cette modalité thérapeutique. L'Angleterre en particulier, dès 1927, autorisait les médecins à prescrire de l'héroïne médicalisée ou de la morphine à certains patients en cas d'échec de sevrage en héroïne. En parallèle, le monde scientifique et médical tente de synthétiser de nouvelles molécules qui conserveraient les propriétés antalgiques de la morphine sans en avoir les inconvénients addictogènes.

En 1937, deux allemands (Max Bockmuhl et Gustav Ehrhart) synthétisent pour la première fois la méthadone, un opiacé de synthèse qui est utilisé comme traitement de substitution de

l'héroïne depuis les années 60, d'abord aux États-Unis, puis au Canada et dans plusieurs pays d'Europe.

La France suit l'exemple tardivement : pour la première fois, le plan triennal de 1993-96 qui vise à améliorer la prise en charge des toxicomanes évoque la possibilité de prescription d'un traitement de substitution. La méthadone reçoit définitivement l'AMM en 1995 en tant que « traitement de substitution de la pharmacodépendance majeure aux opiacés ».

Un an plus tard, en 1996, les possibilités thérapeutiques s'élargissent avec l'introduction d'une autre molécule, la Buprénorphine Haut Dosage (BHD), un agoniste morphinique partiel plus connu sous le nom de subutex®.

L'autorisation officielle des traitements de substitution en France a entraîné une adaptation du cadre législatif existant dans un but d'harmonisation des pratiques. En effet, certains médecins en impasse thérapeutique prescrivaient, hors AMM et à des posologies parfois largement supérieures aux préconisations, de la morphine à action prolongée afin de stabiliser des toxicomanes pour qui le sevrage n'était pas envisageable. Une circulaire appelée « circulaire Girard » est publiée en 1996 et statue que *« la poursuite de traitements utilisant le sulfate de morphine, dans le cadre de traitement de substitution, n'est tolérée que jusqu'au 30 juin 1996 pour assurer un relai par les médicaments validés pour cette indication : la méthadone et le subutex. »* Cependant, cette circulaire précise également que *« à titre exceptionnel et en cas de nécessité thérapeutique, lorsque l'état du patient l'impose, la prescription de médicaments utilisant le sulfate de morphine à des seules fins de substitution, peut être poursuivie après concertation entre le médecin traitant et le médecin conseil. »*⁸ A ce jour, il n'existe pas d'autres réglementations régissant l'utilisation de la morphine dans le cadre d'un TSO.

Une troisième molécule est disponible en France depuis 2012 pour le traitement de la pharmacodépendance majeure aux opiacés : le suboxone®, une association de buprénorphine et de naloxone, un antagoniste des récepteurs opiacés, dont l'indication est un peu différente puisque son but est d'éviter les mésusages de buprénorphine (injections ou sniff), avec la possibilité de prises discontinues sur sept jours (pas nécessairement de prise quotidienne).

Les TSO, que nous venons de passer en revue, représentent une part importante de la politique de réduction des risques et des dommages en addictologie. Nous allons maintenant proposer une définition de cette approche, qui est beaucoup plus large que le seul aspect thérapeutique amené par les TSO.

II. La Réduction des Risques et des Dommages

A. Fondements

La Réduction Des Risques et des Dommages ne peut être perçue comme un concept unique mais plutôt comme l’alliance d’une pluralité de conceptions, à la fois idéologiques, philosophiques, sociétales, politiques et médicales. Il est donc difficile, voire impossible, de donner une définition unique qui serait valable à l’identique pour tous les acteurs, qui sont originaires de pays différents, dans des contextes historiques et politiques multiples et qui incarnent individuellement des idéologies variées.

Nous pouvons cependant trouver des lignes directrices et des valeurs communes.

« *Il n’y a pas de société sans drogue* ». Ce constat sociologique qui résume le principe fondateur de la RDRD entraîne un changement de paradigme basé sur le renoncement à un idéal inatteignable d’éradication des drogues. Cette constatation rend nécessaire d’autres moyens d’action que l’unique abord prohibitionniste visant la disparition de l’usage de drogues. Le recul sur les différentes modalités d’interdiction d’accès et d’usage de drogues a mis en lumière certaines conséquences néfastes sur les usagers : en stigmatisant certains produits (particulièrement les « drogues dures » telles que l’héroïne), ce sont les usagers eux-mêmes qui sont stigmatisés et souvent mis à l’écart de la société, ce qui renforce d’éventuelles conduites antisociales et rend l’accès aux soins élémentaires plus compliqué. De plus, nous avons vu précédemment que les actions répressives peuvent avoir un impact direct sur la

santé publique en favorisant le développement de conduites à risques dont l'exemple typique est le comportement de partage de seringue avec les risques décuplés de transmission virale.

Le deuxième principe de la RDRD est représenté par le non-jugement des pratiques ou des usagers et la responsabilisation des consommateurs sur leurs propres comportements.

La question posée par l'usage de drogues a amené de nombreux débats dans lesquels les questions philosophiques et éthiques tiennent une place importante. Elles posent les questions de liberté, de choix et de responsabilité, ainsi que de la place de l'individu dans la société et les limites entre libertés individuelles et collectives. Avant toute chose, la RDRD cherche à se placer dans une approche basée sur le non-jugement et renonce aux discours moralisateurs sur l'usage de drogue.

Elle cherche à replacer l'utilisateur dans son rôle de citoyen, intégré à la société, responsable de ses actes et capable de prendre une part active dans la protection de sa santé. Les toxicomanes étaient généralement considérés comme incapables de prendre soin d'eux, recherchant les prises de risque sans considération pour leur santé ou celles des autres. Cette assertion a été remise en cause par l'impact de l'autorisation de la mise en vente libre des seringues en 1987, qui a montré que les usagers de drogues étaient capables de modifier leurs comportements à risques pour protéger leur santé (et celle des autres usagers). Les études réalisées depuis montrent en effet que les comportements de partage de seringues, même s'ils sont toujours présents, ont significativement diminué, passant de plus de 40% en 1988 à moins de 20% en 1996. ⁹

Cette vision rejoint l'idée d'*empowerment*, qui vise à donner plus de pouvoirs aux individus pour agir sur leurs conditions d'existence et sur leur santé. Au-delà de la dimension individuelle qui considère l'utilisateur comme une personne responsable capable de modifier ses comportements pour améliorer ses conditions de vie, on retrouve une importante dimension collective de l'*empowerment*, qui réunit les personnes dans un groupe pour avoir un plus grand impact. De là le développement de différents groupes d'auto-support d'utilisateurs, les différentes interventions d'éducation par les pairs ou la participation d'utilisateurs de drogues comme acteurs de la RDRD.

Le dernier principe de la RDRD est de proposer une approche pragmatique de santé publique fondée sur des données scientifiques, qui permet de diversifier les possibilités d'intervention, qui vont de la réduction des dommages à l'abstinence, en passant par la mesure ou la diminution des consommations.¹⁰ La finalité de la RDRD est de chercher des moyens de réduire les conséquences négatives de l'usage de drogues, quelles qu'elles soient. Elle implique de prendre en compte les contextes de consommation, les trajectoires de l'utilisateur et ses conditions d'existence¹¹, et non plus de considérer l'utilisateur de drogue uniquement comme un « délinquant » ou un « malade » qu'il faut punir ou guérir. Le message initial qui incarne la réduction des risques et des dommages était celui-ci : « *Si vous le pouvez, ne vous droguez pas. Sinon, essayez de sniffer au lieu d'injecter. Sinon, utilisez une seringue propre. Sinon, réutilisez la vôtre. Au pire, si vous partagez une seringue, nettoyez-la à l'eau de Javel.* »¹² Nous voyons que cette vision n'est pas opposée à l'abstinence, qu'elle intègre au même niveau que d'autres options qui sont proposées selon la demande de l'utilisateur et non imposées de l'extérieur.

L'approche de RDRD s'intègre également dans l'évolution plus globale de la médecine et des pratiques médicales, qui rompent progressivement avec l'approche paternaliste historique pour s'orienter vers une médecine « personnalisée », dans laquelle le malade a des droits, et le médecin est porteur d'un devoir d'information et d'accompagnement. La relation médecin-patient évolue de plus en plus vers une relation de partenariat, dans laquelle le médecin amène une expertise sur la maladie et des connaissances scientifiques, tandis que le patient est jugé « expert » de lui-même et de son vécu de la maladie, apte à prendre des décisions éclairées sur sa santé. Les usagers de drogues ont longtemps été mis à l'écart du système de santé de droit commun, en étant uniquement pris en charge dans des lieux dédiés et spécifiques par des professionnels spécialisés. Ce cloisonnement s'estompe petit à petit, et l'évolution des pratiques en addictologie se fait aujourd'hui en parallèle avec l'évolution des pratiques médicales. La vision médicale évolue, les objectifs n'étant plus uniquement de « guérir » (to cure) mais également « d'accompagner » (to care), et particulièrement dans le cadre des pathologies chroniques dont l'addiction fait partie. Cette notion-clé d'accompagner l'utilisateur n'est pas synonyme de cautionner. Réduire les dommages liés aux consommations de drogues ne veut pas dire que les médecins ou les professionnels de l'addictologie sont en

accord avec l'usage de drogue, mais que la priorité est donnée à la santé physique et psychique de l'utilisateur.

Le triangle d'Olivenstein intègre l'addiction dans un modèle multifactoriel, mettant en rapport une personne, un produit et un environnement, qui dans certaines configurations, vont pouvoir faire émerger une conduite addictive. Ce modèle n'est pas statique mais évolutif : l'utilisateur évolue, l'environnement évolue, le rapport au produit évolue, tout comme les relations entre chacun de ces éléments. En réfléchissant sur les soins et l'accompagnement, nous pourrions rajouter à ce triangle l'élément « thérapeute », qui va permettre d'apporter une nouvelle dimension évolutive au système. Ainsi le soin et les modalités de prise en charge doivent prendre en compte la personne, l'environnement et le produit, et pouvoir accompagner l'évolution du système dans une direction choisie en partenariat entre le médecin et le patient, en ramenant du mouvement dans un système figé par l'addiction.

Au total, la RDRD est une approche multidimensionnelle centrée sur les usagers de drogues, visant à les accompagner dans la protection de leur santé en promouvant leur autonomie individuelle et citoyenne (en particulier sur la question de la protection de la santé des autres usagers). Elle s'intègre dans une politique de santé publique pragmatique fondée sur des données scientifiques, qui cherche à réduire les risques liés à l'usage de substances psychoactives et à agir sur les dommages liés aux consommations, sans exiger ni exclure un objectif initial ou final de sevrage ou d'abstinence, qui devient un choix parmi d'autres. Cette posture élargit donc le champ des possibles dans l'accompagnement vers le « prendre soin de soi » et des autres, dans une démarche adaptée à la demande de l'utilisateur/patient et évolutive dans le temps.

Il est intéressant de noter que cette approche est désormais intégrée aux soins addictologiques de manière générale, c'est-à-dire quel que soit le comportement addictif concerné (par exemple en ce qui concerne les troubles liés à l'usage d'alcool ou la contamination par le VHC), et plus uniquement pour les usages de drogues intraveineux et les risques de transmission du VIH.

B. Place de la RDRD en France

La France a commencé à mettre en place les premières mesures de RDRD assez tardivement par rapport aux autres pays, c'est-à-dire vers la fin des années 1980. La naissance de la RDRD en France a été marquée par d'importantes résistances de la part des instances politiques et des professionnels spécialisés, prônant l'objectif unique d'abstinence et le monopole de l'abord psychanalytique dans la prise en charge des toxicomanes, en opposition aux demandes des mouvements humanitaires et des associations d'usagers. Le développement de la RDRD en France a également été mis en difficulté par la difficile alliance qu'elle a dû mettre en place vis-à-vis de la législation et de la loi de 1970 qui pénalise tout usage de stupéfiants.

Le modèle français de RDRD s'est longtemps distingué de celui des pays à forte culture de santé publique (Grande Bretagne, Suisse, Pays Bas) par une approche intégrationniste plus que gradualiste. Ainsi ce modèle n'était pas perçu comme un continuum de soins apportés aux usagers de drogues (« modèle gradualiste »), mais mettait en opposition les approches de réduction des risques et les approches visant au « soin » centré sur l'abstinence (« modèle intégrationniste »). Cette supposée incompatibilité a été largement renforcée par les débats parfois violents autour de la question de l'usage de drogues, qui ont été nombreux dans les années 1980-1990.

Les différences se retrouvent au niveau sémantique : la France a choisi de traduire initialement le terme « *harm reduction* » par « *réduction des risques* » là où les suisses et les canadiens utilisent le terme « *réductions des méfaits* », qui renvoie plus globalement aux notions de dommages et de préjudices, qu'ils soient médicaux, sociaux, relationnels ou légaux. La France s'est ainsi initialement concentrée sur les risques infectieux, ce qui a entraîné une vision très médicalisée de la RDRD, centrée sur la prise en charge de la dépendance par les TSO. Aujourd'hui, la France représente un modèle international en termes d'accès aux TSO, en lien d'une part avec cette vision très médicalisée et d'autre part avec le système médical français centré sur la médecine générale et la large diffusion de la BHD via la médecine de

ville¹³, mais se montre parfois plus en retard, voire réfractaire en ce qui concerne la diversité de réponses et de stratégies de RDRD (héroïne médicalisée, salles de consommation à moindre risque...).

A la suite de la première mesure phare de RDRD, l'autorisation de la mise en vente libre des seringues en 1987, différentes offres de services se sont développées de façon plus ou moins indépendantes en fonction des intervenants (secteur médico-social, associations, ONG...), parfois à la limite de la légalité et des accusations « d'incitation à l'usage de drogues ». C'est ainsi qu'ont vu le jour les programmes d'échanges de seringues, les boutiques, les lieux fixes, les équipes de rues, les automates...

Toutes ces mesures ont finalement abouti à l'instauration d'un socle commun et d'une légitimité officielle avec la loi de 2004 qui inscrit pour la première fois dans un texte législatif le terme de « Réduction des Risques », dont « *la politique vise à prévenir la transmission des infections, la mortalité par surdose par injection de drogue intraveineuse et les dommages sociaux et psychologiques liés à la toxicomanie par des substances classées comme stupéfiants* »¹⁴. Le Décret de 2005 approuve par la suite le référentiel national des actions de RDRD et l'inscrit définitivement dans le Code de la Santé Publique¹⁵.

Le dispositif principal de RDRD est établi par un second décret de 2005 qui instaure les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD) et en définit les missions.¹⁶ Ces structures, au nombre de 140 en France métropolitaine, tiennent un rôle d'accueil, d'information et de conseils personnalisés aux usagers de drogues. Ils possèdent également une mission d'aide à l'accès aux soins (hygiène, soins de première nécessité, dépistage des infections transmissibles) et de soutien dans l'accès aux droits, au logement, à l'insertion ou à la réinsertion professionnelle. Ils doivent mettre à disposition du matériel de prévention des infections (trousses d'injection, préservatifs, boîtes de récupération du matériel usagé, jetons pour automate). Ils développent également les missions de proximité et de médiation sociale.

Des missions de RDRD sont également confiées par la suite aux Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) qui sont mis en place par la circulaire de 2007 et réalisent la fusion des anciens Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes (CSST) et des Centres de Cure Ambulatoire en Alcoologie (CCAA). Les missions de RDRD des CSAPA ne sont pas clairement définies par décret et sont donc variables selon les centres, mais permettent d'illustrer le continuum entre la RDRD et les soins « classiques ». La distinction trop rigide des missions des CSAPA et des CAARUD pourrait être à risque de les cloisonner, d'où l'intérêt de les rapprocher.

Dernièrement, la loi du 26 janvier 2016 relative au système de santé et ses décrets d'application confirment l'intégration de la RDRD à la politique de santé publique française et l'intègrent à un continuum de réponses possibles apportées aux conséquences sanitaires et sociales entraînées par les usages de drogues, illustrant une évolution vis-à-vis de l'approche historiquement intégrationniste de la RDRD en France. Ces décrets permettent par exemple la supervision des comportements à risques et autorisent l'expérimentation de Salles de Consommation à Moindres Risques (SCMR) ainsi que les programmes AERLI (Accompagnement et Éducation aux Risques Liés à l'Injection). Ils donnent également plus d'outils aux CAARUD pour pouvoir mettre en œuvre leurs missions spécifiques de RDRD (par exemple les Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) pour le dépistage des hépatites, ou les possibilités d'analyse de produits amenés par les usagers).

C. Les risques et dommages liés à l'usage de drogues

Après avoir étudié les fondements de la RDRD et les dispositifs existants en France, nous allons maintenant nous poser la question des risques et des dommages. Quels sont-ils dans le contexte de la consommation d'opiacés ?

Les dommages potentiels liés à l'usage de drogues sont variés et dépendent de multiples facteurs qui sont liés à l'individu, au produit (et à la voie de consommation) et à l'environnement. Tous ces facteurs se mêlent et les dommages eux-mêmes sont souvent intriqués. On peut cependant essayer, pour mieux se les représenter, de les séparer en deux

catégories : les dommages sanitaires et les dommages sociaux. Dans le cadre de cette thèse de psychiatrie, nous détaillerons dans une troisième partie les risques et dommages psychiatriques, même s'ils font partie des dommages sanitaires.

1. Risques et dommages sanitaires

Les dommages sanitaires les plus étudiés dans le cadre de la RDRD sont les risques de transmissions virales et les risques de développer des pathologies infectieuses chroniques, principalement représentées par le SIDA et les hépatites virales (hépatites B et C).

Nous l'avons vu, la découverte du VIH et l'urgence à réagir face à l'ampleur de l'épidémie dans les années 1980 ont été à la base du développement de la RDRD en France. La transmission sanguine du VIH était à l'époque la cible principale d'intervention de cette nouvelle approche. Selon les données du système de surveillance du SIDA en France rapportées par l'OFDT, le nombre de nouveaux cas de SIDA parmi les usagers de drogues par voie injectable est passé de plus de 1700 en 1995 à environ 600 en 1997, pour ensuite continuer à diminuer plus lentement mais régulièrement jusqu'à atteindre 38 en 2016.¹⁷ Cette baisse significative est multifactorielle (liée par exemple à la mise sur le marché des trithérapies antivirales en 1996) mais peut être en partie associée au développement de la RDRD et à l'introduction des TSO en 1995.

Si la RDRD a largement montré les preuves de son efficacité sur la transmission du VIH, les chiffres de prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) sont encore très élevés parmi les usagers de drogues par voie injectable (UDVI). Il est difficile de lutter contre la transmission de l'hépatite C car le VHC est très résistant, ce qui lui permet de rester actif plusieurs jours à l'air libre (entre autres sur les seringues et sur le petit matériel d'injection) et il possède un pouvoir infectieux 10 fois supérieur à celui du VIH. Ce grand pouvoir pathogène explique que les différentes sources de données retrouvent des niveaux de prévalence de l'infection par le VHC aux alentours de 60% chez les usagers de drogues par voie intra-veineuse (UDVI) jusque dans les années 2000. Cependant, une tendance à la baisse apparaît depuis 2003-2004 avec des prévalences qui varient de 34 à 45% selon les études^{18 19}. Ces chiffres restent malgré tout très élevés et la transmission du VHC apparaît comme un des risques

majeurs pour les UDVI aujourd'hui et une cible prioritaire pour la RDRD. Parmi les éléments qui favorisent la transmission du VHC, on retrouve les pratiques d'injections de groupe (ce qui favorise la pratique de partage de matériel) et les consommations dans des lieux insalubres et faites avec précipitation.²⁰

La RDRD doit s'adapter à l'évolution des pratiques parmi les usagers de drogues, afin de pouvoir apporter des réponses adaptées face à l'émergence de nouvelles pratiques à risque. Le slam, par exemple, représente un important facteur de risque de transmission virale, dont le VIH et le VHC. Il s'agit d'une forme particulière de chemsex, qui consiste en l'utilisation intraveineuse de produits psychostimulants dans un contexte sexuel (le chemsex consistant en l'utilisation de substances psycho-actives dans un contexte sexuel, toutes voies d'administration confondues). Cette pratique est particulièrement répandue parmi les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes et concerne principalement les nouveaux produits de synthèse et la cocaïne. Il n'est pas fait état d'usage d'opiacés lors de ces pratiques.

Parmi les risques infectieux on retrouve également des risques d'infections bactériennes ou fongiques, qui sont favorisées par le manque d'hygiène lors de l'injection ou de la préparation des produits.

Les agents bactériens (*Staphylococcus Aureus* principalement) peuvent causer des infections locales, notamment des abcès qui sont largement favorisés par l'utilisation de matériel non stérile ou d'eau sale, par la réutilisation d'aiguilles ou des mêmes lieux d'injection. Les infections peuvent se généraliser, donnant lieu dans les cas extrêmes à des septicémies, des endocardites, des embolies septiques qui peuvent conduire au décès.

Les injections sont également à risque d'infections fongiques, principalement à *Candida* qui se développe par exemple dans le jus de citron parfois utilisé pour dissoudre l'héroïne.

Les injections peuvent également être responsables de pathologies inflammatoires, qui sont principalement causées par les divers agents additifs retrouvés dans les produits

injectés. L'exemple le plus connu est le « Syndrome de Popeye » classiquement retrouvé chez les injecteurs de BHD, qui se caractérise par des gonflements des avant-bras et des mains par blocage des petits vaisseaux et inflammation chronique des tissus et des réseaux lymphatiques.

Par ailleurs, un article récent publié en 2015²¹ fait état de 30 cas de nécrose cutanée et de dermatite livédoïde après injection de BHD, dont 12 cas après injections intraveineuses. 3 cas avaient déjà été répertoriés après des injections sous-cutanées ou intra-artérielles de BHD, mais jamais auparavant après des injections IV. Ces lésions seraient possiblement liées aux excipients insolubles présents dans les comprimés de BHD (silice, amidon de maïs, talc) qui s'accumuleraient dans les tissus.

Un des autres risques majeurs de l'usage d'opiacés est le risque de survenue de décès par overdose, qui est également une des cibles prioritaires de la RDRD. En effet, les opiacés à hautes doses entraînent une dépression respiratoire qui peut amener au décès. Les overdoses mortelles sont favorisées par les poly-consommations et particulièrement les associations avec d'autres substances psychoactives causant des dépressions respiratoires, tels que les benzodiazépines et l'alcool. Le nombre de décès par overdose semble avoir atteint un pic dans les années 1990 (451 décès en 1995 selon l'Inserm) puis a diminué de moitié dès 1997. Le taux de décès par overdose est resté relativement stable par la suite, mais depuis les années 2010 on retrouve une nouvelle tendance à l'augmentation des décès par overdose en France.²² Cette tendance se retrouve au niveau européen²³, et surtout aux États-Unis où l'augmentation des décès par overdose d'opiacés est considérable²⁴. Cette modification serait en grande partie due à la hausse massive des consommations de médicaments antalgiques opioïdes tels que les sulfates de morphine, l'oxycodone, la codéine ou le tramadol, plus qu'à l'usage d'héroïne.

2. Risques et dommages psycho-sociaux

Les usagers de drogues se trouvent souvent en plus grande situation de précarité que la population générale, sur les critères de logement, de revenus ou de couverture sociale.

Même si l'évaluation de la situation sociale des usagers de drogues est délicate à effectuer pour des raisons méthodologiques (biais de sélection, difficultés d'accès aux usagers les plus démunis), les études réalisées dans les structures de réduction des risques apportent quelques éclairages. Une étude de 2012 retrouve un tiers de ces usagers en situation de forte précarité. Seuls 17% ont des revenus issus du travail, 27% n'ont pas de revenus, 47% ont des logements provisoires (32% sont à la rue ou en squat), 9% ne sont pas affiliés à la Sécurité Sociale, et 61% d'entre eux déclarent ne pas avoir d'entourage.²⁵

Les conséquences judiciaires sont également très répandues parmi les usagers de drogues. Le nombre d'interpellations pour Infraction à la législation sur les stupéfiants (ILS) a doublé entre 1996 et 2016. Parmi les personnes mises en cause, 83% le sont pour usage simple (plus de 100 000 affaires d'usage de stupéfiants ont été traitées par les juridictions en 2014).²⁶

En 2008, parmi les usagers de drogues pris en charge dans les centres spécialisés, 38% avaient déjà été incarcérés.

3. Risques et dommages psychiatriques

Il est assez complexe d'analyser les troubles psychiatriques qui peuvent affecter les patients souffrant d'une dépendance aux opiacés, et de façon plus générale des patients ayant un trouble de l'usage de substances, en raison des intrications souvent multiples entre les deux diagnostics. Nous savons actuellement que les patients ayant un trouble de l'usage de substances souffrent plus fréquemment de troubles psychiatriques que la population générale, et que les patients ayant un trouble psychiatrique ont une plus forte tendance à utiliser des substances psychoactives. Certains modèles supposent que l'usage de drogues est secondaire aux troubles psychiatriques, d'autres que l'usage de drogue entraîne lui-même un trouble psychiatrique secondaire. Les modèles actuels sont d'ordre bidirectionnel, excluant une relation causale unique mais avançant que la consommation de substances modifie ou accentue l'évolution des troubles psychiatriques, et que les troubles psychiatriques modifient également les habitudes de consommation et les modalités d'usage de substances psychoactives. Une étude publiée en 1990 par Regier et al²⁷ a cherché à évaluer l'association

des troubles addictifs et des troubles psychiatriques aux États-Unis à partir de 20 291 personnes. Cette étude montre que parmi les personnes ayant un trouble de l'usage de substances (autres que l'alcool), 53,1% ont eu, ont ou auront également un ou plusieurs troubles psychiatriques (incluant les troubles de personnalité). En comparaison, la prévalence vie entière des troubles psychiatriques (autres que l'abus de substance) aux États Unis était estimée à 22,5% à la même période. Cette très forte association addiction/trouble psychiatrique porte d'ailleurs un nom spécifique aux États-Unis, qui utilisent le terme de « dual diagnosis », traduit en français par diagnostic duel. La présence de ce diagnostic duel doit être recherché et dépisté le plus précocement possible afin d'adapter les prises en charge pour qu'elles soient les plus efficaces possibles.

Nous nous intéresserons dans un premier temps aux troubles de personnalité les plus fréquents qui peuvent accompagner l'usage de drogues, puis aux pathologies psychiatriques les plus souvent associées à l'abus ou la dépendance à un produit.

Il n'existe pas une « personnalité addictive » ou une personnalité type qui serait prédictive d'un trouble de l'usage de substances. Néanmoins, de nombreuses études retrouvent une incidence élevée de troubles de la personnalité parmi les usagers de drogues.

Le trouble de personnalité le plus fréquemment retrouvé chez les usagers de drogues est la personnalité psychopathique ou antisociale. Le trouble de personnalité antisociale est caractérisé par une incapacité à se conformer aux normes sociales qui se manifeste par une tendance à transgresser les règles et les droits d'autrui, aboutissant à la répétition de comportements passibles d'arrestation. On retrouve une intolérance à la frustration, une impulsivité, une irritabilité ou agressivité et un mépris de sa sécurité ou de celle des autres. Les usagers de drogues ayant un trouble de la personnalité antisociale débuteraient plus tôt leur consommation, seraient plus souvent poly consommateurs, auraient plus souvent des problèmes légaux et auraient plus de difficultés sociales. La présence de ce trouble de personnalité rendrait les prises en charge plus difficiles, et les rechutes plus fréquentes. Le diagnostic peut parfois être délicat à poser car la présence d'un trouble de l'usage de substances peut amener à lui seul des conduites psychopathiques, comme les vols, les

violences, l'instabilité ou l'incapacité à garder un emploi ou des finances stables, sans pour autant faire partie d'un authentique trouble de personnalité.

Le deuxième trouble de personnalité le plus souvent rencontré chez les usagers de drogue est la personnalité borderline ou limite, qui se définit par une instabilité générale des relations interpersonnelles, de l'image de soi et des affects. Elle se caractérise par la répétition de comportements auto-agressifs, une labilité émotionnelle, une impulsivité marquée associée à des affects de colère, une perturbation de l'identité, une peur de l'abandon et un sentiment chronique de vide. Il est classiquement considéré que la personnalité borderline est un facteur de risque de développer un trouble de l'usage de substances, et on peut facilement imaginer que l'usage de drogues puisse accentuer l'instabilité générale rencontrée dans ce trouble de personnalité. L'association d'une personnalité borderline avec une dépendance augmenterait le risque suicidaire.

Les comorbidités psychiatriques hors troubles de personnalité sont fréquentes chez les patients dépendants aux opiacés. Indépendamment de leurs consommations, les usagers de drogues peuvent souffrir d'authentiques pathologies psychiatriques. Par ailleurs, l'usage de substance en lui-même peut entraîner des variations de l'humeur, des modifications des habitudes de sommeil et d'appétit, ainsi que des modifications des perceptions qui miment des troubles psychiatriques, mais dont les signes sont résolutifs à l'arrêt de la consommation et ne constituent pas une pathologie psychiatrique en tant que telle. Les diagnostics psychiatriques doivent d'ailleurs être posés théoriquement à l'écart de toute prise de substances psychoactives. Malgré tout, pour certains usagers de drogues, ces moments d'abstinence peuvent ne jamais survenir, ce qui ne devrait pas empêcher la prise en charge concomitante d'un trouble psychiatrique s'il est suspecté.

Strain et al en 2002²⁸ ont réalisé une revue de la littérature portant sur les comorbidités psychiatriques chez les patients dépendants aux opiacés, qui porte sur 14 études. Leurs données montrent des chiffres de prévalence vie entière pour un trouble psychiatrique quelconque chez ces patients de plus de 40%, et pour 4 études ces chiffres sont supérieurs à 80%. La pathologie psychiatrique la plus répandue est l'épisode dépressif majeur, avec des

prévalences vie entière moyennes de 25 à 30% (les chiffres variant de 4 à 54% selon les études), et un diagnostic actuel d'épisode dépressif majeur chez 15% des patients. Les troubles anxieux semblent également fréquents chez les patients dépendants aux opiacés. Les différences de méthodologie selon les études ne permettent pas de donner des chiffres de prévalence pour chaque trouble anxieux spécifique, mais il semblerait que les phobies soient les plus représentées (phobies simples et phobie sociale). La prévalence vie entière pour un trouble anxieux aspécifique varie de 8 à 60% selon les études.

Les troubles bipolaires, surtout en phase maniaque ou hypomaniaque, sont connus pour être un facteur de risque de prise de substances. Peu de données épidémiologiques sont disponibles concernant les substances autres que l'alcool. Il semblerait que les troubles bipolaires retrouvés chez les usagers de drogues soient plus fréquemment des troubles bipolaires de type 2 (épisodes dépressifs et phases hypomaniaques) que de type 1 (épisodes dépressifs et phases maniaques). Une des hypothèses serait que les symptômes d'hypomanie seraient directement favorisés, dans certains cas, par les prises de stimulants, mais n'iraient pas jusqu'à atteindre une réelle phase maniaque. Les conduites addictives semblent être plus fréquemment retrouvées parmi les troubles bipolaires à cycle rapide (au moins 4 accès par an). L'usage de drogues dans le cadre d'un trouble bipolaire semble associé à une plus mauvaise observance thérapeutique, plus d'épisodes mixtes et de dysphorie, et peut être à un plus grand nombre d'hospitalisations et un début des troubles plus précoce.²⁹

Si les liens entre la schizophrénie et le cannabis sont très étudiés, ce n'est pas le cas des liens entre la schizophrénie et l'usage d'opiacés. Malgré le peu de données épidémiologiques, nous savons que les rencontres entre la schizophrénie et la toxicomanie ne sont pas rares. Dans l'étude de Regier³⁰ citée précédemment, portant sur une large cohorte aux États-Unis, parmi les personnes ayant un trouble de l'usage de substances autre que l'alcool, la prévalence de la schizophrénie était de 6,8% (environ 1% en population générale). Bergeret suggérerait que la prise de substances pouvait masquer deux types de personnalités psychotiques : soit des sujets ayant un usage auto-thérapeutique, les consommations visant à atténuer les angoisses

psychotiques ou à éviter une effraction délirante, soit des sujets qui cherchent à justifier leurs représentations délirantes par l'usage d'une substance psychoactive.

Au total, les risques et les dommages liés aux consommations d'opiacés sont nombreux et variés. La part importante des risques médicaux et psychiatriques souligne la nécessité de la prise en charge médicale et de l'accès aux soins de santé pour les usagers de drogues. L'intégration progressive de la RDRD au système de santé a permis la diversification des modalités de prise en charge en addictologie et peut être aujourd'hui un outil utilisable à chaque moment de la prise en charge et ce quels que soient les objectifs de soin.

III. Le sulfate de morphine en France : état des lieux

A. Indications du Sulfate de Morphine

La morphine peut se retrouver sous deux formes : sous sa forme base ou sous forme de sels, qui sont de deux types : le chlorhydrate de morphine (sous forme de solution) et le sulfate de morphine (sous forme de comprimé). L'intérêt d'avoir de la morphine disponible sous forme de sels est de la rendre beaucoup plus soluble dans l'eau, ce qui rend son utilisation plus facile en médecine. Le sulfate de morphine est obtenu à partir de morphine par adjonction d'acide sulfurique dilué en milieu hydroalcoolique. Une fois absorbé par l'organisme, le sulfate de morphine est de nouveau transformé en morphine base.

Le sulfate de morphine dispose de l'AMM dans le cadre du traitement des douleurs persistantes, intenses ou rebelles aux autres analgésiques. Comme tous les morphiniques, il est soumis à une surveillance sanitaire et à des règles strictes de prescription : prescription réalisée sur une ordonnance sécurisée, pour une durée maximale de 28 jours, en précisant en toutes lettres la dose journalière, le nombre de prises et la forme galénique utilisée, sans possibilités de chevauchement ou de renouvellement.

Le sulfate de morphine existe sous une forme à libération rapide (Actiskenan®) et sous une forme à libération prolongée (Skenan® LP et Moscontin® LP).

En dehors de l'indication validée comme traitement antalgique, le sulfate de morphine est également parfois prescrit, hors AMM, comme traitement de substitution des dépendances majeures aux opiacés, que ce soit dans le cadre de la circulaire Girard du 27 juin 1996 ou en dehors. Par ailleurs, les réseaux de surveillance et les expériences cliniques des médecins généralistes et addictologues objectivent depuis des années des cas de mésusage, de détournement et de dépendance vis-à-vis des sulfates de morphine.

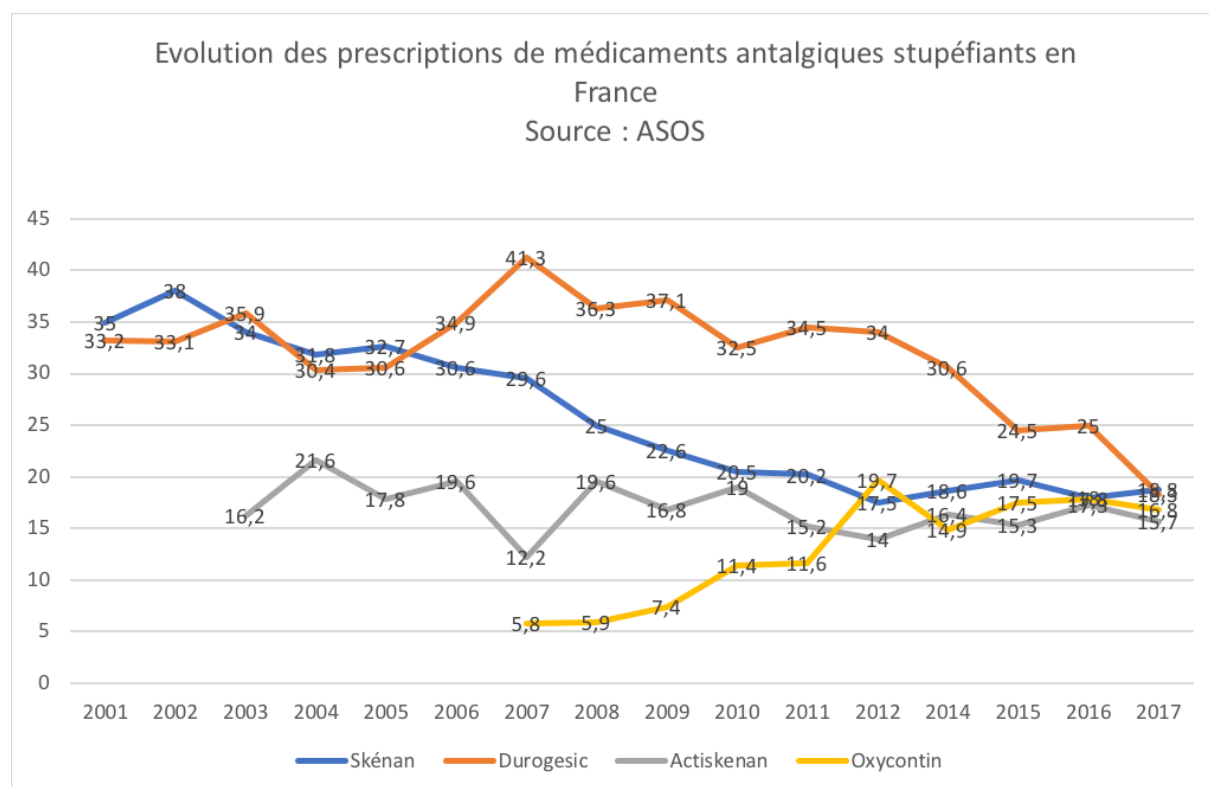
B. Épidémiologie du mésusage et du détournement du sulfate de morphine

De manière générale, les différents dispositifs de surveillance des drogues et des médicaments constatent tous une augmentation de l'usage d'analgésiques opiacés au cours des dernières années.

L'enquête **ASOS**³¹ est une enquête transversale réalisée auprès des pharmacies sur la prescription des antalgiques stupéfiants. Certaines pharmacies sont tirées au sort et reçoivent un questionnaire afin de collecter des données sur les modalités de prescription et les populations concernées. Cette enquête permet d'avoir une évaluation de la proportion des prescriptions de Skenan parmi les autres ordonnances de médicaments stupéfiants. Nous pouvons remarquer une diminution régulière de la part des prescriptions de Skenan jusqu'aux années 2011 : 35% des prescriptions en 2001 contre 20,5% en 2011. Depuis 2011, le pourcentage reste relativement stable, le Skenan représentant 18,8% des prescriptions d'analgésiques stupéfiants en 2017. Les modifications des habitudes de prescription et les évolutions des différentes molécules disponibles sur le marché impactent largement les distributions des prescriptions. Ainsi, on note une augmentation régulière des prescriptions

d'Oxycontin depuis les années 2007, ce qui pourrait en partie expliquer la diminution des parts de prescriptions de Skenan parmi l'ensemble des antalgiques stupéfiants.

En 2017, plus de 60% de ces prescriptions étaient en lien avec des douleurs chroniques, les indications étant principalement rhumatologiques, puis cancérologiques. Dans cette enquête, les indications sont séparées en quatre catégories selon la fréquence : rhumatologique, cancérologique, neurologique, autres. Depuis les dix dernières années, les indications « autres » sont en augmentation, en particulier en ce qui concerne la morphine. Il n'y a pas de précision concernant ces indications « autres », mais les prescriptions de morphine à visée substitutive entreraient dans cette catégorie.



Le dispositif **OPPIDUM**³² (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) est un dispositif de pharmacovigilance et de veille sanitaire concernant les produits psychotropes. Il se base sur des enquêtes annuelles transversales, nationales et multicentriques qui cherchent à recueillir des données sur les

substances psychoactives consommées au cours de la semaine écoulée chez les patients présentant un abus, une dépendance ou étant sous TSO. Les enquêtes de 2016 et 2017, en réunissant les données disponibles depuis les années 2004, pointent une augmentation de la consommation d'analgésiques opioïdes au cours des dix dernières années. Cette augmentation concerne particulièrement la morphine, principalement sous forme de Skenan. La consommation rapportée d'analgésiques opioïdes est passé de 2% en 2004 à 4,5% en 2016. En 2004, environ 45 consommateurs déclaraient une prise de morphine au cours de la semaine passée, contre 170 en 2017.

L'enquête **OSIAP**³³ (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possibles) cherche à évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des différents médicaments, en se fondant sur la surveillance et le recueil par les pharmaciens d'officine des ordonnances jugées suspectes. Le pourcentage d'ordonnances suspectes concernant la morphine a augmenté jusqu'en 2014 pour atteindre un maximum de 7,8% des ordonnances recueillies (2,4% en 2011). Depuis 2014, la part de morphine dans les ordonnances falsifiées semblent diminuer : en 2017, 2,9% des ordonnances recueillies concernaient la morphine. Les ordonnances suspectes concernant le tramadol et les analgésiques à base de codéine semblent toutefois de plus en plus nombreuses. La plus grande surveillance des médicaments à base de morphine et le recours obligatoire aux ordonnances sécurisées pour ces produits pourraient en partie expliquer le moindre nombre d'ordonnances falsifiées.

L'enquête **OPEMA**³⁴ (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) est une étude multicentrique nationale menée auprès des médecins généralistes qui recueillent des données sur les patients vus en consultation qui présentent un abus ou une dépendance à une substance. En 2015, 1040 patients ont été inclus dans 37 départements. 4% d'entre eux déclaraient consommer des médicaments opiacés en dehors d'un protocole de TSO. Parmi eux, 29% ont consommé du tramadol, 25% de la morphine et 20% de la codéine.

Dans les années 2000, les réseaux d'addictovigilance, en particulier le dispositif **TREND** (Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues) de l'OFDT, témoignent d'un usage de sulfate de morphine relativement marginal en France parmi les usagers de drogue, très fluctuant au cours du temps et selon les régions. Les usages sont fonction de la disponibilité et dépendent donc de la présence ou non de médecins prescripteurs. Par exemple, le début des années 2000 est marqué par une très large prépondérance des régions de Paris et de Rennes concernant l'usage de sulfate de morphine. Autre exemple, l'intervention de l'Assurance Maladie en 2006 en Bretagne visant à cadrer les médecins prescripteurs de sulfate de morphine modifie cette répartition et le sulfate de morphine redevient alors assez peu disponible et minoritaire dans cette région.

Depuis 2011, on repère un accroissement significatif de la demande de sulfate de morphine en France de manière générale, même s'il persiste des disparités régionales parfois importantes et variables dans le temps³⁵.

Comme dans les années 2000, les variations de l'offre et de la demande s'expliquent au moins en partie par les disponibilités et donc par la présence de médecins prescripteurs. Une des particularités de l'usage de Skenan est le nomadisme de certains consommateurs qui se déplacent de région en région en fonction des possibilités de prescription, les noms de médecins prescripteurs se passant d'usagers à usagers.

Selon l'enquête **ENa-CAARUD** 2015³⁶ portant sur 3 129 usagers des CAARUD, les régions les plus touchées par l'usage de sulfate de morphine se concentrent dans l'ouest et le sud de la France : la Bretagne, les Pays de la Loire dans une moindre mesure, la région bordelaise ainsi que les régions de Toulouse, Marseille et Montpellier, avec des prévalences d'usage au cours du mois passé qui peuvent atteindre jusqu'à 39,7% des usagers interrogés. Les régions du Nord et de l'Est semblent relativement peu concernées. Il est cependant difficile d'expliquer pourquoi certaines régions sont plus touchées que d'autres, d'autant que les répartitions ne sont pas stables dans le temps. Ainsi en 2012 les régions les plus concernées par l'usage de sulfate de morphine étaient la Bretagne, les Pays de la Loire, l'Auvergne, le Limousin et la région Rhône-Alpes. Une des hypothèses avancées serait que la consommation de sulfate de morphine varie au moins en partie selon la disponibilité et la qualité de l'héroïne.

En effet, les régions que nous avons citées sont plutôt éloignées des sites d'entrée de l'héroïne en France, à savoir les frontières Nord-Est du pays et dans une moindre mesure l'Espagne. Ainsi, les régions dans lesquelles l'héroïne est chère ou de moins bonne qualité seraient plus concernées par l'usage de sulfate de morphine.

Toujours selon l'enquête ENa-CAARUD, l'usage de sulfate de morphine au cours du mois précédant sur la France entière concernait 15% des usagers de CAARUD en 2008, 17% en 2012 et 19% en 2015, ce qui confirme une augmentation statistiquement significative de l'usage de sulfate de morphine depuis les dix dernières années.

En conclusion, les résultats des enquêtes centrées sur les usagers de substances psychoactives font apparaître une augmentation de l'usage de sulfate de morphine détourné de son usage depuis une dizaine d'années et de façon plus générale une augmentation des usages détournés de médicaments opioïdes.

Les enquêtes de surveillance des médicaments non spécifiques de l'addictologie montrent une hausse globale des prescriptions et de l'usage de médicaments opioïdes. Toutefois, il semble que la morphine soit de moins en moins prescrite, au profit d'opioïdes faibles comme la codéine et le tramadol.

C. Épidémiologie de l'utilisation du sulfate de morphine comme TSO

Il est difficile d'évaluer la part des usagers de sulfate de morphine qui l'utilisent effectivement comme TSO (et non comme substance psychoactive à part entière), les prescriptions hors AMM n'étant pas toujours tracées et les indications de prescription n'étant pas toujours connues.

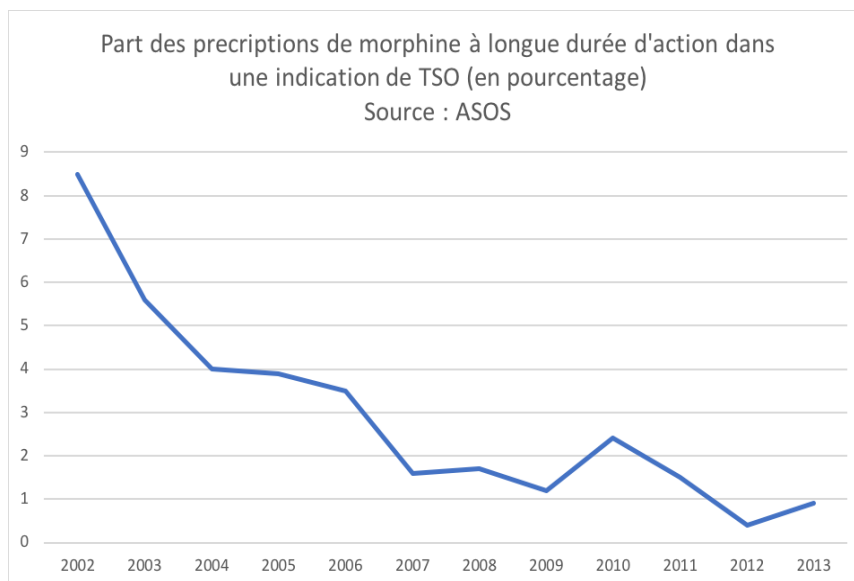
Peyriere et al ont analysé les données disponibles du sulfate de morphine en France sur la période 1996-2011.³⁷ Les données issues des **notifications spontanées (NotS)** font état de 649 notifications concernant le sulfate de morphine. Parmi ces déclarations, 578 étaient des cas d'abus et 71 représentaient des cas d'utilisation comme TSO, soit 10,9% des déclarations. 94,6% des prescriptions étaient représentées par le Skenan (le reste par le Moscontin).

Sur la période de 2013 à 2017, on retrouve 418 NotS concernant le sulfate de morphine, dont 98% concernant le Skenan. Sur cette période, 60 correspondaient à des cas d'utilisation comme TSO, soit 14,3% des déclarations.

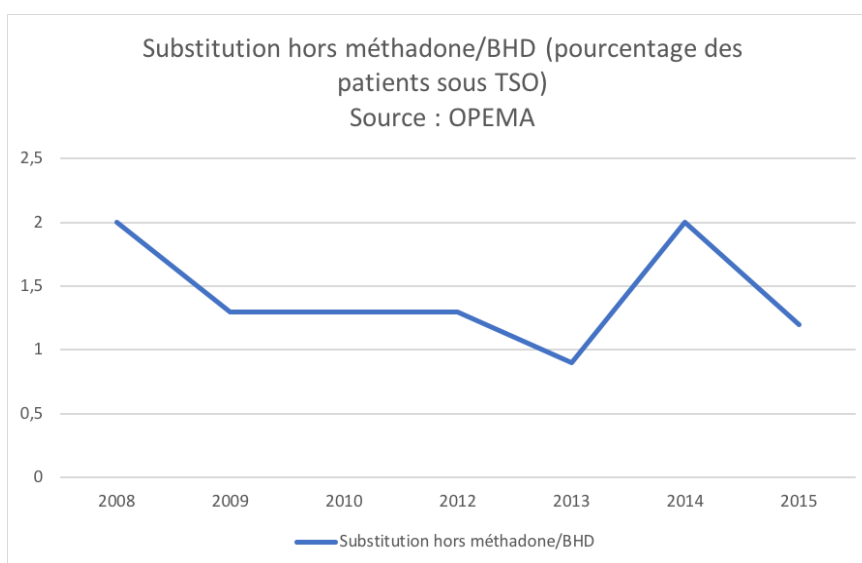
Selon l'enquête **OPPIDUM**³⁸ 2017, 39 sujets sur 5 370 sujets sous TSO ont déclaré un usage de sulfate de morphine comme TSO. Depuis 2014, le nombre de patients sous protocole de substitution déclarant utiliser un médicament de substitution autre que la méthadone, la BHD ou le suboxone semble être en légère augmentation, mais reste minoritaire et ne concerne selon les données de 2017 que 1,2% des patients (versus 0,5% en 2009). Le traitement alternatif le plus souvent utilisé est systématiquement le Skenan. On retrouve plus rarement des déclarations de substitution par Moscontin ou Dicodin, exceptionnellement par d'autres médicaments comme le Durogesic.

L'enquête **ASOS**³⁹ déjà citée précédemment, qui recueille des données concernant les prescriptions d'antalgiques stupéfiants, toutes indications confondues, a également cherché à recueillir le nombre de prescriptions de morphine dans une indication de TSO. D'après ces données, le pourcentage des prescriptions de morphine à longue durée d'action dans un but de substitution aux opiacés est en baisse régulière depuis les années 2002. Il semble se stabiliser depuis les années 2010 aux alentours de 1% des prescriptions recueillies.

Les taux annuels d'usagers de sulfate de morphine comme TSO ne sont pas disponibles après 2013 dans cette enquête. Sur la période 2013-2016, 0,7% des patients inclus dans ASOS ont un traitement par sulfate de morphine dans un but de substitution.



Selon l'enquête **OPEMA**⁴⁰, qui recueille les informations concernant les patients présentant un abus ou une dépendance à une substance psychoactive en médecine générale, en 2015 1,2% des usagers sous TSO déclaraient un traitement de substitution par d'autres opiacés que la méthadone, la BHD ou le suboxone. Les données disponibles depuis 2008 semblent montrer une relative stabilité du nombre de ces patients sous une autre substitution autour de 1% des patients sous protocole de TSO. La majorité de ces patients déclarent prendre une substitution par sulfate de morphine.



Au total, la diversité des données selon les différentes modalités d'enquête nous montre à quel point il est difficile d'avoir une estimation fiable du nombre d'usagers de sulfate de morphine à visée de substitution. Cependant, si l'on tente de regrouper les différentes données disponibles, il semblerait qu'environ 1% des usagers sous protocole de substitution déclarent être sous un traitement de substitution autre que les TSO autorisés (méthadone, BHD, BHD-naloxone) et que la grande majorité de ces patients utilisent des sulfates de morphine. Cette tendance semble être relativement stable depuis 5 à 10 ans. Même si ces études ne sont pas forcément représentatives de la population générale, sachant que le nombre de patients sous TSO est évalué en France à un peu plus de 170 000 personnes, le nombre de personnes sous substitution par sulfate de morphine pourrait être estimé entre 1 500 et 2000.

Toutes les études sont concordantes sur le fait que le traitement le plus utilisé en cas de substitution par une autre molécule que la méthadone, la BHD ou la BHD-Naloxone est représentée par le Skenan, qui concerne par exemple jusqu'à 95% des Notifications Spontanées.

D. Profil des usagers de sulfate de morphine

Le dispositif TREND de l'OFDT a été à l'origine d'un rapport écrit par Agnès Cadet-Taïrou et Michel Gandilhon sur *l'usage de sulfate de morphine par les usagers de drogues en France, sur la période 2012-2013*.⁴¹ Ce rapport permet d'avancer une description des différents profils des usagers de sulfate de morphine. Il est important de noter que le dispositif TREND recueille surtout des informations sur les usagers de drogues ou les mésusages et détournements. Ainsi, peu d'informations sont recueillies sur les usagers de sulfate de morphine qui le sont dans le cadre d'un protocole de traitement de substitution.

Dans ce rapport, trois catégories d'usagers de sulfate de morphine sont isolées :

- Le premier groupe est constitué d'usagers dits « traditionnels » souvent assez âgés (plus de 35-40 ans) ayant un long parcours de dépendance aux opiacés, qui semblent tendre vers une substitution. Dans le cadre du dispositif TREND, seuls les usagers non stabilisés ou détournant le sulfate de morphine sont visibles. Sur les différents sites du dispositif, les usagers visibles de Skenan sont souvent marginalisés, vivant dans des conditions sociales précaires et sont très souvent polyconsommateurs. Ils semblent par ailleurs rechercher et consommer des médicaments, comme par exemple les benzodiazépines ou la BHD, plus fréquemment que les autres usagers de drogues. L'usage de sulfate de morphine dans un certain nombre de cas semble être à la lisière entre une recherche de substitution et une recherche des effets psychoactifs et de « défonce » à des degrés divers.
- Le deuxième groupe d'usagers, apparu plus récemment, vers les années 2010, est constitué de personnes plus jeunes, menant surtout un mode de vie nomade ou d'errance. Ces usagers semblent plus facilement se déplacer en fonction de la disponibilité des différents produits et en particulier du sulfate de morphine. Ils ne semblent pas particulièrement être à la recherche d'un traitement de substitution et le sulfate de morphine est plus largement utilisé comme une drogue. Certains de ces usagers semblent avoir débuté une dépendance aux opiacés par le Skenan.
- Le troisième groupe est constitué d'autres usagers dits « opportunistes » qui ne recherchent pas particulièrement le sulfate de morphine mais qui profitent de son accessibilité lorsque cette dernière augmente.

En 2012, une comparaison a été réalisée entre les usagers de CAARUD utilisant du sulfate de morphine (soit 497 usagers) et les usagers de CAARUD consommant d'autres opiacés à l'exclusion du sulfate de morphine (1 595 usagers) afin de comparer leurs profils. Les usagers de sulfate de morphine sont légèrement plus jeunes que les autres (34,3 ans contre 35,8 ans). La proportion de femmes est similaire dans les deux groupes (21,4% contre 19%). Le niveau moyen de précarité n'est pas statistiquement différent des autres usagers d'opiacés (32,8% sont jugés fortement précaires). En revanche, les usagers de sulfate de morphine semblent plus souvent polyconsommateurs que les autres usagers d'opiacés (5,9 produits utilisés dans le mois écoulé contre 4,2), et cette poly-consommation ne semble pas s'atténuer avec l'âge.

On retrouve également plus d'usage festif, ce qui semble correspondre au profil d'usagers jeunes nomades décrit par le dispositif TREND. Les usagers de sulfate de morphine sont en très grande majorité injecteurs (89,7% contre 52% pour les usagers d'autres opiacés) et reçoivent plus souvent des traitements de substitution par méthadone que les usagers d'autres opiacés (38% contre 27%). Très peu ont également une substitution par BHD (13,4 contre 49,6%). 22% des usagers de sulfate de morphine déclarent le prendre comme TSO avec des disparités selon l'âge : un quart des plus de 25 ans, seulement 1 sur 10 chez les moins de 25 ans ce qui semble également en faveur de différents sous-groupes au sein des usagers de sulfate de morphine.

L'ANSM a présenté en 2013 une enquête concernant les spécialités à base de sulfate de morphine. Sur la période 1996-2013, 867 notifications spontanées ont été rapportées, dont 774 observations d'abus (89,8%) et 88 observations d'utilisation du sulfate de morphine comme TSO (10,2%). La population totale était constituée d'une majorité d'hommes (75,6%) et la médiane d'âge était de 34 ans.

Les patients utilisant le sulfate de morphine comme TSO étaient plus âgés que les abuseurs (37 ans contre 34 ans). La durée médiane de consommation de sulfate de morphine était de 3 ans. La dose médiane quotidienne était de 400 mg, la dose maximale de 3 500 mg. La dose quotidienne médiane n'était pas significativement différente dans les deux groupes. En revanche la dose quotidienne médiane était significativement plus élevée parmi les injecteurs que parmi les consommateurs par voie orale (500mg contre 200mg). Le pourcentage de patients injecteurs était significativement plus faible parmi les sujets utilisant le sulfate de morphine comme TSO que parmi les abuseurs (48,5% contre 72,3%).

Pour résumer, il semble qu'il existe différents profils d'usagers de sulfate de morphine. On peut ainsi isoler de façon schématique un groupe d'usagers plutôt jeunes, souvent en errance, souvent poly-consommateurs, dont l'usage de sulfate de morphine est à visée récréative, avec plus de détournement et plus de mésusage, et un autre groupe d'usagers un peu plus âgés, non substitués ou non stabilisés sous TSO mais visant à un traitement de substitution et à une stabilisation sous sulfate de morphine.

Si le SdM est parfois utilisé à visée de TSO sur un mode empirique par les usagers, quels fondements pharmacologiques peut-on trouver pour soutenir cette utilisation ?

IV. Fondements pharmacologiques

A. Le système opioïde endogène

Le système opioïde endogène est constitué de différents récepteurs aux opiacés et de différents ligands naturels de ces récepteurs.

Trois types de récepteurs aux opiacés ont été isolés dans les années 1990, les récepteurs mu, les récepteurs delta et les récepteurs kappa, qui sont actuellement nommés MOR, DOR et KOR dans la nomenclature internationale. Un quatrième récepteur a été isolé quelques années après, le récepteur nociceptine/orphanine FQ (ORL1), mais malgré de fortes similitudes structurales ce dernier n'a pas les mêmes affinités pour les ligands classiques et est donc considéré à part⁴².

Les récepteurs opioïdes font partie de la super famille des récepteurs couplés aux protéines G. Ils font partie des récepteurs ayant des effets inhibiteurs au sein de la cellule : ils diminuent la synthèse d'AMPc, diminuent l'activité des canaux calciques et ouvrent les canaux potassiques, ce qui va inhiber le neurone par hyperpolarisation membranaire⁴³.

Les récepteurs opioïdes sont distribués dans tout le système nerveux central et périphérique, avec des concentrations variables selon le type de récepteurs et les localisations anatomiques. Ils sont aussi présents dans le système nerveux entérique, sur les cellules immunitaires et dans les cardiomyocytes. A l'échelle cellulaire, ils peuvent être trouvés sur toute la structure d'un neurone : soma, axone et dendrite, et sont présents aussi bien en présynaptique qu'en post-synaptique.

Les récepteurs delta sont principalement trouvés dans le cortex, le striatum ainsi que dans le système limbique, tandis que les récepteurs kappa sont situés dans les aires limbiques et du diencephale, de la moelle épinière et du tronc cérébral⁴⁴.

Les récepteurs mu nous intéressent particulièrement car ce sont les plus étudiés dans le domaine de l'analgésie et de la dépendance aux opiacés. Ils sont particulièrement présents au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière qui constitue la voie ascendante des informations extéroceptives (sensibilité cutanée), proprioceptives (sensibilité profonde) et intéroceptives (sensibilité viscérale). Ils sont également présents au sein des structures anatomiques constituant le circuit de la récompense, en particulier l'aire tegmentaire ventrale (ATV), le noyau accumbens, le noyau basal de l'amygdale et l'hypothalamus, qui vont jouer un rôle majeur dans les phénomènes addictifs. Leur présence dans le striatum va par ailleurs médier les effets sur la motricité. On les trouve également dans le thalamus latéral et surtout médial, qui va projeter vers le système limbique, responsable entre autres de la composante affective de la douleur.

Les ligands endogènes des récepteurs opioïdes, dont plus d'une vingtaine ont été individualisés, sont regroupés en trois sous-groupes : les endorphines, les enképhalines et les dynorphines. Elles sont sécrétées en partie par le thalamus et l'hypothalamus dans des moments d'efforts intenses, d'excitation ou de douleur et sont à l'origine d'une sensation de bien-être et d'apaisement. Toutes n'ont pas les mêmes affinités pour les différents récepteurs aux opiacés. Pour résumer, les endorphines ont une affinité préférentielle pour le récepteur mu, les endorphines et les enképhalines ont une affinité égale pour les récepteurs delta, tandis que les dynorphines se lient principalement aux récepteurs kappa.

Ainsi les différents récepteurs n'ont pas le même rôle dans les phénomènes d'analgésie, et principalement dans les phénomènes de dépendance qui nous intéressent ici.

Les effets renforçateurs des opiacés sont principalement médiés par l'activation du système opioïde au niveau de l'aire tegmentaire ventrale et du noyau accumbens, qui va alors augmenter la libération de dopamine dans le système nerveux limbique (en particulier via l'inhibition GABAergique). Les récepteurs mu, delta et kappa n'ont pas le même rôle dans ce phénomène renforçant : il est très largement médié par l'action des récepteurs mu, et dans

une moindre mesure par les récepteurs delta. Selon certaines études, la capacité renforçatrice des récepteurs mu serait 100 fois plus puissante que celle des récepteurs delta. D'ailleurs, l'activation des récepteurs delta semble entraîner une libération de dopamine beaucoup plus faible que l'activation des récepteurs mu.⁴⁵ Or la dopamine est un des principaux neurotransmetteurs intervenant dans le circuit de la récompense, très liée à la notion de plaisir et donc à l'effet renforçateur. Ainsi, les récepteurs mu sont considérés comme les récepteurs principaux des effets addictifs des opiacés, en association avec les récepteurs delta qui auraient un rôle modulateur.⁴⁶

Les récepteurs kappa semblent à l'inverse jouer un effet opposé : leur activation induit un effet plutôt aversif et entraîne principalement une dysphorie, sans effet renforçateur.

B. Pharmacologie de l'héroïne et de la morphine

L'héroïne (diacétylmorphine) est obtenue par acétylation de la morphine. L'héroïne est une molécule inactive en elle-même, et possède une demi-vie très brève, de 3 à 6 minutes. Elle est ensuite très rapidement métabolisée sous l'action d'une estérase qui, par désacétylation, la transforme en son premier métabolisme actif, la 6-MAM (6-monoacétylmorphine). A son tour, la 6-MAM va être métabolisée en morphine après 20 à 45 minutes.

La morphine est principalement métabolisée par glucoroconjugaison, en deux métabolites principaux que sont la morphine-3-glucoronide (M3G) et la morphine-6-glucoronide (M6G). La M6G est un métabolite pharmacologiquement actif qui va avoir un effet agoniste du récepteur mu et donc participer à l'analgésie et aux effets euphorisants. La M3G en revanche n'a pas d'action analgésique et est considéré comme un métabolite inactif. Quelques études chez l'animal montrent que la M3G antagonise l'analgésie et la dépression respiratoire induite par la morphine, et des études chez l'homme semblent montrer qu'elle joue un rôle dans l'hyperalgésie liée aux opiacés.

Aux côtés de cette voie principale de métabolisation de la morphine, on trouve également la voie de la sulfatation, qui donne un autre métabolisme actif, la morphine-6-sulfate, aux côtés de quelques autres métabolites secondaires.

La morphine est moins liposoluble que l'héroïne, et pénètre donc plus lentement la barrière hémato-encéphalique, ce qui lui confère une moindre rapidité d'action ⁴⁷. Même après une administration par voie IV, le pic ne sera pas immédiat (même s'il est rapide, de l'ordre de 10 à 20 minutes après injection). Ce délai d'action est majoré en cas d'administration par voie orale, qui va également diminuer la biodisponibilité de la morphine. 40 à 60% seulement de la dose de morphine administrée par voie orale vont atteindre la circulation sanguine, en raison du premier passage hépatique. Les délais d'action varient selon les galéniques : par exemple, celui de l'Actiskenan est de 15 à 30 minutes, celui du Skenan de 1 à 2 h. La demi-vie d'élimination de la morphine est évaluée aux alentours de 150 minutes.

Au final, c'est donc la morphine qui va être responsable des effets psycho-actifs qui sont recherchés par le biais des consommations d'héroïne. L'héroïne, du fait de sa très grande liposolubilité, traverse la barrière hémato-encéphalique plus rapidement que ne le fait la morphine. En elle-même, elle n'est pas un bon agoniste des récepteurs opioïdes, mais va servir de précurseur pour d'autres opiacés (morphine et 6MAM principalement) en leur facilitant l'accès au cerveau. Ainsi, lors d'une administration intraveineuse d'héroïne, environ 70% de la dose injectée va atteindre le cerveau en une vingtaine de secondes, puis être transformée en métabolite actif sur les récepteurs opioïdes, ce qui va être responsable de l'effet « flash » décrit par les usagers. En termes d'équivalence, 3 mg d'héroïne pure sont équivalents à 10 mg de morphine. C'est ce qui explique les différences d'effets ressentis, avec un pic d'activité plus rapidement atteint pour l'héroïne et avec une plus grande concentration au niveau cérébral par rapport à la morphine.

C. Pharmacologie des TSO

1. Critères pharmacologiques souhaités pour un TSO

La question clé dans l'évaluation pharmacologique d'une molécule susceptible d'être utilisée comme TSO est de savoir quels sont les différents critères pharmacologiques qui peuvent permettre de valider ou non une telle utilisation.

L'équipe de Montastruc et al a proposé un article pour y répondre en 2003, avançant 6 critères pour un bon TSO, dont 4 ont un lien avec la pharmacologie⁴⁸, les deux autres concernant la présence ou non d'une AMM et l'impact bénéfique sur la qualité de vie.

Le premier critère concerne la pharmacodynamie de la molécule : un TSO doit avoir le même mode d'action que le produit à substituer, c'est-à-dire une action sur les récepteurs aux opiacés et en particulier le récepteur mu dont nous avons vu qu'il est le principal médiateur des effets de la morphine, ainsi que des effets addictifs et renforçateurs des opiacés.

Le deuxième critère est pharmacocinétique et concerne la durée d'action, qui doit être longue pour être un bon TSO. Dans cet article, ils préconisent une durée d'action de 24h minimum, afin de permettre une seule prise par jour et de diminuer les fluctuations d'effets et les signes de sevrage au cours de la journée. Cependant, ils tempèrent quelque peu ce critère en précisant qu'une molécule permettant deux prises par jour pourrait tout de même être envisageable comme TSO.

Le troisième critère indique qu'un TSO ne devrait pas générer d'euphorie et induire peu d'effet renforçateur pour lui-même ou pour d'autres produits. Ce critère implique en particulier d'éviter « l'effet flash », qui est lié en grande partie à la liposolubilité de la molécule. Nous l'avons vu, l'héroïne est extrêmement liposoluble, ce qui lui permet de pénétrer rapidement et massivement dans le cerveau. Ainsi, un TSO devrait avoir une liposolubilité moindre que celle de l'héroïne, afin que le passage de la barrière hémato-encéphalique se fasse plus lentement et ainsi éviter l'effet flash. Quant à l'effet renforçateur, nous avons vu qu'il est principalement médié par l'activation des récepteurs mu, et dans une moindre mesure par l'activation des récepteurs delta, tandis que l'activation des récepteurs kappa semble être plutôt responsable d'effets aversifs. Ce critère est également temporisé, précisant qu'un TSO

doit avoir « peu » d'effet renforçateur, sachant qu'un effet agoniste mu (critère essentiel d'un TSO) entraînera un effet renforçateur.

Le quatrième critère est de s'administrer par voie orale ou sublinguale et ne pas présenter d'intérêt pour la forme intraveineuse. Ce critère est à la source des réflexions sur les adaptations des formes galéniques, dont certaines visent à empêcher l'usage intra veineux.

Pour résumer, un TSO « exemplaire » doit avoir le même mode d'action que le produit à substituer (ici l'activation des récepteurs opioïdes et particulièrement les récepteurs mu), doit pouvoir s'administrer une seule fois par jour (c'est-à-dire avoir une demi-vie longue), ne doit pas avoir d'effets euphoriques ou renforçateurs (donc avoir une liposolubilité moindre que l'héroïne) et doit s'administrer uniquement par voie orale ou sublinguale.

2. Méthadone

La méthadone est un opiacé de synthèse comportant des propriétés pharmacologiques favorables à son utilisation comme TSO. Au niveau moléculaire, la méthadone est un mélange racémique formé par deux énantiomères en quantité égale, l'énantiomère R et l'énantiomère S. Le pouvoir analgésique de l'énantiomère R est environ 50 fois plus puissant que celui de l'énantiomère S chez l'homme. C'est pour cette raison que les propriétés substitutives de la méthadone sont principalement dues à l'énantiomère R.

La méthadone est un agoniste complet des récepteurs mu, dont l'action est similaire aux opioïdes endogènes et à la morphine. La méthadone possède d'autres propriétés de moindre puissance mais qui ont fait s'interroger sur son effet antidépresseur potentiel : elle présente en effet une action d'inhibition de la recapture de la sérotonine et d'inhibition de la recapture de la noradrénaline. Elle semble également avoir une action antagoniste non-compétitive des récepteurs NMDA.

La méthadone est une molécule relativement liposoluble, ce qui lui confère une bonne absorption par voie orale (absorption digestive) avec un passage sanguin 15 à 45 minutes après la prise, et un pic plasmatique atteint entre 2 et 6 heures après l'administration, ce qui

évite l'effet flash, même si un effet euphorisant est parfois rapporté par les usagers. Sa biodisponibilité est d'environ 75%. Elle est principalement métabolisée au niveau hépatique par le cytochrome P450 3A4 (mais aussi 1A2, 2B6, 2C19, 2D6) en son principal métabolite inactif, l'EDDP (2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine) qui est secondairement éliminé par voie urinaire. Ainsi, une vigilance particulière s'impose concernant les interactions médicamenteuses possibles entre la méthadone et les nombreuses molécules métabolisées par le cytochrome P450.

La demi-vie d'élimination de la méthadone est en moyenne de 22h à 30h, sachant que la durée d'action de la méthadone est différente selon que la prise est unique ou répétée. En effet, l'accumulation de la méthadone en cas de prises quotidiennes répétées, en particulier au niveau hépatique, permet un relargage lent et une augmentation de la durée d'action. C'est la raison pour laquelle il faut attendre une semaine à dix jours pour que la prise quotidienne unique permette de couvrir correctement la journée. La demi-vie de la méthadone est par ailleurs variable selon les individus, pouvant varier de 10 h (métaboliseurs rapides voire ultra-rapides) à 80h (métaboliseurs lents). Ces variations peuvent nécessiter des adaptations du traitement, par exemple en deux prises par jour si le patient est bien métaboliseur rapide. Dans la grande majorité des cas, une prise quotidienne suffit.

La méthadone ne peut pas théoriquement être utilisée par voie intraveineuse : la viscosité de la forme sirop rend sa dilution et son utilisation IV très difficile et la forme gélule comprend une adaptation galénique qui entraîne une gélification rapide de son contenu en cas de contact avec l'eau. On sait qu'il existe malgré tout quelques cas de détournement IV, même s'ils restent assez rares.

Ainsi la méthadone remplit les critères pharmacologiques d'un TSO : agoniste des récepteurs mu, prise unique quotidienne (dans la plupart des cas), pas d'effets flash ni d'euphorie trop marqués et pas (ou très peu) d'utilisation IV.

3. Buprénorphine Haut Dosage et BHD/naloxone

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs mu et un antagoniste des récepteurs kappa. La caractéristique d'agoniste partiel de la buprénorphine sur les récepteurs mu se caractérise par une forte affinité de liaison associée à une faible activité intrinsèque. Ainsi, la buprénorphine va se lier très fortement aux récepteurs mu mais en ayant une activité limitée. C'est ce qui explique son profil plus sécuritaire que celui de la méthadone ou de la morphine (ou de l'héroïne) qui rend le risque d'overdose en cas de prise isolée de buprénorphine beaucoup moins probable qu'avec les autres opiacés, même en cas de doses fortes. En effet, la buprénorphine n'a pas de relation dose-effet linéaire et une augmentation des posologies au-delà d'un certain seuil va avoir un effet plateau, au-delà duquel la poursuite de l'augmentation des doses n'augmentera pas les effets.

La très forte affinité de la buprénorphine pour les récepteurs mu la rend plus compétitive que les autres molécules comme la méthadone et la morphine, qui seront ainsi déplacées de leurs sites de liaison sur les récepteurs mu en cas de prise conjointe de buprénorphine. Les autres opioïdes ne pourront donc pas se lier aux récepteurs et seront donc inactivés (ce qui diminue également le risque d'overdose en cas de prise conjointe de BHD et d'un autre opiacé comme l'héroïne).

Il existe malgré tout des risques de surdosage en cas de prise concomitante avec d'autres substances dépressiogènes du système nerveux central agissant sur d'autres récepteurs, comme l'alcool et les benzodiazépines.

Par ailleurs, la forme galénique de la buprénorphine n'empêche pas son utilisation par voie intraveineuse, laquelle est relativement fréquente malgré les conséquences délétères au niveau du système veineux.

La biodisponibilité de la buprénorphine est très faible par voie orale en raison de son important premier passage hépatique. La forme d'administration privilégiée est donc la voie sublinguale qui va permettre une biodisponibilité de 30 à 50% et un délai d'action de 30 à 60 minutes. Le pic plasmatique est atteint en moyenne entre 90 et 150 minutes. La diffusion dans les tissus est relativement rapide et la redistribution lente à partir des tissus va permettre de

maintenir une concentration plasmatique de buprénorphine constante. La demi-vie d'élimination est environ de 20 à 37 heures et peut atteindre jusqu'à 72h à de fortes doses (32mg).⁴⁹

Au final, la buprénorphine répond à la plupart des critères de TSO décrits précédemment : le mode d'action fait appel aux récepteurs mu même si les caractéristiques de liaison et d'activité sont différentes des autres opiacés, la prise sublinguale permet une prise unique quotidienne et la buprénorphine génère peu d'euphorie et peu d'effets renforçateurs. En revanche, elle ne répond pas au 3^{ème} critère concernant l'attrait pour la voie IV qui est très fréquente pour la buprénorphine.

Une association BHD/naloxone (Suboxone®) a obtenu l'AMM dans le traitement substitutif de la dépendance sévère aux opiacés depuis 2006 en Europe. La naloxone est un antagoniste puissant des récepteurs mu et kappa qui entraîne des symptômes de sevrage chez les patients utilisant des opiacés. La naloxone qui compose l'association BHD/naloxone a une très faible absorption par voie sublinguale et une demi-vie beaucoup plus courte que la BHD, elle n'a donc pas d'effet clinique significatif par cette voie. En revanche, la naloxone sera cliniquement active en cas d'utilisation par voie IV, ce qui va entraîner l'apparition de symptômes de sevrage en opiacés en cas de détournement IV de l'association BHD/naloxone. Cette association permet de valider le critère que ne remplit complètement pas la BHD, à savoir l'impossibilité d'usage par voie IV (l'usage IV étant possible bien que délétère).

4. MAAP

Nous avons décrit précédemment la pharmacologie de la morphine. La forme de morphine qui serait pharmacologiquement la plus adaptée à son utilisation comme TSO serait la morphine à action prolongée afin de répondre au mieux au deuxième critère. La MAAP étant un agoniste des récepteurs mu, elle satisfait au premier critère pharmacologique cité par Montastruc et son équipe. La demi-vie des formes de MAAP disponibles en France est de 12h,

ce qui ne permet pas une prise unique quotidienne sans fluctuation. L'article de Montastruc et al tolère toutefois un TSO qui serait administré en deux prises par jour. La prise par voie orale de la MAAP n'entraîne pas d'effet flash et a un délai d'action d'environ 1h, ce qui est comparable avec la méthadone et la BHD. L'effet euphorisant est plus intense qu'avec les deux autres molécules. Le rapport conclut que la MAAP ne remplit pas le critère 3 (pas d'euphorie et peu d'effet renforçateur) même si ces effets sont principalement retrouvés lors de la prise par voie IV et sont tout de même moins importants en cas de prise per os.

Elle ne répond pas non plus au critère 4 qui demande une voie PO ou sublinguale et pas d'attrait pour la voie IV. En effet, la MAAP est très largement détournée par voie IV, laquelle présente un intérêt majeur pour bon nombre d'usagers d'opiacés.

V. Le sulfate de morphine comme TSO : données de la littérature

A. Aspect réglementaire en Europe

L'AMM pour le sulfate de morphine comme TSO a été obtenue dans plusieurs pays en Europe : l'Autriche en 1998, la Slovénie et la Slovaquie en 2005, la Bulgarie et le Luxembourg en 2006, la Suisse en 2012 puis l'Allemagne en 2015. Il est évidemment difficile de comparer les différentes modalités de prise en charge des dépendances aux opiacés selon les pays, chacun ayant des usages et des usagers différents, des systèmes de santé et des systèmes judiciaires différents, mais il est intéressant de voir, par exemple, que l'Allemagne possède une grande diversité dans ses possibilités de substitution : elle possède six TSO différents par voie orale (la méthadone, la lévométhadone, la BHD, la BHD-naloxone, la codéine et depuis 2015 le sulfate de morphine), ainsi que des programmes d'héroïne médicalisée par voie injectable.

Le sulfate de morphine est commercialisé comme TSO dans la plupart des pays sous le nom de Substitol®, avec une posologie initiale de 120 mg en une prise par jour. La posologie d'entretien varie entre 300 mg et 600 mg par jour mais peut s'élever jusqu'à des doses bien

plus importantes (800, 1200 mg). En Suisse, il s'agit du Sèvre-Long®, avec une dose initiale de 200 mg et des augmentations secondaires progressives par paliers de 120 mg jusqu'à disparition des signes de sevrage. Les doses moyennes sont évaluées entre 500 et 800 mg par jour, parfois plus élevées.

B. Revue de la littérature internationale

1. Cas cliniques

Walton et al⁵⁰ ont publié en 2015 le cas clinique d'un patient ayant eu des effets secondaires graves sous méthadone et chez qui un traitement par morphine à action prolongée (MAAP) a été introduit à visée substitutive. Ce patient a été admis à l'hôpital de Vancouver au Canada pour un arrêt cardiaque, sachant qu'il présentait un antécédent d'infarctus du myocarde induit par la cocaïne, ayant eu lieu trois semaines avant l'arrêt cardiaque. Ce patient avait pour antécédent une dépendance aux opiacés sous traitement de substitution par méthadone à 220 mg par jour depuis des années. Il ne signalait pas de prise d'héroïne depuis vingt ans. Les ECG réalisés ont montré un allongement de l'intervalle QT corrigé à 650ms le lendemain de l'arrêt cardiaque (les ECG précédents montraient un intervalle QT corrigé dans les limites de la normale). La méthadone a été poursuivie à des doses moindres (55mg). Quelques heures après, le patient a présenté un épisode de torsades de pointes ayant nécessité une défibrillation externe et deux minutes de massage cardiaque. Le diagnostic retenu par les cardiologues était finalement un syndrome du QT long acquis secondaire au traitement par méthadone. Il a été décidé d'introduire un traitement par MAAP pour remplacer la méthadone. Finalement, le patient est sorti avec deux prises par jour de MAAP pour une dose quotidienne totale de 700mg. L'ECG 12 jours après la survenue des torsades de pointes montrait un intervalle QT corrigé de 520ms. Le traitement par MAAP était jugé efficace par le patient, bien toléré et n'a pas modifié son abstinence pour l'héroïne. Ce cas clinique n'apporte pas de preuves de l'efficacité d'un traitement par MAAP pour la dépendance aux opiacés mais suggère que l'utilisation de MAAP pourrait être une alternative à la méthadone en cas d'effets secondaires graves.

2. Articles scientifiques

Un article de Beer et al⁵¹ de 2010 s'est intéressé à l'impact de la morphine à action prolongée sur les usages de drogues en Autriche. En effet, la MAAP a été mise sur le marché des traitements de substitution en 1998 en Autriche. Les données collectées semblent indiquer de fréquents mésusages et détournements des traitements par MAAP, les préparations à base de morphine représentant la part dominante du marché noir. L'usage intraveineux très fréquemment retrouvé comporte d'importants risques en lui-même : risques infectieux liés aux partages de seringues et risques de micro-embolismes pouvant avoir de graves conséquences sur les organes internes. Il semblerait par ailleurs que la MAAP ait été responsable de la plupart des décès liés aux abus de substances en Autriche. Les auteurs concluent que la MAAP devrait être utilisée avec précaution pour des patients spécifiques et non en première intention et que ce traitement est à haut risque de mésusage.

3. Études non randomisées

Kraigher et al⁵² ont publié en 2002 un article visant à évaluer l'efficacité d'un traitement par morphine à action prolongée pour la dépendance aux opiacés. Il s'agit d'une étude ouverte non comparative, évaluant 67 patients sur une période de trois semaines. Les critères de jugement étaient le taux de rétention, les consommations concomitantes de drogues, et l'évaluation des signes de sevrage 24 heures après la dernière prise orale du traitement. Cette étude fait apparaître un taux de rétention de 94% (64 patients ont terminé les 3 semaines d'étude), une amélioration significative du bien-être et une diminution significative du craving pour l'héroïne, la cocaïne et les benzodiazépines.

Mitchell et al⁵³ ont publié en 2004 une étude ouverte non randomisée afin de comparer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par MAAP versus méthadone. 18 patients sous méthadone ont été recrutés. Le traitement a été changé par un traitement par MAAP pendant 6 semaines avant de reprendre le traitement initial par méthadone. Le switch vers la MAAP a été effectué 24h après la dernière prise de méthadone, avec des équivalences initiales

de doses MAAP / méthadone d'environ 3,5 pour 1, suivis d'augmentation par palier de 10 à 30 mg par jour jusqu'à disparition des signes de sevrage. L'équivalence finale des doses de MAAP par rapport à la méthadone était de 4,6 pour 1. Les doses initiales moyennes de méthadone étaient de 78 mg +/- 32 mg pour des doses moyennes finales de MAAP de 347 mg +/- 131 mg (de 120 à 570 mg). Les deux traitements étaient pris une fois par jour, per os et sous supervision.

Les critères de jugement ont été évalués par des auto-questionnaires et des échelles d'hétéro-évaluation réalisés après un mois de traitement par méthadone sans modification de dose puis après 4 semaines de traitement par MAAP à doses stables. La modification du traitement a été associée à des signes de sevrage modérés pendant les cinq premiers jours. La MAAP a été associée à une amélioration du fonctionnement social, une perte de poids, une diminution des effets secondaires, une satisfaction accrue vis-à-vis du traitement et une diminution du craving pour l'héroïne. Il n'y avait pas de différence par rapport à l'usage concomitant de drogues, qu'il soit évalué par auto-questionnaire ou par des analyses de cheveux pour l'héroïne. L'évaluation des symptômes dépressifs via l'échelle de Beck n'a pas montré de différences entre les deux traitements. Il n'y a pas de données concernant la reprise du traitement initial par méthadone après la fin de l'étude.

Kraigher et al⁵⁴ ont publié en 2005 une autre étude ouverte, non comparative, afin d'évaluer la satisfaction perçue d'un traitement par MAAP chez des patients ayant un diagnostic de dépendance aux opiacés ou de poly-consommations. 110 patients ont été inclus et suivis pendant trois semaines après l'introduction d'un traitement par MAAP. Le critère d'évaluation principal était le taux de rétention. Le taux de rétention était de 94%, ce qui fait supposer une bonne tolérance et acceptabilité de ce traitement. Les patients ont rapporté une amélioration significative concernant les symptômes physiques, et une diminution du craving pour l'héroïne et la cocaïne.

Vasilev et al⁵⁵ ont publié en 2006 un article évaluant l'efficacité et la sécurité d'un traitement par MAAP comme traitement de substitution chez des patients présentant une dépendance à l'héroïne. Il s'agit d'une étude ouverte monocentrique effectuée à Sofia, en Bulgarie, qui s'est

proposée de traiter par MAAP et de suivre 20 patients présentant une dépendance à l'héroïne pendant 6 mois. Les patients inclus devaient avoir un diagnostic de dépendance à l'héroïne depuis au moins 3 ans, avec au moins 1 an d'usage intraveineux, et ne devaient pas être sous protocole de substitution. La MAAP était distribuée sous supervision, une fois par jour, avec prise per os. Le calcul des doses nécessaires a été réalisé individuellement pendant les deux premières semaines de traitement, avec une instauration à 200 mg puis des augmentations progressives par paliers de 120 ou 200 mg, jusqu'à disparition des signes de sevrage. La dose moyenne au bout des 15 jours de stabilisation était de 760 mg. Le traitement par MAAP a significativement diminué les signes de sevrage aux opiacés et le craving pour l'héroïne. 19 patients ont effectué les 6 mois de traitement, sans prise illicite d'opiacés, soit un taux de rétention de 95%. L'état psychique des patients a été évalué par des tests et des questionnaires portant sur la dépression, la dysphorie, l'anxiété, le fonctionnement social, ce qui a permis de montrer une amélioration significative de ces paramètres après l'introduction du traitement par MAAP.

Kastelic et al⁵⁶ ont publié en 2008 une étude prospective ouverte, non comparative, multicentrique, afin d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance d'un traitement par MAAP chez des patients présentant une dépendance aux opiacés et intolérants à la méthadone ou non stabilisés sous méthadone. 67 patients ont été recrutés dans douze centres d'addictologie en Slovénie. Parmi les patients sous méthadone nécessitant un changement de traitement de substitution, 39 présentaient une intolérance à la méthadone tandis que 28 avaient encore des signes de sevrage sous méthadone. Les doses moyennes de méthadones étaient de 79,6 mg (+/- 34,3mg). L'étude était construite selon trois phases : une première évaluation d'une semaine sous traitement supervisé et à dose constante par méthadone avant le switch pour la MAAP, puis une semaine d'ajustement des doses de MAAP et enfin 3 semaines de traitement stable par MAAP. Les doses finales moyennes de MAAP étaient de 754 mg +/- 300 mg. Les critères d'évaluation portaient sur les effets secondaires analysés selon les critères publiés par Lofwall et al en 2005⁵⁷, sur le craving pour les opiacés évalué à l'aide d'une échelle visuelle analogique, et aussi sur les signes de sevrage évalués par la Short Opiate Withdrawal Scale. Par ailleurs, le bien-être mental a été évalué à l'aide de la Symptom Checklist 27 (SCL27) et la qualité de vie a été évaluée par la World Health Organisation quality of life-related brief

version (WHO-QOL-BREF), deux auto-questionnaires standardisés. Un traitement par MAAP de 4 semaines a montré une diminution significative des effets secondaires rapportés sous méthadone. Les signes de sevrage et le craving aux opiacés étaient significativement améliorés. Le bien être psychique s'est amélioré significativement sous MAAP.

Giacomuzzi et al⁵⁸ ont publié en 2009 une étude comparant la qualité de vie, les signes de sevrage et l'usage de drogues entre des patients dépendants aux opiacés sans traitement de substitution, et des patients sous méthadone, sous BHD ou sous MAAP. Cette étude a été menée de février à juillet 2004 dans le service d'addictologie d'Innsbruck en Autriche. 120 patients admis pour introduire un TSO (donc sans substitution au moment de l'évaluation) ont été comparés avec 120 patients sous TSO depuis 6 mois, que ce soit sous méthadone, BHD ou MAAP. Les données concernant la qualité de vie ont été collectées en utilisant la version allemande de la Lancashire Quality of Life Profile, une échelle validée et standardisée qui a été utilisée par un professionnel qualifié. Les symptômes de sevrage en opiacés ont été évalués à partir de l'Opioid Withdrawal Scale. Des tests urinaires ont été réalisés aléatoirement afin d'évaluer les consommations concomitantes de drogues.

Les doses moyennes de méthadone étaient de 38,66 mg, celles de BHD étaient de 9,34 mg et celles de MAAP étaient de 234,66 mg, ce qui est relativement peu élevé pour les trois traitements par rapport aux doses moyennes habituellement administrées. Les résultats montrent des taux significativement plus bas d'usage de cocaïne et d'héroïne dans les trois groupes méthadone, BHD et MAAP comparés au groupe sans TSO. Les signes de sevrage étaient significativement améliorés dans les 3 groupes sous traitement de substitution, et ce de façon plus marquée dans les sous-groupes méthadone et BHD que dans le groupe MAAP. Les patients du sous-groupe MAAP ont montré des résultats plus bas en termes de qualité de vie que ceux des sous-groupes méthadone, BHD et sans TSO. La qualité de vie était comparable dans les groupes méthadone et BHD, et significativement meilleure que dans le groupe sans TSO.

En conclusion, ces études non contrôlées n'apportent pas un niveau de preuve suffisante pour conclure à l'efficacité de la MAAP comme traitement de la dépendance aux opiacés,

mais semblent faire ressortir une certaine efficacité sur le craving, l'usage d'opiacés, les signes de sevrage et le bien-être psychique des patients. Une étude comparative montre des scores plus bas aux échelles de qualité de vie pour le traitement par MAAP en comparaison des traitements par méthadone ou BHD, mais avec des doses peu élevées qui peuvent questionner l'efficacité des traitements. La MAAP semble être bien tolérée dans la plupart des cas.

4. Etudes randomisées

Eder et al ont publié en 2005⁵⁹ une étude comparative randomisée en double aveugle avec cross-over afin de comparer l'efficacité de la morphine à action prolongée et de la méthadone comme TSO. Deux périodes d'étude de 7 semaines ont été réalisées, avec l'attribution randomisée successive d'un traitement par morphine à action prolongée et par méthadone. Des analyses d'urine ont été réalisées deux fois par semaine afin d'évaluer l'usage de substances. Le craving pour l'héroïne, la cocaïne, l'alcool et les amphétamines était évalué en utilisant une EVA et les signes de sevrage étaient évalués par la Wang Scale. Les troubles psychiques étaient évalués en utilisant la Beck Depression Inventory, la Beschwerden-Liste et la State Trait Anxiety Inventory. Au total, 64 patients pris en charge dans le service d'addictologie de l'hôpital de Vienne ont été éligibles. Les doses médianes étaient de 85 mg pour la méthadone et de 680 mg pour la MAAP. Il n'y avait pas de différences significatives sur le taux de rétention ou sur l'usage concomitant de substances (opiacés, benzodiazépines, cocaïne) dans les deux groupes. Les patients recevant le traitement par MAAP avaient des scores de dépression et d'anxiété significativement plus bas et présentaient moins de plaintes somatiques que les patients recevant un traitement par méthadone. La tolérance et la sécurité étaient comparables pour les deux traitements.

Winklbaaur et al⁶⁰ ont publié en 2008 une étude prospective, randomisée, en double aveugle en cross-over, comparant la qualité de vie des patients sous TSO par MAAP versus méthadone. L'étude a été conduite sur la même base de données que l'étude précédemment citée, à savoir sur deux périodes de 7 semaines, avec l'effectif des 64 mêmes patients, recrutés

à l'hôpital de Vienne. Il n'y avait pas de différence significative entre les scores de qualité de vie des patients recevant un traitement par MAAP comparé à ceux recevant de la méthadone. Les scores de qualité de vie étaient meilleurs après 14 semaines de traitement de substitution, indépendamment de l'ordre du traitement reçu. Cette étude conclut que la MAAP a des effets comparables à la méthadone concernant la qualité de vie globale.

Beck et al ont publié en 2014⁶¹ un essai de non infériorité, randomisé, en cross over, de la morphine à action prolongée versus la méthadone dans le traitement de la dépendance aux opiacés. La durée de l'étude s'étendait sur deux périodes d'évaluation de 11 semaines avec successivement un traitement par MAAP puis par méthadone. Les patients étaient recrutés à partir de quatorze centres d'addictologie en Suisse et en Allemagne. Le critère d'évaluation principal était la proportion d'échantillons d'urine positifs pour l'héroïne par patient et par période de traitement avec un critère de non infériorité fixé a priori par un taux de différence inférieure à 10%. 157 patients ont été éligibles. La proportion d'usage d'héroïne était non inférieure dans le groupe MAAP comparée au groupe méthadone. L'étude retrouve en outre un effet dose-dépendant de la MAAP sur l'usage concomitant d'héroïne avec moins d'échantillons d'urine positifs à l'héroïne au fur et à mesure que les doses de MAAP augmentent. Il n'y avait pas de différence sur le taux de rétention des patients dans les deux groupes. La tolérance était comparable dans les deux groupes.

Verthein et al⁶² ont publié en 2014 un essai randomisé de type cross-over afin de comparer les symptômes psychiatriques et l'usage de drogues lors d'un traitement de substitution par morphine à action prolongée ou par méthadone. L'étude a été menée à partir de la même population de patients que dans l'étude de non infériorité de la MAAP versus méthadone de Beck en 2014, soit 157 patients inclus à partir de 14 centres d'addictologie de Suisse et d'Allemagne. Les symptômes psychiatriques étaient évalués à partir de la Symptom Checklist-27, l'usage de drogues et d'alcool était évalué par questionnaires et analyses d'urine, et la satisfaction perçue du traitement était recueillie à l'aide d'une échelle visuelle analogique de 0 à 10. Les résultats étaient significativement meilleurs en termes de symptômes psychiatriques et de satisfaction perçue du traitement dans le groupe MAAP que dans le

groupe méthadone. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'usage concomitant de drogues ou d'alcool pendant les périodes de traitement.

Hämmig et al ont publié en 2014⁶³ une étude en cross-over randomisée, multicentrique, pour évaluer la sécurité et la tolérance de la MAAP versus la méthadone dans le traitement de la dépendance aux opiacés. Cette étude a été conduite en deux phases sur 276 patients, la première étant une étude en cross over de deux fois 11 semaines avec alternativement de la méthadone et de la MAAP, la deuxième phase de 25 semaines pendant laquelle tous les patients étaient traités par MAAP. Les deux traitements ont été bien tolérés. L'intervalle QT corrigé était significativement plus long sous méthadone que sous MAAP. Les patients rapportaient une plus grande satisfaction vis-à-vis du traitement, moins de craving et moins de tension psychique sous MAAP que sous méthadone.

Un article publié en 2015 par Falcato et al⁶⁴ présente un essai de type cross-over, randomisé évaluant le craving pour l'héroïne et le craving pour la cocaïne chez des patients sous traitement de substitution par MAAP en comparaison avec la méthadone. 157 patients ont été inclus avec deux fois 11 semaines de traitement par méthadone ou MAAP. Le craving pour l'héroïne et la cocaïne était évalué à l'inclusion et deux fois par semaine pendant toute la durée de l'étude en utilisant une échelle visuelle analogique et deux questionnaires standardisés. Le craving pour l'héroïne était significativement plus bas pour les patients recevant de la MAAP que chez les patients recevant de la méthadone. Le craving pour la cocaïne n'était pas significativement différent.

En résumé, même si elles ne sont pas très nombreuses, les études randomisées ne trouvent pas de différence de taux de rétention des patients traités par MAAP en comparaison avec un traitement par méthadone. Dans certaines études, la MAAP semble diminuer le craving de manière plus efficace que la méthadone. Le traitement par MAAP permet de diminuer les symptômes psychiatriques (dépression et anxiété), et semble généralement bien accepté par les patients et bien toléré, une étude faisant même état d'une meilleure tolérance cardiaque de la MAAP versus la méthadone.

Aucune étude contrôlée n'a porté sur la BHD ; nous ne disposons donc d'aucune donnée sur la comparaison de l'efficacité de la MAAP versus la BHD.

5. Revue de la littérature

Jegu et al⁶⁵ ont publié en 2011 une revue de la littérature sur l'utilisation de morphine à action prolongée comme TSO. Tous les types d'études concernant la MAAP comme TSO disponibles jusqu'en 2010 ont été inclus dans cette revue de la littérature (essais contrôlés randomisés, essais contrôlés, études non contrôlées), sélectionnés à travers les différentes bases de recherche disponibles. 13 études ont été incluses, finalement réduites à 9 car plusieurs d'entre elles utilisaient la même base de données (mêmes patients, mêmes interventions pour des critères de jugement différents). Seulement une de ces neuf études était un essai contrôlé randomisé, ayant abouti à deux publications.

Les taux de rétention étaient disponibles dans 6 études sur 9, allant de 95% à 6 mois dans l'étude contrôlée randomisée à 80,6% à 4 semaines. Le taux de rétention était similaire à celui obtenu sous méthadone dans l'unique essai contrôlé randomisé. Dans presque toutes les études non contrôlées, la qualité de vie, les signes de sevrage et les consommations concomitantes de substances psychoactives étaient améliorés sous traitement par MAAP. Dans l'étude contrôlée, les résultats étaient similaires sous méthadone. La qualité de vie était également améliorée sous MAAP, sans différence par rapport à la méthadone dans l'essai contrôlé.

Cette revue conclut que la faible puissance des études et le fait que la majorité d'entre elles soient non contrôlées ne permet pas de conclure à l'efficacité de la MAAP comme traitement de substitution alternatif à la méthadone dans la prise en charge de la dépendance aux opiacés.

En 2013, on trouve une revue Cochrane publiée par Ferri et al⁶⁶ afin d'évaluer une nouvelle fois l'efficacité de la MAAP comme traitement alternatif de la dépendance aux opiacés. Les essais contrôlés randomisés ont été inclus ainsi que les essais contrôlés quasi-

randomisés. Trois études ont répondu aux critères d'inclusion, réalisant un total de 195 patients. Le taux de rétention était supérieur à 80% dans les trois études (sachant que les durées n'étaient pas les mêmes : 6 mois pour une étude, 6 et 7 semaines pour les autres). L'usage d'opiacés pendant les essais était soit plus faible sous MAAP que dans les groupes contrôles, soit non significativement différent. La MAAP était généralement bien tolérée, et semblait diminuer le craving, les symptômes dépressifs, les plaintes physiques et les symptômes anxieux. La qualité de vie sous MAAP ne montrait pas de différence significative avec la qualité de vie sous méthadone, sauf dans une étude que nous avons citée précédemment⁶⁷ dans laquelle les patients sous MAAP avaient de moins bons scores aux échelles de qualité de vie. Les effets secondaires étaient jugés supérieurs sous MAAP que dans les groupes contrôles.

Au total, cette revue conclut à l'absence de preuves suffisantes pour démontrer l'efficacité de la MAAP comme TSO, principalement en raison du faible nombre d'études incluses.

Une autre revue de la littérature avec méta-analyse a été effectuée par Klimas et al⁶⁸ en 2019 afin d'évaluer l'efficacité de la MAAP dans le traitement de substitution de la dépendance aux opiacés. Seuls les essais randomisés contrôlés contre méthadone étaient inclus. Les critères de jugement étaient le taux de rétention, l'usage d'héroïne et le craving pour l'héroïne. Parmi les articles présélectionnés, seuls 4 remplissaient les critères d'inclusion, soit 471 patients. La méta-analyse conduite sur 3 études portant sur un total de 406 participants ne montre pas de différence significative entre la MAAP et la méthadone en ce qui concerne la diminution d'usage d'opiacés ($RR=0,96$; IC 95% : 0,61 – 1,52, $p = 0,86$). Les taux de rétention étaient disponibles dans 4 études, soit 471 participants. Les résultats de la méta-analyse ne montrent pas de différences statistiquement significatives entre la MAAP et la méthadone concernant le taux de rétention ($RR = 0,98$, IC 95% : 0,94 – 1,02, $p = 0,34$). L'évaluation du craving n'était pas comparable entre les différentes études, ce qui n'a pas permis de méta-analyse. Cependant, deux études trouvaient une diminution du craving statistiquement plus importante sous MAAP que sous méthadone.

En conclusion, cette méta-analyse récente conclut que les données disponibles, bien que relativement peu importantes, suggèrent que la MAAP serait équivalente à la méthadone dans le traitement de la dépendance aux opiacés. Elle déduit que la MAAP pourrait avoir un rôle dans l'amélioration de la prise en charge de la dépendance aux opiacés, surtout en prenant en compte les effets secondaires connus de la méthadone, la bonne image que certains patients ont d'un traitement par MAAP et l'apparente diminution plus importante du craving sous MAAP que sous méthadone.

La MAAP semble être un traitement équivalent à la méthadone dans la substitution de la dépendance aux opiacés et pourrait être un traitement alternatif envisageable en cas d'échec d'un TSO par méthadone et/ou de contre-indication cardiaque à un traitement par méthadone. Il n'existe pas de données comparant la MAAP aux autres TSO disponibles en France, à savoir la BHD et la Naloxone.

Maintenant que nous avons évalué les rationnels pharmacologiques et scientifiques de l'utilisation de la MAAP en tant que TSO, nous allons nous tourner vers le point de vue des usagers. Qu'en pensent-ils ?

VI. Cas cliniques

A. Mme A

Mme A est originaire du Havre. Elle évoque très peu son enfance, son adolescence et sa vie personnelle de manière générale, son discours étant centré presque exclusivement sur les produits. Ses consommations débutent à l'âge de 19 ans avec des prises d'héroïne et de cocaïne, très rapidement par voie intra veineuse.

Elle commence un protocole de substitution par BHD à 22 ans, qu'elle prend pendant 12 ans mais le mésuse par voie intraveineuse avec des graves conséquences physiques (nécroses veineuses au niveau des bras).

En 2009, dans l'objectif de diminuer les injections intraveineuses, son traitement est modifié pour introduire un traitement par méthadone. Elle poursuit malgré tout les injections de cocaïne.

Elle se souvient de sa première expérience avec le Skenan, en 2011 : *« une fois un gars me dit tiens prend ça, c'est du Sken, et il me donne 1 comprimé de Skenan de 100 mg. Il m'explique pas comment on le prépare, je l'écrase, je mets de l'eau, je le shoote, mais c'était mal fait au final je me suis injecté de l'eau, je n'ai pas ressenti d'effet ».*

Elle quitte le Havre pour arriver à Nantes en 2012. A ce moment-là, elle rencontre plusieurs personnes qui prennent du Skenan, qui est beaucoup plus répandu à Nantes qu'au Havre. Une connaissance lui explique comment le préparer IV, elle essaie une nouvelle fois : cette fois-ci, elle ressent un effet flash intense, une sensation de chaleur généralisée dans le corps et une sensation de démangeaison cutanée 1 à 2 minutes après l'injection, suivie d'un sentiment d'euphorie. 1 ou 2h après la prise, elle décrit une sensation de fatigue, de léthargie heureuse et de somnolence. Elle tire un vécu très positif de cette seconde expérience, avec un produit qu'elle juge *« mieux que l'héroïne »*.

Elle commence donc à consommer du Skenan de temps en temps, selon les disponibilités. Elle y voit de nombreux avantages : les injections sont dites moins dangereuses que celles réalisées avec la BHD ou la méthadone, il n'y a pas de produits de coupe, les prix sont plus avantageux que ceux de l'héroïne et l'effet psychoactif est intense.

En 2013, elle aide certains de ses amis qui prennent du Skenan sur prescription mais sans remboursement : elle les accompagne à la pharmacie pour payer leur ordonnance, en échange de quoi ils lui donnent un certain nombre de comprimés de Skenan. Un jour, elle regarde le nom du médecin prescripteur, et puis *« j'ai tenté le coup je suis allée le voir comme médecin traitant, je lui ai demandé du Skenan, j'avoue je l'ai un peu pipoté mais il m'a rien demandé, même pas si j'étais toxico ou sous métha et il m'a donné une ordo de ce que j'ai demandé »*, à savoir 160 mg de Skenan matin et soir, sur des ordonnances de 28 jours renouvelées sans difficulté tous les mois. Elle dit n'avoir jamais évoqué ses consommations d'opiacés ou

d'autres substances psychoactives avec son médecin, n'avoir jamais parlé de ses injections, et que jamais il n'a été question de diminuer les doses ou de passer à un autre TSO. Elle décrit des rendez-vous très brefs, de quelques minutes, afin d'effectuer le renouvellement d'ordonnance.

Dans le même temps, elle réalise des falsifications d'ordonnances pendant un an afin d'avoir deux délivrances de son traitement par Skenan. Au bout d'un an, elle reçoit un courrier de la Sécurité Sociale qui met fin à ses ordonnances de Skenan et à ses remboursements et entame des poursuites à son encontre pour falsification d'ordonnance. Elle reçoit également un appel téléphonique de son médecin qui lui demande de ne plus revenir en consultation. Finalement, les poursuites judiciaires ont été abandonnées mais elle a dû rembourser un an de traitement auprès de la Sécurité Sociale.

Suite à cet événement, elle arrête donc les consommations de Skenan faute de possibilité, ou en consomme occasionnellement en achetant sur le marché noir. En parallèle, elle poursuit les consommations de cocaïne par voie intraveineuse.

En 2015, elle développe des plaies surinfectées au niveau des jambes, en lien avec les injections répétées qu'elle effectue à cet endroit, son capital veineux au niveau des bras étant insuffisant. Les plaies sont rapidement hyperalgiques, d'autant plus que les injections à ce niveau se poursuivent et qu'on peut supposer une hyperalgésie induite par les opiacés surajoutée.

Elle consulte alors un autre médecin traitant, médecin qui la suit toujours aujourd'hui. Cette fois-ci, elle lui parle de sa toxicomanie, de ses consommations de cocaïne et d'opiacés, de sa pratique des injections et lui demande des soins pour ses plaies ainsi qu'un traitement antalgique. Il lui prescrit alors du Skenan 100 mg matin et soir à visée antalgique, associé à son traitement habituel par méthadone pour la dépendance aux opiacés. A cette période, elle prend ce traitement par Skenan alternativement par voie orale et par voie intraveineuse et en différencie bien les usages et les effets : les prises per os ont un but thérapeutique de lutte contre la douleur, car l'effet antalgique est supérieur et dure plus longtemps que par voie IV. Ces prises orales ne sont pas liées à la recherche d'effet psychoactif. Lors des prises par voie veineuse, le but est clairement une recherche de « défonce ». Elle différencie également son

traitement par Skenan « *pour la douleur* » et son traitement par méthadone « *pour la substitution et éviter le manque* », sans confusion entre les deux.

A cette période, elle décrit un bon lien avec son médecin traitant et des échanges sur ses consommations. Elle reste sous le même traitement, sans augmentation de doses, et suit plutôt bien les prescriptions dans l'ensemble. Cependant au bout d'un an, elle reçoit de nouveau un courrier de l'Assurance Maladie qui lui supprime son traitement par Skenan car elle est suspectée d'aller voir d'autres médecins pour avoir plusieurs ordonnances. En réalité, elle consulte uniquement son médecin traitant, mais elle reconnaît avoir réalisé très occasionnellement des fausses ordonnances, fournies par un ami qui avait volé un ordonnancier. Finalement, après des négociations avec le médecin conseil de l'Assurance Maladie, appuyées par son médecin traitant qui confirme la nécessité pour Mme A d'avoir le Skenan à but antalgique, l'Assurance Maladie lui ré-ouvre finalement ses droits. Cela lui permet de reprendre son traitement par Skenan, toujours aux mêmes doses. Elle évalue ses prises comme étant à trois quart per os et un quart par voie intraveineuse, différenciant toujours les deux effets recherchés (antalgie ou « défoncé »). Elle essaye de diminuer les injections et débute un suivi spécialisé. Incapable d'arrêter les injections, son médecin addictologue convient avec elle d'arrêter les prescriptions de Skenan et de trouver un autre traitement antalgique.

Elle est finalement hospitalisée à plusieurs reprises en service de médecine pour la prise en charge de ses plaies de jambe et afin de trouver une antalgie efficace, allant jusqu'au Fentanyl en patch, qu'elle juge pourtant inefficace.

Actuellement, elle est traitée par Lyrica, dont elle juge l'efficacité meilleure que le Fentanyl mais moindre que le Skenan. Cependant, elle comprend l'absence de prescription de Skenan du fait de son impossibilité à cesser les injections, d'autant que les IV ont eu de graves conséquences au niveau de ses bras et de ses jambes.

Elle poursuit ses consommations, principalement de cocaïne, par voie intraveineuse. Elle ne consomme plus de Skenan et consomme occasionnellement de l'héroïne mais s'estime bien stabilisée sous méthadone.

De manière intéressante, elle décrit bien une dépendance au produit classique, mais également et de façon différenciée une dépendance en tant que telle au geste de l'injection. Elle les rapproche des gestes auto-agressifs de scarifications au niveau des poignets et des avant-bras qu'elle pratiquait avant les injections. Elle explique les scarifications par une douleur psychique trop intense et difficile à mettre en mots, qui est différée par la douleur physique ressentie au moment des gestes auto-agressifs, ainsi que par un vécu de dissociation causée par la douleur et par la vue du sang.

Elle explique ressentir une équivalence aux scarifications lors des injections, avec un apaisement de la douleur psychique. Elle décrit une fascination de la vue du sang qui remonte dans l'aiguille et de l'effraction cutanée. Le geste est devenu tellement important qu'il a pu lui arriver par moment de s'injecter de l'eau, ou d'effectuer simplement des retours veineux dans une seringue vide, uniquement pour voir le sang et sans même s'injecter de produits. Elle pense ainsi qu'elle ne pourrait pas se passer de la pratique de l'injection.

Ce qu'elle pense du Skenan en lien avec son expérience personnelle :

- Selon elle, le risque de mésusage intraveineux est majeur. Dans son entourage, elle connaît une grande majorité d'usagers de Skenan qui se l'injectent. Cependant, elle dit connaître quelques personnes qui le prennent par voie orale, dans un but qui semble se rapprocher d'une recherche de substitution.
- En ce qui concerne les modalités de prescription, elle trouve étonnant que certains médecins prescrivent sans discuter et sans se renseigner sur les TSO déjà existants, sans proposer de diminuer les traitements, ou sans évoquer spécialement les consommations autres, et « *font à la carte* » en fonction de la demande du patient. « *Les médecins ne sont pas censés être des dealers* ».
- Elle verrait un intérêt au Skenan comme TSO, mais elle pense qu'il faudrait que les modalités de prescription, de délivrance et de suivi soient plus cadrées. Elle trouverait par exemple un sens à ce que les délivrances d'un TSO par morphine se fassent quotidiennement au sein d'un CSAPA, ce qui permettrait également de contrôler la prise per os.

Ce qu'elle pense d'un TSO injectable :

- *« Dans un sens je trouverai ça bien car on injecte tout, même le Subutex ou même parfois la méthadone. Y en a même qui injectent le sirop. D'un autre côté est-ce que ça nous encouragerait pas ? il faudrait pas donner pour un mois, peut-être le délivrer tous les jours. Peut-être que pour moi ça aurait été bien car je peux pas me passer d'injection. »*

B. Monsieur F.

Monsieur F se décrit comme ayant un profil de polyconsommateur, débuté initialement en « teuf » avec du LSD, des amphétamines et surtout de la cocaïne.

Sur le sujet des opiacés, il décrit une certaine forme d'ostracisme envers les usagers d'héroïne même parmi les usagers de drogues. Lors de ses premières années de consommation en « teuf », alors qu'il n'a pas encore touché aux opiacés, les héroïnomanes étaient souvent à l'écart, jugés comme des « vrais toxicos » à la différence des consommateurs d'autres substances psychoactives. Monsieur F attribue ce rejet au fait, entre autres, que la dépendance physique est telle avec l'héroïne que le sevrage peut conduire à des comportements jugés inacceptables et l'héroïnomanes en manque de produit est considéré comme prêt à toutes les extrémités pour pouvoir se fournir.

Sa rencontre avec les opiacés n'était pas due à une attirance particulière pour ce type de produits, son appétence étant surtout très forte pour la cocaïne. Il commence à prendre de l'héroïne initialement pour les retours de « teuf » et les descentes de cocaïne qui sont de plus en plus difficiles à gérer. Il débute ainsi les consommations d'héroïne, sous la forme de l'héroïne brune plutôt bon marché appelée en argot la « rabla », qu'il consomme par voie nasale. A noter que l'héroïne blanche (la plus pure) est moins trouvée en France et son prix est sensiblement plus élevé. La dépendance s'installe insidieusement, l'effet de détente amène à la reconsommation et rapidement la dépendance physique s'installe. Par ailleurs, il recherche l'effet « d'oubli » et de « déconnexion » amené par les opiacés.

Vers 25-30 ans, son mode de consommation évolue progressivement vers la voie intra veineuse, initialement avec de la cocaïne, de temps en temps puis de plus en plus fréquemment pour finalement devenir sa voie d'administration principale.

Il découvre le Skenan en entendant des consommateurs plus âgés en vanter les effets. Ces usagers étaient principalement des patients qui avaient été inclus dans des protocoles de substitution avant 1995-96, donc par Skenan (c'est-à-dire avant la mise sur le marché de la méthadone et de la BHD). Il débute les prises directement par voie veineuse, car il s'agit du mode de consommation habituel de Skenan, et que lui-même est devenu coutumier de l'injection qui est alors pour lui très banalisée. Il décrit un effet incroyable avec un effet flash intense et des effets psychoactifs largement supérieurs à ceux de l'héroïne qu'il avait l'habitude de prendre (sachant qu'il prenait de la rabla avec une faible teneur en héroïne). Avec l'héroïne, il décrit également un effet flash avec une sensation de chaleur puis d'euphorie et de détente, mais cet effet est multiplié avec le Skenan. Il parle d'un flash intense avec un effet « hérisson » qu'il définit comme des picotements dans tout le corps puis une sensation de chaleur généralisée suivie d'une sensation de détente musculaire et psychique intense. Il débute ses consommations de Skenan à des doses de 50 mg, mais augmente rapidement pour atteindre 200 mg en deux prises IV matin et soir en semaine, avec des consommations qui peuvent s'élever jusqu'à 2000 mg dans la journée le week-end (une dizaine de « shoots » par jour). Il parvient à garder ce rythme à peu près maîtrisé en raison de son travail qu'il n'a jamais arrêté malgré les prises d'opiacés et d'autres substances psycho-actives.

Initialement, il se fournit le Skenan dans la rue. Un des autres avantages à consommer du Skenan par rapport à l'héroïne, mis à part les effets supérieurs et le fort pourcentage de morphine, est représenté par le prix très attractif. Au bout d'un moment, il commence à chercher un médecin pour se faire prescrire du Skenan. Il finit par en trouver un « connu » pour faire des ordonnances de Skenan et prend rendez-vous avec lui. Il lui dit qu'il est dépendant aux opiacés, qu'il a déjà essayé le Subutex mais sans efficacité (ce qui est vrai), et qu'il a également essayé la méthadone mais sans succès (en réalité, il n'avait jamais essayé de prendre de la méthadone). Il explique au médecin qu'il a entendu parler d'un « autre traitement », plus ancien, qui pourrait peut-être marcher pour lui. Au bout du premier RDV il repart avec une ordonnance de Skenan. Il reste sous ce traitement pendant 4 ans, jusqu'en

2012. Pendant ces 4 ans, il n'est pas inquiété par l'Assurance Maladie, mais en revanche son médecin est interrogé par la police ainsi que monsieur F, au cours d'une enquête pour trafic d'ordonnances, affaire finalement classée sans suite.

En 2012, le style de vie, les difficultés quotidiennes en lien avec les produits, la dépendance et une rupture amoureuse liée à ses prises de substances lui font prendre la décision de se sevrer. Il décrit à cette période une symptomatologie dépressive, un sentiment de honte et de culpabilité et une baisse de l'estime de lui-même en lien avec sa consommation, disant qu'il « ne pouvait plus se regarder dans le miroir ».

Il prend alors rendez-vous dans le service d'addictologie du CHU. Il décide d'effectuer un sevrage en hospitalisation temps plein, refusant initialement de prendre un TSO. Au bout de 4 jours, devant le sevrage marqué et le craving important, il est décidé avec lui d'introduire un TSO par méthadone. Il est stabilisé sous une dose de 80 mg/jour et poursuit son suivi en consultation. Il entreprend une diminution progressive des doses sur 2 ans pour atteindre finalement une dose de 5 mg par jour. Après 2 ans d'abstinence en héroïne et en Skenan, il rechute en 2014, reprenant ses consommations de Skenan de rue et d'héroïne selon les disponibilités. Après quelques mois, il revient consulter dans le service d'addictologie. Il se décrit lui-même assez ambivalent quant à son souhait de sevrage à ce moment-là, mais effectue tout de même un sevrage hospitalier sur une semaine avec reprise d'un traitement par méthadone. Il reconsomme de l'héroïne et du Skenan dès sa sortie. 4 mois plus tard, cette fois-ci certain de sa volonté de sevrage, il effectue une nouvelle hospitalisation temps plein de 3 semaines, suivi de 6 mois de post cure. Depuis 4 ans, il a arrêté ses consommations d'opiacés, et est stabilisé sous méthadone à 50 mg par jour en une prise. Il ne cherche plus à diminuer son traitement, car il attribue sa première rechute à sa volonté d'arrêter la méthadone. Il se déclare satisfait de son traitement par méthadone, n'éprouve pas d'effets secondaires, et voit un net effet sur le craving aux opiacés. Il rapporte uniquement quelques prises d'héroïne brune par voie nasale l'hiver dernier suite au décès de son père, prises qu'il a rapidement stoppées.

Il poursuit ses consommations de cocaïne, mais n'utilise plus la voie intraveineuse depuis 4 ans.

Ce qu'il pense du Skenan en lien avec son expérience personnelle :

- Selon lui, la méthadone et la BHD sont suffisants dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge de la dépendance aux opiacés. Il évalue la méthadone comme étant un meilleur TSO car il ne ressent pas d'effet flash ni d'effet shoot. Il ressent nettement l'effet anti craving sous méthadone. Il pense par ailleurs que sans TSO le sevrage est impossible car le craving aux opiacés est trop intense et trop difficile à maîtriser.
- Il ne pense pas que le Skenan puisse être un bon TSO car pour lui les effets sont trop proches de ceux de l'héroïne et l'effet psychoactif trop puissant. Dans son entourage, il ne connaît personne qui s'en sert per os ou à visée substitutive. Toutes ses connaissances utilisant du Skenan l'administrent par voie IV et recherchent les effets psychoactifs. Il pense par ailleurs qu'il aurait eu moins de difficultés à se sevrer de l'héroïne que du Skenan.
- Selon lui, la seule condition qui pourrait rendre le Skenan utilisable comme TSO serait d'avoir une réelle prise en charge psychologique dans le même temps, et de définir un cadre et un objectif avec le prescripteur.
- De plus, pendant ses 4 ans sous Skenan, il a pu remarquer les effets d'hyperalgésie liée aux opiacés de manière bien plus marquée que depuis qu'il est sous méthadone. Ainsi, lorsqu'il était sous Skenan, il remarquait que lors d'épisodes douloureux les traitements antalgiques étaient inefficaces et qu'il était également plus sensible aux stimulus douloureux. Il donne l'exemple d'une prise en charge odontologique pendant laquelle l'anesthésie locale n'avait eu aucun effet lorsqu'il était sous Skenan. Il remarque beaucoup moins cet effet d'hyperalgésie depuis qu'il est sous méthadone. Il note par ailleurs que le phénomène d'hyperalgésie avait duré jusqu'à un mois et demi ou deux mois après son sevrage en Skenan.
- Selon son expérience, les injections de Skenan sont moins nocives que les injections de BHD. Il n'a jamais rencontré quelqu'un ayant développé des œdèmes avec le Skenan, contrairement à la BHD.

Ce qu'il pense d'un TSO injectable :

- Il ne voit pas d'intérêt à l'héroïne médicalisée car ses motivations personnelles pour arrêter ont découlé des contraintes liées à la recherche et à la prise du produit, et aux conséquences négatives sur ses relations sociales, sur ses finances, sur sa santé, et sur sa vision de lui-même. Il pense que s'il avait pu avoir de l'héroïne médicalisée, cela l'aurait empêché d'avoir des raisons d'arrêter.
- Il ne voit pas d'intérêt à donner des traitements aux usagers qui ne souhaitent pas sevrer.
- Il trouve important de différencier l'aide de l'assistance. Pour lui, l'héroïne médicalisée consiste à assister les usagers de drogues. Il trouve par ailleurs injuste que l'héroïne médicalisée soit prise en charge par les systèmes de sécurité sociale car il assimile cette prescription à du deal.
- Il pense en revanche que la priorité devrait être donnée au développement des outils de RDRD tel que les sprays de naloxone ou les distributions de seringues stériles.

C. Discussion

Ces deux cas cliniques sont intéressants car il s'agit de deux patients ayant eu une longue histoire de consommation de substances psychoactives et qui présentent tous les deux une dépendance aux opiacés stabilisée sous traitement de substitution (et leurs autres consommations sont également stabilisées). Au moment de nos entretiens, ils ont tous deux un recul suffisant pour pouvoir échanger à propos de leurs parcours et de leurs visions de la dépendance, de la substitution et plus particulièrement du Skenan qu'ils ont tous les deux consommé, selon les périodes, hors d'un cadre de soins mais aussi au sein d'une prise en charge médicalisée.

Tout d'abord, ces cas cliniques illustrent assez bien les différentes données que nous avons pu retrouver lors de l'étude épidémiologique concernant l'usage détourné de Skenan et de sa très forte image de « drogue ».

Nous pouvons tout d'abord constater les disparités régionales d'usage de Skenan : Mme A rapporte qu'il y en avait très peu au Havre, alors qu'il s'agissait d'un produit assez répandu à son arrivée à Nantes.

Dans le cas de Mme A comme dans celui de M F, le premier contact avec le Skenan ne se fait aucunement dans un contexte de soins mais acheté dans la rue sur le marché noir, avec une étiquette claire de « drogue ». Dans les deux cas, l'initiation au Skenan est établie à partir de connaissances qui l'utilisent déjà dans un contexte de prescription médicale, mais détourné de son usage, sans réel de but de substitution et par voie IV. Pour ces deux usagers, la consommation de Skenan se fait directement par voie intraveineuse, tous deux étant déjà coutumiers du geste (la pratique de l'injection n'a pas été amenée par l'initiation au Skenan).

C'est dans un second temps que tous les deux vont se mettre en recherche d'un médecin, utilisant les informations disponibles dans leur milieu sur l'identité des médecins « prescripteurs ». Tous les deux expliquent que leur recherche initiale de prescription n'était pas motivée par un objectif de substitution mais par l'obtention de « drogue » de façon plus facile, moins dangereuse et moins chère que l'héroïne de rue.

Mme A nous rapporte d'autres modalités de détournement du Skenan, décrivant des falsifications d'ordonnances, des vols d'ordonnanciers, des « arrangements » entre usagers.

Ces deux cas cliniques nous permettent également de réfléchir sur les conditions de prescriptions médicales de Skenan.

D'après eux, les prescriptions de Skenan n'ont pas été difficiles à obtenir, sans exploration de leurs conduites addictives, sans beaucoup de questions sur les produits consommés ni sur les modes d'administration, sans questions sur un éventuel TSO et sans objectifs fixés, ni de RDRD (dialogues sur les injections, essais de diminution des doses, dépistages) ni d'abstinence en héroïne ou de diminution de consommation. Mme A décrit des rendez-vous médicaux de quelques minutes aboutissant uniquement à des renouvellements d'ordonnance mensuels. A cette période, M F comme Mme A ont pour unique objectif de se fournir des produits de manière plus sécuritaire et simple que dans la rue, ce qui soulève en effet la question du médecin « dealer » (terme d'ailleurs utilisé par eux deux pour décrire leur relation avec leur médecin) et fournisseur de produit.

Concernant Mme A, on repère trois phases dans sa prise en charge médicale. Sa première phase de prescription de Skenan se termine au moment où l'Assurance Maladie lui retire les remboursements et quand son médecin traitant met fin à son suivi. Elle reste alors sans prescription de Skenan et retourne voir un second médecin généraliste dans le contexte de plaies hyperalgiques. L'objectif est alors différent et la relation de soin a évolué : les conduites addictives sont explorées, ainsi que son TSO déjà mis en place par méthadone. Le Skenan est réintroduit à visée antalgique, en travaillant avec elle sur le mésusage qui est alors moindre. Dans ce cas, la méthadone semble être un TSO adapté, diminuant le craving de manière efficace. L'introduction de Skenan à visée antalgique se justifie également, en association avec la méthadone, en expliquant le but et les effets de chaque traitement. Devant l'impossibilité d'arrêter totalement le mésusage par voie IV, le médecin généraliste l'adresse vers un médecin addictologue. Nous pouvons voir la construction progressive d'un lien de confiance avec les différents intervenants, dans un objectif commun d'amélioration de la qualité de vie et dans un plan de soin clairement établi, fondé sur la RDRD. La décision finale d'arrêter les prescriptions de Skenan afin de diminuer le risque d'injection est discutée et acceptée par la patiente, qui n'arrête pas son suivi pour autant.

Le cas de M F amène plusieurs remarques : aurait-il été préférable d'introduire un traitement substitutif par méthadone au moment où il prend RDV avec son médecin généraliste ? Aaurait-il été prêt à prendre un tel traitement à ce moment-là ? Selon la façon dont il évoque son parcours et ses demandes à cette période, on peut légitimement penser qu'il serait reparti sans traitement et donc sans établir un lien avec le soin, quel qu'il soit.

Pendant 4 ans, il reçoit des prescriptions de Skenan, selon ses dires sans discuter de ses consommations, sans objectif clairement défini. Pour lui, le Skenan est assimilé à une « drogue » et non à un traitement, qu'il ne recherche d'ailleurs pas. Pendant ces 4 ans, il arrive malgré tout à garder un rythme actif, reste intégré dans la société et reste relativement stabilisé : il n'a jamais cessé de travailler, n'a pas perdu son logement, n'a pas été inquiété pour des faits de délinquance. Est-ce que son parcours aurait été le même avec une dépendance à l'héroïne sans son traitement par sulfate de morphine ? Impossible de le savoir, mais la question se pose.

Après ces 4 ans, il décide de demander un sevrage en Skenan, et rapidement d'avoir un TSO par méthadone. Les prescriptions de Skenan ont-elles influencé son parcours de soins, en l'amenant progressivement à l'idée d'un TSO ?

Ces deux patients, qui ont des longs parcours de polyconsommateurs et de consommations à risque (injections intraveineuses, mésusage...) et qui ont eu tous les deux une période de traitement par Skenan, sont aujourd'hui, selon leurs dires, satisfaits de leur gestion des consommations et de leur qualité de vie. M F est abstinente en opiacés sous TSO par Méthadone et ne pratique plus l'injection depuis plusieurs années. Mme A est actuellement au cœur d'un parcours de soins centré sur la réduction des risques et des dommages, dans un objectif d'accompagnement dans le prendre soin de soi et dans la minimalisation des risques (dans son cas, décès par overdose, risque d'amputations, gestion de la douleur...).

Ces cas cliniques sont intéressants car ils questionnent sur les intérêts, les objectifs et le bien fondé des prescriptions de morphine à action prolongée dans la dépendance aux opiacés. Mais, au-delà de ces questions, ils pointent que la recherche de prescription de Skenan a amené Mme A et M F à prendre contact avec le soin et à avoir des entretiens réguliers avec un médecin. A cette période de leur parcours, ils n'étaient pas prêts à s'inscrire dans un cadre de soins strict avec une visée d'abstinence, même avec substitution. Cette première approche des soins a peut-être pu influencer leur parcours futur et les amener progressivement, à leur rythme et selon leurs demandes, à prendre soin d'eux, à prendre soin de leur santé et à s'inscrire in fine dans une prise en charge spécialisée qui les a soutenus dans leur recherche de stabilité et de gestion de la dépendance. Ainsi, quelle peut être la place de la MAAP dans la RDRD en addictologie ? Peut-elle constituer un tremplin vers un TSO ?

Ces cas cliniques posent également la question de l'indication de l'introduction d'un traitement par MAAP en tant que TSO et les modalités de suivi. Quelles pourraient être les indications d'un traitement par MAAP en tant que TSO ? Avec quelles modalités et quels objectifs ? Prescrit par quel professionnel ?

VII. Discussion

A. Intérêts de la MAAP comme traitement de la dépendance aux opiacés

1. Intérêts comme TSO

Depuis la mise sur le marché de la méthadone en 1995 et de la BHD en 1996, la question de la morphine à action prolongée et de son autorisation ou non dans le cadre d'un TSO a peu avancé. Cette question revient régulièrement sur le devant de la scène mais n'a pas encore abouti à des réponses claires et aucune mise à jour officielle n'a été réalisée depuis la circulaire Girard de 1996 qui fait toujours office de référence. Pour rappel, cette circulaire indique que la prescription de sulfate de morphine est tolérée jusqu'au 30 juin 1996 afin de permettre la transition vers la méthadone ou la BHD, mais précise que la prescription de sulfate de morphine *peut exceptionnellement être poursuivie au-delà si l'état du patient le nécessite, en cas de contre-indication ou d'inadaptation du traitement par méthadone ou par BHD aux besoins du patient*. Elle ajoute que la prescription de SdM nécessite l'accord du médecin conseil. Cette circulaire qui date de plus de 20 ans a été écrite à une période particulière, et son objectif principal était la transition vers la méthadone ou la BHD. Elle ne s'intéresse pas spécifiquement aux SdM en tant que tels et l'autorisation de la poursuite des prescriptions semble avoir été accordée temporairement. Depuis 20 ans, les usages et les prises en charge ont évolué, les sulfates de morphine interrogent tant sur leurs risques que sur leurs intérêts et une mise à jour semble aujourd'hui indispensable, d'autant plus que de nombreux médecins ne sont pas au courant de l'existence de cette circulaire et que la question de la prescription de SdM dans le cadre de la dépendance aux opiacés reste plus que floue tant en médecine générale que dans les services spécialisés en addictologie.

D'un point de vue réglementaire, depuis 20 ans, plusieurs évaluations, rapports ou commissions se sont penchés sur la question de l'autorisation ou non des SdM dans la prise en charge de la dépendance aux opiacés.

En 2001, le Directeur Général de la Santé a demandé un premier rapport sur l'utilisation des SdM dans le traitement de la prise en charge des opiacés, sous la direction du Pr Montastruc.⁶⁹ Ce rapport se fonde sur une réflexion sur les critères théoriques qui pourraient justifier de l'utilisation d'une molécule comme TSO. Nous avons déjà détaillé quatre de ces critères lors de notre évaluation sur les fondements pharmacologiques des TSO, auxquels se rajoutent deux critères non-pharmacologiques.

- *Avoir les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le produit à substituer*
- *Avoir une durée d'action longue (minimum 24h)*
- *Générer peu d'euphorie et avoir peu d'effet renforçateur pour le produit lui-même et pour les autres drogues*
- *S'administrer par voie orale ou sublinguale et ne pas comporter d'attrait pour les autres voies, en particulier IV*
- *Avoir une AMM dans cette indication*
- *Être compatible avec une vie sociale satisfaisante*

A partir de ces critères, le groupe conclut automatiquement que le SdM ne peut pas être considéré comme un traitement de substitution, comme il ne répond, selon leur évaluation, qu'au premier critère.

Concernant les critères pharmacologiques, ils sont discutables. Nous avons déjà évoqué la question de la durée d'action dans la partie sur la pharmacologie, en précisant que pour plusieurs auteurs un TSO s'administrant deux fois par jour pourrait être envisageable. En France, les molécules de morphine à longue durée d'action comme le Skenan et le Moscontin ont effectivement une durée d'action de 12h qui permet difficilement une seule prise quotidienne. Il est intéressant de noter que certains SdM ont été conçus pour avoir des durées d'action plus longues, comme le Sèvre-Long® en Suisse et le Substitol® en Autriche qui ne nécessitent qu'une prise par jour.

De nos jours, on considère que la MAAP remplirait également le critère d'être « *compatible avec une vie sociale satisfaisante* » : son utilisation permet la disparition des signes de sevrage,

la diminution du temps passé à rechercher le produit, une diminution des risques de délinquance à la recherche de moyens de paiement pour le produit, et constitue un traitement compatible avec une activité professionnelle et une vie sociale « classique ».

Ainsi le SdM pourrait remplir 3 des 5 critères en faveur de son utilisation potentielle comme TSO. Reste la question, épineuse, du mésusage IV et des effets euphoriques et renforçateurs des SdM.

Un autre rapport demandé en 2002 par le Ministre de la Santé sur l'accès à la méthadone en France⁷⁰ évoque la question des SdM, et donne des conclusions plutôt contradictoires avec le rapport Montastruc, en concluant qu'il serait intéressant de « *promouvoir des programmes d'expérimentation d'autres traitements de substitution, en priorité avec les sulfates de morphine et l'héroïne, y compris par voie injectable* ».

La conférence de consensus sur les TSO de 2004⁷¹ n'aborde pas spécifiquement la question des SdM. En revanche, elle propose un récapitulatif des objectifs d'un TSO. Selon les auteurs, la finalité principale est 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 recouvrer tout ou partie de leur liberté et globalement une meilleure qualité de vie* ». Les objectifs sont détaillés par la suite : « *soulager un état de manque douloureux ; assurer une gestion personnelle de la dépendance ; diminuer, voire cesser la consommation des opiacés illicites ; parvenir à une abstinence complète d'opiacés, y compris de tout TSO ; parvenir in fine à la résolution complète de toute problématique de mésusage de substances psycho-actives* ». Plusieurs choses se dégagent : les objectifs sont multiples, variés et dépendent de la personne et de son parcours. Ils ne sont pas figés dans le temps et peuvent évoluer, ce qui sous-entend que les prises en charge et les thérapeutiques peuvent (doivent ?) également être souples et évolutives et comporter plusieurs niveaux de réponse. Les objectifs d'un TSO tels qu'ils sont définis dans cette conférence de consensus illustrent le continuum entre la RDRD et la recherche de l'abstinence : l'objectif peut être aussi bien de « diminuer » les consommations d'opiacés que d'aboutir à une abstinence totale pour

les opiacés et les TSO, l'objectif final s'élaborant autour de l'amélioration de la qualité de vie, définie par le patient et pour lui-même. Dans cette optique, la place des SdM dans la prise en charge de la dépendance aux opiacés peut se défendre.

La Commission des Stupéfiants et des Psychotropes s'est réunie en 2009 pour évaluer de nouveau l'utilisation des SdM. Le rapport met en avant la nécessité de mieux connaître la population d'usagers de SdM comme TSO, ce qui sous-entend la réalisation d'études épidémiologiques spécifiques. Le groupe propose une « *reconsidération de l'utilisation des sulfates de morphine comme TSO en structurant la réflexion autour des galéniques, du cadre réglementaire et de l'AMM mais aussi des populations cibles* ». La proposition de réflexion sur les galéniques vise à diminuer les possibilités de mésusage intraveineux des SdM, un peu comme ce qui a été fait avec la méthadone et récemment avec l'association BHD-naloxone.

La conclusion générale de ce rapport est de reconduire le protocole issu de la circulaire Girard, c'est-à-dire de maintenir la prescription de SdM comme TSO sous les conditions suivantes : « *à titre exceptionnel (en cas notamment de contre-indication ou d'intolérance à la BHD ou à la méthadone), dans le cadre de la mise en place d'un protocole avec l'Assurance Maladie, et après un avis favorable d'un addictologue travaillant dans un service spécialisé* ». ⁷²

D'un point de vue scientifique, comme nous l'avons vu dans la revue de la littérature, il existe finalement assez peu d'études évaluant l'utilisation du SdM en tant que TSO, et en particulier peu d'études contrôlées de grande ampleur. Malgré tout, d'après les données les plus récentes, la MAAP serait aussi efficace que la méthadone sur le taux de rétention des patients sous protocole de substitution et présenterait une meilleure tolérance clinique. Les résultats semblent être en faveur d'une meilleure efficacité de la MAAP pour réduire le craving en comparaison avec la méthadone. Il n'existe à notre connaissance pas d'étude comparant l'efficacité de la MAAP avec celle de la BHD. La dernière méta-analyse de 2019 conclut que le SdM pourrait avoir un rôle dans le traitement de la dépendance aux opiacés.

Par ailleurs, étant donné que la plupart des études sont réalisées en Autriche, il serait intéressant, comme le préconisent d'ailleurs les rapports d'experts, de pouvoir conduire une étude contrôlée randomisée afin de pouvoir évaluer l'utilisation du SdM en France. Une autorisation de prescription comme TSO, même temporaire, pourrait donner l'occasion de réaliser ce type d'étude.

Ces différentes évaluations ne légitiment pas officiellement l'utilisation des SdM comme TSO mais illustrent le fait qu'il semble difficile de les interdire complètement et que cette molécule pourrait avoir un intérêt dans cette indication. Même si les SdM concernent un faible nombre de patients, ce nombre s'élève à quelques milliers et reste relativement constant.

La plupart des intervenants s'accordent à dire que la **reconduction d'un traitement par SdM** se justifie pour les patients stabilisés au long cours avec un SdM et qui ne souhaitent pas en changer, afin de ne pas les contraindre à changer un traitement de substitution qui leur convient depuis des années. Pour ces patients, il est d'ailleurs important de remarquer que la nécessité de l'accord du médecin conseil de l'Assurance Maladie peut entraîner des difficultés : selon les périodes, les régions et les intervenants, les accords peuvent être accordés ou refusés de façon plus ou moins objective. Ainsi, il est arrivé que des patients sous SdM depuis des années se voient soudainement interdire leurs droits auprès de l'AM et donc privés brutalement de traitement, avec les risques de sevrage ou de rechutes que cela entraîne.

La deuxième situation étudiée est celle d'une **primo-prescription de SdM en tant que TSO**. Les patients concernés seraient les patients en échec de substitution par les TSO actuellement autorisés, c'est-à-dire la méthadone, la BHD et la BHD-naloxone, ou ceux ayant des contre-indications à ces traitements. L'intérêt serait de pouvoir renforcer l'arsenal thérapeutique dont nous disposons actuellement et de diversifier les modalités de traitement,

afin de pouvoir prendre le plus grand nombre de patients en charge, y compris les « non répondeurs » ou les patients « résistants ».

Les **contre-indications formelles** aux TSO autorisés sont finalement assez rares. Pour la BHD et la BHD-naloxone, les contre-indications sont les suivantes : l'hypersensibilité au principe actif ou à un des excipients, l'insuffisance respiratoire sévère, l'insuffisance hépatique sévère, l'intolérance au galactose et le déficit en lactase. Pour la méthadone, les contre-indications sont les mêmes, avec l'ajout de l'allongement de l'intervalle QT qui nécessite alors l'arrêt du traitement par méthadone, en lien avec le risque de survenue de torsades de pointe et de décès. Les cardiopathies pré-existantes et les associations avec une molécule présentant un risque d'allongement du QT sont des contre-indications relatives à la méthadone. Le diabète peut également représenter une contre-indication relative à la forme sirop, en lien avec la forte teneur en sucre de cette préparation.

La morphine est également contre indiquée en cas d'insuffisance respiratoire sévère et d'insuffisance hépatique sévère, elle n'a donc pas d'intérêt dans ces situations. En revanche, elle pourrait être utile en cas d'allergie à la méthadone ou à la BHD, ainsi qu'en cas de cardiopathie ou d'allongement du QT sous méthadone, si le patient ne répond pas ou répond de manière insuffisante à la BHD.

Il est assez fréquent que des patients rapportent des **effets secondaires impactant la qualité de vie**, particulièrement avec un traitement par méthadone. Même si ces effets secondaires ne sont pas considérés comme des contre-indications médicales à la prise du traitement et sont souvent perçus comme étant seulement « inconfortables », ils peuvent pour l'utilisateur constituer une raison suffisante pour arrêter le traitement et mettre ainsi en échec une tentative de substitution. La réussite du TSO passe avant tout par la bonne prise du traitement, raison pour laquelle ces effets secondaires, même « subjectifs », ne doivent pas être sous-évalués.

Si l'on se réfère au Vidal, les effets secondaires possibles de la méthadone sont nombreux. Il est parfois difficile de lier certains effets avec la méthadone de façon certaine car l'instauration d'un TSO entraîne automatiquement des changements dans la vie du patient,

en premier lieu le sevrage d'héroïne qui peut être lui-même responsable de certains effets physiques et psychiques. La méthadone peut donner des effets communs aux différents opiacés, dont l'héroïne : la constipation est très fréquente, ainsi que la sécheresse de la bouche et les démangeaisons de la peau. Ces effets secondaires ne sont pas liés spécifiquement à la méthadone et sont rarement une cause d'arrêt, d'autant que des traitements symptomatiques peuvent aider à les atténuer.

Les premiers jours de traitement peuvent être marqués par des effets attribuables au manque d'héroïne, ces signes pouvant perdurer si le traitement est mal équilibré : douleurs musculaires, articulaires ou osseuses, frissons, nausées. Ces effets devraient disparaître une fois le traitement équilibré ; il importe de s'assurer que le patient n'est pas métaboliseur rapide si les signes persistent malgré des doses importantes.

D'autres effets sont rapportés, effets qui peuvent parfois être jugés intolérables par les patients. Le plus fréquent est une sudation excessive qui peut parfois atteindre des niveaux très intenses et avoir un retentissement sur la qualité de vie. Les dysfonctions sexuelles sont également souvent rapportées, avec en particulier une baisse de la libido et des troubles érectiles. De nombreux patients se plaignent d'effets psychiques désagréables : apathie, léthargie, difficultés de concentration, impression de « pensées bloquées ». Un des autres effets secondaires fréquemment rapporté est l'augmentation de l'appétit et la prise de poids, même si l'arrêt de l'héroïne et les modifications de mode de vie qui en découlent peuvent avoir également un impact. Des problèmes dentaires peuvent être rapportés avec la forme sirop.

Ces effets ne sont pas dangereux pour la santé, mais peuvent avoir un impact tellement fort sur la qualité de vie ressentie qu'ils peuvent être responsable d'un échec du traitement. Une grande partie de ces effets secondaires peuvent être améliorés par l'application de certaines règles hygiéno-diététiques qu'il est important d'expliquer, et pour certains d'entre eux des traitements correcteurs peuvent être ajoutés, avec une efficacité variable (par exemple des antisudorifiques pour la sudation). Malgré tout, ces effets secondaires nécessitent parfois un changement de TSO, réalisé en général par un switch vers la BHD. Si celle-ci est inefficace ou non indiquée, la disponibilité de la MAAP dans l'arsenal thérapeutique pourrait être intéressante.

2. Intérêts dans un but de réduction des risques et des dommages

L'idée de la RDRD, nous l'avons vu, est d'aller vers l'usager, de l'accompagner et de l'aider à prendre soin de lui et de sa santé, au-delà de l'unique objectif d'abstinence. Les usagers qui ne veulent pas arrêter existent et sont d'ailleurs nombreux. D'autres patients, même s'ils entament une démarche de soin, ont de grandes difficultés à pouvoir s'intégrer dans les dispositifs existants, pour des raisons diverses et une proportion non négligeable d'usagers de drogue n'a aucun contact avec les services de santé.

Une préoccupation croissante est portée aux conditions médico-socio-économiques des usagers de drogues, et une partie des réflexions des acteurs de soin et des instances politiques cherche à favoriser l'accès aux soins des populations les plus marginalisées, ce qui passe entre autres par une adaptation du niveau d'exigence. On voit donc émerger depuis les années 90 la définition de plusieurs « seuils » d'exigence, avec des soins dit de « bas seuil » et de « haut seuil ».

La MILDECA (Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives) définit ainsi des dispositifs d'exigence haute, dits à « haut seuil », dont l'objectif principal est le soin individuel et personnalisé d'un usager dépendant visant l'abstinence, dans des modalités de prescription et de délivrance strictes et cadrées. Ainsi l'administration du TSO est souvent quotidienne, effectuée sous surveillance, et le patient s'engage à une abstinence totale d'opiacés ou d'autres substances psycho-actives. D'autres dispositifs d'exigence basse, dits « à bas seuil », ont pour objectif d'aider l'usager à gérer son comportement et à être plus intégré dans la société, sans volonté d'abstinence. Le TSO est délivré le jour même, quand l'usager en fait la demande, sans individualisation de la dose ni contrôle urinaire mais avec un contrôle de la prise du traitement sur place et une délivrance uniquement journalière.

En France, trois villes sont officiellement dotées de structures de soins spécialisées à bas seuil d'exigence avec délivrance de TSO : Marseille, Paris et Rennes. Les doses de méthadone délivrées sont généralement de 40mg et la prise se fait devant les soignants.

Lise Dassieu a proposé en 2013 un article portant sur l'analyse sociologique des différents seuils de la substitution et sur les niveaux d'accès aux TSO⁷³, qui nous aidera à mieux comprendre cette notion de seuil. Le terme de « bas seuil » apparaît dans les années 90, lorsque la politique française des drogues tente de proposer une réponse aux personnes ne souhaitant ou ne pouvant arrêter leurs consommations, entre autres en créant les lieux d'accueil nommés « boutiques », futurs CAARUD. Ces lieux permettent d'établir un contact avec les usagers de drogues qui auparavant n'accédaient pas aux soins (une partie d'entre eux, pour le moins) et sont pensés comme pouvant être un tremplin vers une offre de soin plus conventionnelle avec un seuil d'exigence plus élevé. Les seuils sont souvent considérés dans une logique évolutive, avec l'idée d'une gradation du « bas » vers le « haut », le haut étant l'objectif idéal à atteindre (dans nos conceptions, l'abstinence). Cependant, dans son analyse, Lise Dassieu présente les choses différemment : selon elle, le « bas seuil » comme le « haut seuil » sont des prises en charge « d'exception » et constituent tous les deux des recours pour les patients « complexes » ayant des difficultés à s'inscrire dans un soin conventionnel. En effet, le « haut seuil » correspond à une prise en charge extrêmement cadrée, avec des exigences très élevées en termes de rendez-vous, de délivrance, de prise du traitement et de contrôle. Ces exigences se retrouvent habituellement en début de traitement par méthadone (prise en charge spécialisée, adaptation quotidienne des doses, contrôles urinaires), avant d'être assouplie lorsque le patient est stabilisé, et constituent donc une étape transitoire avant un retour à des conditions « classiques » de dispensation. En effet, passée la période de stabilisation, plus ou moins longue, l'autorisation de prescription de méthadone peut être transmise à un médecin généraliste, la dispensation se fait tous les 15 jours et le patient gère son traitement sans surveillance particulière. Le recours au « haut seuil » peut toutefois s'inscrire dans la durée et concerne alors plutôt les patients qui n'arrivent pas à rester dans le soin classique, à savoir les patients les moins compliant, les plus intolérants au cadre, ou les patients peu observants ayant déjà souvent été face à des échecs ou des refus de soins et adressés secondairement au sein des structures spécialisées. En effet, les patients « simples », compliant, observants, posent moins de difficultés et les soignants ont moins tendance à leur demander autant de garanties contraignantes qu'aux patients susceptibles de prendre le traitement en dehors des modalités de prescription (par exemple en faisant des mélanges, en détournant la voie d'administration, en adaptant les doses selon les moments, etc.).

La médecine générale, prescriptrice de la majorité des TSO en France, a une place parfois difficile à définir dans cette question de seuil. Théoriquement, elle ne s'inscrit pas dans la notion de « haut seuil » car elle n'a pas les moyens de temps, de structure et de personnels nécessaires à la mise en place de ce type de prise en charge « intensive ». Pour les mêmes raisons de moyens, la patientèle TSO est souvent constituée des patients respectueux des règles de prescription, plus facilement intégrés dans l'activité du cabinet. Ainsi la médecine générale ne peut généralement pas être considérée non plus comme une pratique de « bas seuil » et se positionne souvent dans un « entre deux ». Il existe cependant des exceptions, dont l'exemple type est représenté par les prescriptions de SdM, dont une grande partie s'effectue en médecine de ville. C'est ainsi que certains patients se tournent vers des médecins généralistes dont les pratiques s'apparentent au « bas seuil », qui acceptent les usagers de drogues et délivrent des TSO avec peu de conditions.

Le SdM pourrait avoir un intérêt dans les prises en charge dites de « bas seuil » et bénéficierait certainement de l'apport d'un cadre médico-légal clair et d'indications précises dans ce domaine. La prescription de SdM peut être l'occasion d'un premier contact avec les soins, donnant lieu à des consultations régulières pour des patients qui n'en auraient jamais eu autrement. Par ailleurs, ces consultations sont également l'occasion de prendre en charge d'éventuels problèmes de santé concomitants (infections virales, bactériennes, problèmes dentaires, etc.). Pour les patients injecteurs, y compris ceux qui mésusent le SdM par voie IV, le contact avec une équipe de soins permet également de faire de la réduction des risques liés aux injections. Même si elle n'est pas souhaitée, l'injection de Skenan semble moins dangereuse que celle de BHD et les patients « *savent ce qu'ils s'injectent* » (pas de produits de coupe, produit « *propre* »). Cette hypothèse du « moins pire » doit toutefois être relativisée : l'injection de Skenan n'est pas anodine, la galénique n'étant pas faite pour ça. Les comprimés de Skenan comme de Moscontin contiennent des excipients comme le talc et l'amidon de maïs, ce qui ne permet pas d'exclure le risque de syndrome de Popeye ou de nécroses cutanées, que l'on peut retrouver suite aux injections de BHD. Par ailleurs, les dilutions réalisées ne sont pas forcément fiables et peuvent donner lieu à des sous ou sur dosages, la quantité réelle administrée étant difficile à estimer.

De l'avis de certains médecins et pour certains patients, la prescription de SdM pourrait constituer un tremplin vers un autre TSO. Certains patients expliquent ainsi qu'ils ont commencé à envisager une substitution par méthadone en débutant par des prises de Skenan, ce qui leur a permis une stabilisation en une à deux prises par jour par voie orale (souvent après une période de prise IV), avec une modification progressive de leurs habitudes de vie en lien avec les prises d'opiacés illicites. En somme, le SdM a pu permettre à certains patients de décentrer leur vie de la recherche et de la prise d'héroïne et leur a permis d'investir d'autres domaines de leur vie.

B. Limites de la morphine à action prolongée comme traitement de la dépendance aux opiacés

1. La question de la douleur

Une des questions qui se pose lorsqu'on envisage un TSO par MAAP concerne la gestion de la douleur. La prise en charge de la douleur chez les patients dépendants aux opiacés et chez les patients sous TSO n'est pas chose aisée en pratique courante et fait peur à de nombreux praticiens. Plusieurs craintes peuvent être retrouvées : la peur de rendre les patients dépendants aux opioïdes antalgiques, la peur que les plaintes douloureuses soient des manipulations destinées à se faire prescrire des opiacés, la peur de faire rechuter des patients stabilisés, la peur de provoquer des surdosages voire des overdoses mortelles, la peur des interactions entre différents opioïdes... Des freins se retrouvent aussi du côté des patients : certains ont peur de ne pas être pris en charge et ne disent donc pas qu'ils sont sous TSO, ce qui a de fortes chances de mettre en échec les tentatives d'antalgie. Toutes ces raisons participent au fait que la prise en charge de la douleur chez les patients sous TSO ou dépendants aux opiacés est parfois mise de côté, ou réalisée de manière non optimale⁷⁴.

Il s'agit pourtant d'une problématique importante car les douleurs sont plus fréquentes chez les patients dépendants aux opiacés, y compris sous TSO, que dans la population générale. Ainsi, Jamison et al⁷⁵ en 2000 ont retrouvé des phénomènes douloureux chroniques chez

61,3% des patients parmi une cohorte de 248 participants sous méthadone. En population générale, ce chiffre est estimé à 22%. Dans une autre étude publiée en 2003, Rosenblum et al⁷⁶ ont trouvé des douleurs chroniques sévères chez 37% des patients parmi une cohorte de 390 patients sous méthadone.

La surreprésentation des phénomènes douloureux dans cette population est probablement multifactorielle. Une des explications serait que les usagers de drogues, du fait de leurs conditions de vie, souffrent souvent de poly-pathologies : traumatismes, pathologies chroniques, infections, etc. Par ailleurs, la forte prévalence des troubles psychiatriques est également à prendre en compte car ils peuvent avoir une influence sur la perception et le vécu douloureux.

Une autre explication serait pharmacologique : l'hyperalgésie induite par les opiacés (HIO). Cette hyperalgésie, suspectée depuis la fin du 19^{ème} siècle, a été objectivée depuis par plusieurs études expérimentales qui confirment que les patients consommateurs d'opiacés sont plus sensibles à la douleur que les témoins. Cette hyperalgésie se retrouve chez les patients traités pour des douleurs par des antalgiques opiacés comme chez les patients sous TSO pour une dépendance aux opiacés, ainsi que chez les patients consommant de l'héroïne. Cette hyperalgésie se manifeste par une augmentation de la sensibilité aux phénomènes douloureux, une douleur d'intensité plus élevée et résistante à des doses croissantes d'opiacés. Victorri-Vigneau et al⁷⁷ dans un article de 2012 décrit les mécanismes pharmacologiques à l'origine de cette hyperalgésie. Contrairement au phénomène de tolérance, qui consiste en une désensibilisation des voies anti-nociceptives qui conduit à devoir utiliser des doses croissantes d'opiacés pour atteindre le même effet antalgique, l'hyperalgésie consiste en une hypersensibilisation des voies nociceptives. Ainsi, une augmentation des doses d'opiacés dans le cadre d'une hyperalgésie pourra avoir l'effet inverse et aggraver l'hyperalgésie.

L'administration d'opiacés au long cours peut entraîner l'activation des systèmes pro-nociceptifs, en même temps qu'elle entraîne l'activation des systèmes anti-nociceptifs. La sensibilisation progressive de ces systèmes pro-nociceptifs alors que les systèmes anti-

nociceptifs restent stables, va conduire au phénomène d'hyperalgésie. La sensibilisation des récepteurs NMDA joue un rôle clé, car cette sensibilisation semble responsable des phénomènes de potentiation à long terme des voies pro-nociceptives. Plusieurs mécanismes semblent avoir une influence : l'activation des voies descendantes facilitatrices de la douleur, ainsi que l'augmentation de l'influx périphérique médié par une diminution de la recapture de neurotransmetteurs au niveau des fibres afférentes. Par ailleurs, l'activation gliale par les opioïdes semblent être une nouvelle piste de recherche pour expliquer l'hyperalgésie liée aux opiacés.

D'autre part, les propriétés pharmacologiques des TSO les rendent peu efficaces en termes d'antalgie. La méthadone et la BHD ont des durées de vie longues (respectivement 35h et 20-25h) mais la durée de l'effet analgésique de ces molécules est beaucoup plus brève : 4 à 8h selon les études.⁷⁸

Une mauvaise prise en charge de la douleur chez les patients sous TSO ou dépendants aux opiacés peut avoir de lourdes conséquences, en plus de l'altération de la qualité de vie retrouvée chez tous les patients douloureux.

En effet, la présence de douleurs représente un facteur de risque bien identifié d'usage de substances : alcool, stimulants ou opiacés (entre autres). Chez les patients sous TSO, le risque de rupture de suivi ou de rechutes vers des consommations d'héroïne (avec ou sans arrêt du TSO) est majorée en cas de douleurs non ou mal traitées. Ce risque est à considérer comme un risque grave, sachant que le risque d'overdose mortelle augmente lors des reprises d'héroïne après une période d'arrêt. Le risque d'overdose est également favorisé par la prise concomitante de méthadone et d'héroïne, et par les associations d'opiacés avec d'autres substances induisant des dépressions respiratoires comme l'alcool et les benzodiazépines. Ainsi, la crainte de pouvoir potentiellement induire ou renforcer une dépendance aux opiacés ou de provoquer une rechute doit être relativisée en regard du risque réel de rechute en cas de douleurs non ou mal soulagées.

On voit donc que le mode de vie des usagers de drogues ainsi que les phénomènes de tolérance et d'hyperalgésie induite par les opiacés rendent cette population particulièrement concernée par des phénomènes douloureux complexes. De plus, l'absence de prise en charge adaptée des problématiques douloureuses représente un facteur de risque de rupture de suivi et de rechute. La prise en charge des douleurs chez les patients dépendants aux opiacés ou sous TSO est donc capitale. Mais comment peut-elle être optimale ?

Le premier principe est d'évaluer correctement la douleur à l'aide d'outils adaptés. Le type de douleur doit être déterminé afin de proposer les meilleurs outils thérapeutiques : une douleur neuropathique sera traitée par antidépresseurs ou antiépileptiques, tandis qu'une douleur nociceptive répondra aux antalgiques. L'intensité de la douleur nociceptive doit être évaluée afin d'utiliser un antalgique de palier adapté.

Les méthodes d'analgésie non médicamenteuses doivent être considérées, et peuvent avoir un grand intérêt pour les patients sous TSO, soit en alternative aux traitements médicamenteux soit en association. Ces méthodes peuvent utiliser plusieurs supports : on peut citer par exemple les massages, l'application locale de chaleur ou de froid, ou des techniques antalgiques plus spécifiques, comme la TENS (neurostimulation électrique transcutanée). Il s'agit d'un dispositif médical qui permet de réduire certaines douleurs, en agissant via des électrodes cutanées qui vont délivrer des impulsions électriques indolores sur une zone douloureuse ou sur le trajet d'un nerf. Ces impulsions électriques ont pour but de shunter les signaux douloureux préexistants et donc de diminuer les sensations algiques. Ces différentes techniques alternatives peuvent toutes s'appliquer à l'hôpital ou au domicile, par le patient seul, par des IDE ou des kinésithérapeutes.

Si un traitement médicamenteux est nécessaire et si l'intensité de la douleur le permet, il est recommandé d'utiliser en première intention des antalgiques non opioïdes : paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), acide acétylsalicylique, néfopam.⁷⁹ Si l'intensité de la douleur le nécessite, il n'y a pas de contre-indication à utiliser un traitement antalgique opioïde. Les analgésiques opioïdes de niveau II (molécules à base de codéine ou de

tramadol) sont à éviter, car ils ont une plus faible affinité pour le récepteur mu et ne seront donc pas ou peu efficaces si le patient est sous TSO.

Pour un patient sous TSO, le principe fondamental est de poursuivre la substitution autant que possible. Il est important de savoir que les patients sous TSO nécessitent souvent des doses d'antalgiques opioïdes plus élevées que les patients naïfs et des administrations plus fréquentes.

Dans le cadre d'un traitement par méthadone, la méthadone étant un agoniste mu, le traitement peut toujours être poursuivi. L'antalgie doit y être associée, en ajoutant des analgésiques non morphiniques et des analgésiques morphiniques si besoin. Une titration initiale des antalgiques morphiniques est souvent réalisée avec des produits à libération immédiate, avant de passer aux traitements à libération prolongée à la dose la mieux adaptée possible. La voie orale doit être privilégiée, mais la voie parentérale n'est pas non plus contre-indiquée si la clinique le nécessite. Le traitement doit être conduit sous surveillance rapprochée afin d'évaluer à la fois l'efficacité de l'antalgésie et la bonne tolérance de l'association méthadone – morphiniques. Il existe une alternative à l'ajout d'un antalgique morphinique à un traitement par méthadone : un effet analgésique peut être obtenu en augmentant les doses quotidiennes de méthadone et en les fractionnant en 3 ou 4 prises sur la journée afin de profiter de son effet antalgique.

Pour les patients ayant un traitement par BHD, la conduite à tenir est différente. En effet, la buprénorphine est un agoniste partiel-antagoniste avec un effet agoniste partiel mu et un effet antagoniste kappa. De plus elle possède une très forte affinité pour les récepteurs mu et sera donc très peu déplacée de ses récepteurs par l'administration conjointe d'autres agonistes. Ainsi, pour que les antalgiques opioïdes puissent se lier aux récepteurs mu et avoir un effet antalgique chez un patient recevant de la buprénorphine, il faudrait administrer des doses très élevées de morphine, ce qui comporte à la fois un risque d'inefficacité et un risque d'overdose.

En fonction de l'intensité de la douleur, il existe plusieurs possibilités d'intervenir dans le cadre d'un patient traité par BHD :

- Pour une douleur d'intensité légère (EVA inférieure à 4), on utilise les antalgiques non opioïdes cités précédemment.

- Pour une douleur d'intensité modérée (EVA entre 4 et 6), afin de ne pas interrompre le traitement par BHD, il est possible d'en augmenter les doses quotidiennes et de fractionner l'administration en trois ou quatre prises par jour afin d'exploiter l'effet antalgique de la buprénorphine. Cette solution peut avoir des inconvénients : l'effet agoniste partiel de la buprénorphine pour les récepteurs mu lui confère un « effet plafond » qui ne permet pas l'augmentation de l'effet analgésique au-delà d'un certain dosage (environ 16mg/24h). Par ailleurs, il est essentiel de bien expliquer au patient les raisons de l'augmentation des doses de BHD, de différencier la recherche de substitution et la recherche d'antalgie et de le prévenir que cette augmentation est temporaire.
- Si la douleur est intense (EVA supérieure à 7), le recours à la morphine nécessite l'arrêt du traitement par BHD. A l'arrêt du traitement par buprénorphine, une titration de morphine est recommandée afin d'éviter un syndrome de sevrage et d'obtenir un effet antalgique. Cette méthode n'est pas parfaite car le relai de la BHD à la morphine n'est pas facile et nécessite de respecter certains délais : en effet, l'effet agoniste partiel de la BHD lui confère une faible activité sur les récepteurs mu mais une très forte affinité pour ces mêmes récepteurs, ce qui empêche la morphine de s'y lier. La demi-vie longue de la buprénorphine fait qu'il est nécessaire d'attendre un délai parfois assez long avant d'introduire la morphine, ce qui retarde l'efficacité de l'effet antalgique. En pratique, on débute la titration de morphine au moment où apparaissent les premiers signes de sevrage en opiacés après l'arrêt de la BHD, ce qui peut prendre plusieurs jours (pour une demi-vie d'environ 24h) – en pratique clinique entre 48 et 72h. Lorsque l'antalgie n'est plus nécessaire, la morphine doit être arrêtée et la BHD réintroduite. Là encore, la réintroduction de BHD se fera à l'apparition des premiers signes de sevrage. Ici, le risque d'une réintroduction trop rapide de la BHD serait de provoquer un syndrome de sevrage car, en raison de sa forte affinité, la BHD va rapidement remplacer la morphine sur les récepteurs mu.

Il n'existe pas à notre connaissance de littérature concernant les modalités de prise en charge de la douleur chez les patients sous TSO par MAAP. Les principes de base valables pour la méthadone et la BHD semblent applicables pour un traitement substitutif par MAAP : en

premier lieu, il est impératif d'évaluer le type et l'intensité de la douleur avec des outils adaptés. Si la douleur le permet, les antalgiques non opioïdes sont utilisables de la même façon que chez les patients naïfs d'opiacés, ainsi que les techniques d'antalgie non médicamenteuses dont nous avons parlé plus haut. Comme avec la méthadone et la BHD, l'utilisation d'antalgiques morphiniques de palier 2 n'est pas recommandée car peu ou pas efficace dans ce contexte. Si la douleur n'est pas suffisamment soulagée ou que l'intensité initiale est trop importante, se pose la question de l'ajout d'un traitement morphinique à visée antalgique à un traitement morphinique à visée substitutive.

Il semble logique d'un point de vue pharmacologique de pouvoir ajouter de la morphine dans ce contexte, car il n'y aura pas d'effet plateau. Plusieurs questions peuvent être soulevées :

- L'ajout d'un traitement antalgique par une titration de morphine à action rapide jusqu'à atteindre l'analgésie semble possible, avant d'introduire un traitement par morphine à action prolongée en plus du TSO. Dans ce contexte, la même molécule serait utilisée dans deux objectifs bien distincts (analgésie et substitution), ce qui pourrait théoriquement prêter à confusion dans l'esprit du patient. Cette difficulté n'en est pas vraiment une, car cette distinction des deux objectifs se retrouve également dans le cadre d'un traitement par méthadone ou BHD, et une information adaptée permet de clarifier la prise en charge. La question de la reprise de la dose initiale de traitement une fois passée la période douloureuse devrait être clairement évoquée avant les modifications.
- En cas d'ajout d'un traitement par morphine à visée antalgique, une surveillance rapprochée devra être mise en place afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement (en particulier les effets respiratoires). Les signes de surdosage sont généralement d'apparition plutôt lente et laissent le temps d'intervenir si besoin.
- Dans le cadre des patients dépendants aux médicaments opioïdes (dans un contexte de douleur chronique traitée par morphine et non de dépendance initiale aux opiacés substituée par un TSO par MAAP), il est souvent pratiqué une rotation d'opioïdes afin de contourner le phénomène de tolérance (les phénomènes de tolérance croisée entre différents opioïdes étant plutôt rares). Cette alternative ne semble pas appropriée dans ce cas, car le TSO doit être gardé à l'identique au maximum.

- En cas d'hyperalgésie liée aux opiacés, l'adjonction d'une dose supplémentaire de morphine serait probablement inefficace sur la douleur et pourrait, comme nous l'avons vu précédemment, augmenter le ressenti douloureux.
- La question serait de savoir si ces phénomènes de tolérance et d'hyperalgésie liée aux opiacés seraient contournés par l'ajout d'une molécule opioïde différente, par exemple l'hydromorphone, l'oxycodone ou le fentanyl transdermique, qui sont déjà utilisés pour les rotations opioïdes pratiquées chez les patients traités par opioïdes au long cours.

En conclusion, la prise en charge de la douleur dans l'hypothèse d'un TSO par MAAP n'est pas actuellement évaluée et ne fait pas l'objet de consensus. Toutefois, les modalités de prise en charge de la douleur avec un traitement par méthadone donnent une base qui semble en partie applicable à un traitement par MAAP. La difficulté principale pourrait être de gérer les phénomènes de tolérance et d'hyperalgésie liée aux opiacés, qui pourraient empêcher l'ajout d'un traitement par morphine à action rapide ou à action lente et impliquerait une co-prescription de morphine et d'un autre antalgique opioïde. La prise en charge de la douleur devrait cependant poser moins de difficultés avec la MAAP qu'avec la BHD.

2. Limites pharmacologiques

Tout d'abord, il n'existe pas en France de molécule de morphine à action prolongée sur 24h. Le Skenan et le Moscontin ont ainsi des **durées d'action de 12h**, ce qui n'est pas forcément le plus adapté pour un TSO. Même si cette limite n'est pas absolue, des adaptations de galéniques pourraient être envisagées afin de pouvoir prendre une seule dose journalière sans risquer de syndrome de sevrage.

Par ailleurs, la morphine est connue pour donner lieu à des **phénomènes de tolérance**, c'est-à-dire à la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir l'effet initial. On retrouve ce phénomène dans la recherche des sensations psychoactives ainsi que dans l'antalgie. Dans les pays ayant autorisé le SdM comme TSO, les doses journalières délivrées aux patients peuvent

être très importantes : jusqu'à 1000 mg de morphine par jour (pour des doses moyennes plus faibles, aux alentours de 400-500 mg / jour). Nous disposons d'assez peu de recul sur ces prescriptions mais les articles ne mentionnent pas la nécessité d'augmenter les doses une fois le patient stabilisé.

Enfin, le dernier risque est celui de provoquer des **overdoses mortelles**. En effet, la morphine étant un agoniste des récepteurs mu, elle n'a pas d'effet plateau et peut provoquer le décès par insuffisance respiratoire en cas de surdosage. Son effet s'additionne également avec celui d'autres opiacés (héroïne et méthadone en particulier), ce qui multiplie les risques d'OD en cas d'utilisation concomitante. Cette limite est relative car il en va de même avec la méthadone, ce qui n'empêche pas sa prescription.

3. Limites « éthiques » et risques sanitaires

Une des principales limites « éthiques » à la prescription de SdM en tant que TSO pour les médecins est la crainte de « *prescrire de la drogue* » et de devenir en quelque sorte des « *dealers* ». Cette crainte se base sur plusieurs arguments.

Tout d'abord, le fait que la prise de SdM et en particulier de Skenan est connue pour avoir des **effets psycho-actifs** dont une euphorie rapportée par les usagers. Les critères permettant de considérer une molécule comme un TSO, selon le rapport Montastruc, éliminent celles qui possèdent une activité psychoactive, le but étant de différencier le « médicament » de la « drogue ». Certains remettent en cause le bien-fondé de ces critères, mettant en avant qu'il s'agit de critères pharmacologiques idéaux et qu'il peut être parfois nécessaire de diminuer les exigences concernant le traitement. Il est d'ailleurs important de noter que certains usagers décrivent un effet agréable, voire euphorisant avec la prise de méthadone, qui est pourtant considérée comme un TSO efficace et acceptable.

Ce qui ressort surtout, c'est que l'effet psychoactif majeur décrit par les usagers de Skenan résulte surtout de la prise par voie IV avec un effet flash et une euphorie intense. Les prises par voie orale, du fait de la forme à libération prolongée, n'ont pas d'effet flash et l'effet euphorique est de moindre puissance, même s'il existe. Malgré tout, les prises orales restent

marginales et les prescripteurs craignent de délivrer des SdM à des usagers en recherche de « défonce », et craignent également de favoriser le développement du marché noir de SdM qui semble effectivement prendre de l'ampleur. Le paradoxe de la situation actuelle des SdM par rapport aux autres TSO est que les prescripteurs et les patients savent qu'il existe un fort effet psychoactif et un fort potentiel de détournement, et il s'agit pourtant d'une des molécules les moins cadrées (prescription mensuelle avec délivrance pour 28 jours, avec peu ou pas de contrôles). L'absence de repères médico-juridiques clairs favorise les disparités de prescription des SdM selon les prescripteurs, les patients et les régions, et peut entraîner des prises de position parfois diamétralement opposées sur les indications et les modalités souhaitables ou non de dispensation des SdM au sein de la communauté médicale. L'autorisation des SdM dans un objectif thérapeutique préalablement établi, avec une réglementation précise et des évaluations scientifiques pourraient aboutir à un moindre détournement de ces molécules.

La question de l'effet psycho-actif amène donc tout naturellement à celle du **mésusage** des SdM et plus particulièrement de la **pratique de l'injection**, qui constitue l'argument central contre la prescription de SdM. En effet, selon les études épidémiologiques, la majorité des patients qui ont des prescriptions de SdM le mésusent par voie IV. Les risques liés aux pratiques d'injection sont sensiblement les mêmes qu'avec l'héroïne et sont principalement représentés par le risque d'infections virales (VIH, VHC, VHB) lié aux pratiques d'échange de seringues ou de matériel, et aux infections bactériennes ou fongiques des sites d'injection. La différence, en théorie, serait que les patients sous SdM, du fait de leur contact avec une équipe de soins, pourraient avoir accès plus facilement aux programmes d'échanges de seringues, à l'accompagnement aux pratiques d'injection de moindre risque (AERLI), aux dépistages et aux traitements d'éventuelles complications.

Une des difficultés principales réside dans le fait que le SdM n'est pas conçu pour être injecté et donc ne peut pas être considéré comme un TSO injectable. Même s'il n'y a pas actuellement d'études faisant état de complications inflammatoires ou nécrotiques après des injections de SdM, les comprimés contiennent tout de même des excipients insolubles qui pourraient être responsables de complications vasculaires ou cutanées. Il est impossible de parler de la problématique des SdM sans aborder cette question de l'intérêt d'un TSO injectable, de

l'accompagnement aux pratiques d'injection et aux programmes d'héroïne médicalisée, que nous aborderons plus tard.

Il existe également des limites liées au cadre de prescription actuelle. L'image du Skenan, par exemple, est actuellement largement associée à l'image d'une drogue en tant que telle, au détriment du statut de médicament. Cette image est largement répandue, autant parmi les patients que parmi les prescripteurs. Si le SdM obtient une AMM dans le cadre du traitement de la pharmacodépendance aux opiacés, il pourrait être intéressant d'envisager un autre nom commercial, afin que la molécule soit clairement identifiée dans son rôle de traitement et mise à distance de son image de drogue. Ainsi, le Substitol en Autriche et le Sèvre-Long en Suisse ont des noms différents et qui indiquent assez clairement leur utilité.

Un dernier argument contre l'utilisation de SdM comme TSO découle de l'absence de législation, avec un risque décrit de « forcing » de la part des patients qui vont cibler certains médecins généralistes « connus » pour accepter de prescrire des SdM, en utilisant parfois des méthodes d'intimidation plus ou moins agressives. Ce risque serait probablement diminué si la prescription de SdM était autorisée dans certains cas avec des indications claires à la fois pour les prescripteurs et pour les usagers (de la même façon que pour la BHD et la méthadone).

Au final, les SdM comportent certaines caractéristiques qui les rendent intéressants aussi bien en tant que TSO que dans la RDRD : leur activité sur les récepteurs mu, leur efficacité sur les signes de sevrage et le craving, la disponibilité de formes retard permettant une stabilité avec une ou deux prises par jour et leur compatibilité avec une vie sociale « classique » pourraient permettre, au-delà de l'arrêt de l'héroïne, une « sortie » du processus addictif. En effet, un traitement par SdM semble pouvoir permettre à un usager de reprendre le contrôle et d'avoir les possibilités de réinvestir les domaines de la vie auparavant mis de côté au profit de la consommation du produit, qu'ils soient sociaux, professionnels, familiaux ou de loisirs, ce qui est in fine l'objectif d'un TSO.

Malgré tout le profil des SdM est moins favorable que celui de la méthadone ou de la BHD ; il apparait moins sécuritaire, un plus grand risque de mésusage et des effets psycho-actifs plus marqués. La méthadone et la BHD devraient donc rester les traitements de première intention dans la substitution des opiacés, sans pour autant exclure les SdM des possibilités thérapeutiques dans des indications définies.

C. Place éventuelle de la MAAP en France et modalités de prescription

Nous pouvons donc isoler deux indications éventuelles pour la prescription de MAAP dans le cadre de la pharmacodépendance aux opiacés, selon les objectifs du patient.

Dans le cas d'un **objectif d'abstinence** posé par le patient, le traitement par MAAP pourrait être un traitement de seconde intention, en cas d'échec des traitements par BHD et méthadone. L'échec pourrait être défini soit par la non obtention de l'abstinence en héroïne après un traitement bien conduit, à dose suffisante et pendant une durée suffisante, soit par la survenue de contre-indications à la méthadone ou à la BHD comme nous les avons définies, soit par la survenue d'effets secondaires indésirables handicapants ne répondant pas aux règles hygiéno-diététiques ou aux traitements symptomatiques.

Dans cette indication, les modalités et le cadre de prescription devraient être redéfinis. Il semblerait assez logique de se baser sur le cadre de prescription existant pour la méthadone, ces deux traitements ayant des mécanismes d'action similaires. En ce cas, la primo-prescription de MAAP constituerait une prise en charge « de haut seuil », c'est-à-dire avec des règles de prescription et de délivrance strictes. Le primo-prescripteur devrait ainsi être un médecin exerçant en centre spécialisé (CSAPA) ou au sein d'un établissement de santé, sur des ordonnances sécurisées pour une durée maximale de 14 jours, avec des modalités de délivrance adaptable selon les situations : quotidienne, hebdomadaire ou bimensuelle. L'introduction du traitement devrait se faire sous un suivi clinique rapproché, avec

augmentation progressive des doses jusqu'à obtention d'une stabilité clinique sans signes de surdosage, avec des contrôles par dosages urinaires.

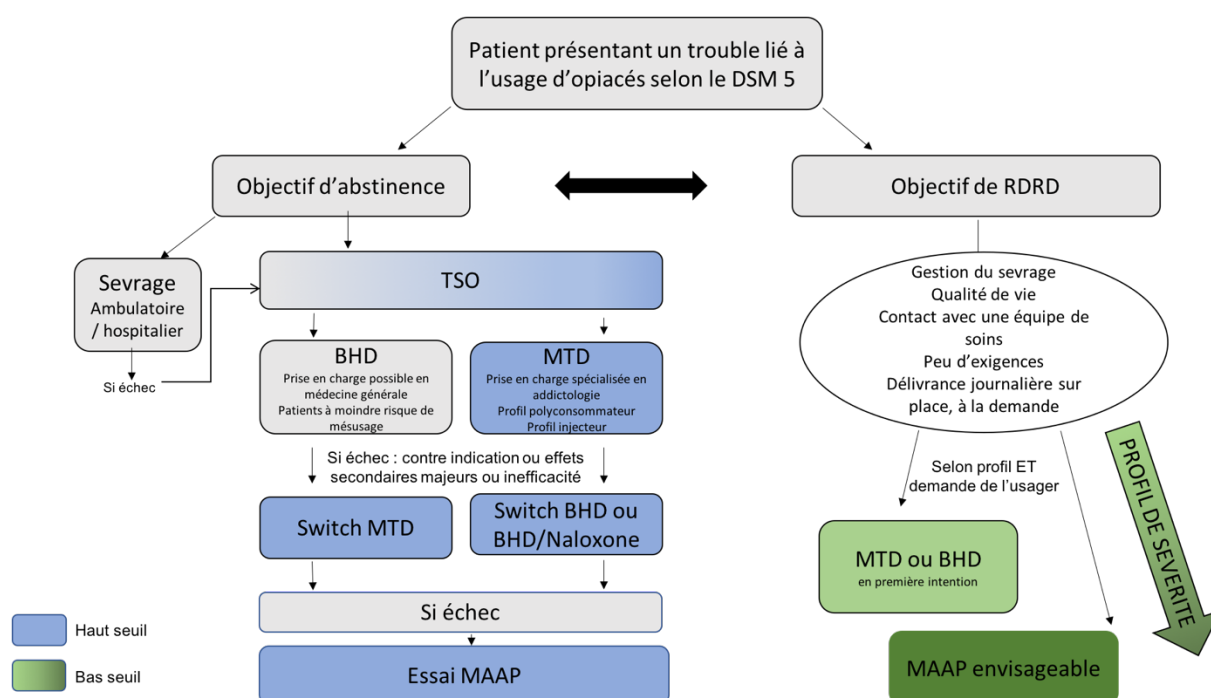
Une fois le patient stabilisé, il pourrait y avoir une possibilité de dérogation vers la médecine de ville, comme pour la méthadone, signant la fin de la prise en charge de « haut seuil » avec un cadre plus souple et moins contraignant.

Le second cas de figure se rencontrerait dans le cadre d'un **objectif de RDRD** sans volonté d'abstinence. Les objectifs recherchés seraient alors la gestion du sevrage, l'amélioration de la qualité de vie ainsi que l'établissement d'un contact avec une équipe de soins, ce qui correspond ici à une prise en charge de « bas seuil ». Ce type de prise en charge est idéalement réalisé au sein d'une structure spécialisée, avec une délivrance d'un traitement de substitution à la demande, journalière, avec une prise contrôlée sur place. Les posologies dans ce type de prises en charge sont faibles, afin d'éviter le risque d'overdoses en cas d'autres prises d'opiacés dans la journée. En France, actuellement, très peu de villes sont dotées officiellement de telles structures, ce qui en rend l'accessibilité limitée, mais ce type de prises en charge très orientées RDRD s'organisent malgré tout dans la plupart des grandes villes.

Les difficultés d'accès à des structures de RDRD peuvent amener un questionnement sur la place de la médecine générale dans cette approche. En effet, les médecins généralistes sont les praticiens de premier recours, et très souvent les premiers (voire les seuls) intervenants pour les usagers de drogues. Il est licite de se demander si le fait de limiter la prescription (ou du moins la primo-prescription) de la MAAP aux centres spécialisés et aux médecins addictologues ne rendraient pas l'accès aux soins de RDRD plus compliqué pour certains usagers. Malgré tout, il ne semble pas logique que la MAAP dans l'indication de TSO ou de RDRD ne soit pas soumise aux mêmes règles que la méthadone. En effet, les risques importants de mésusage et surtout d'overdoses nous semblent suffisants pour que les conditions de prescription soient les mêmes. Les structures spécialisées en addictologie rassemblent des conditions de sécurité supérieures au cabinet de médecine générale, avec des professionnels médicaux et para-médicaux formés, des lieux dédiés et des outils de RDRD plus facilement disponibles sur place (par exemple les sprays de Naloxone).

De plus, l'attribution d'un cadre de prescription bien défini pour la MAAP pourrait permettre aux médecins généralistes de pouvoir plus facilement réorienter certains patients « insistants » vers les lieux spécifiques.

Schéma récapitulatif



Le schéma ci-dessus résume les différentes situations envisageables, sachant qu'un patient peut évoluer d'un objectif à l'autre au cours de son trajet de soins. Les différentes réponses possibles sont fonction de la demande de la personne qui accède aux services de santé et de sa situation à un temps t, dans ses aspects médicaux, sociaux et environnementaux. Ainsi, toute personne qui cherche à entrer en contact avec une filière de soins n'est pas automatiquement un « patient ». La distinction « patient » - « usager » que nous avons

utilisée tout au long de ce travail prend son sens ici, illustrant qu'un usager de drogue peut vouloir rester un usager de drogue sans se considérer comme un « patient », mais doit pouvoir accéder aux filières de santé élémentaires s'il le souhaite, sans pour autant vouloir « guérir sa dépendance ». Ces nuances se retrouvent du côté des structures de santé : le « soin » peut alors s'enrichir de la notion « d'accompagnement », ce qui rejoint la distinction « to care » / « to cure » dont nous avons parlé dans la première partie sur la RDRD.

Conclusion

Depuis une dizaine d'années, l'augmentation d'usage et les nombreuses notifications de détournement des sulfates de morphine en France ont rendu indispensable l'analyse de ce phénomène. La difficulté principale résulte de la double perception des SdM, qui oscillent à tout moment entre l'image d'un traitement de substitution plus ou moins encadré et l'image d'une drogue au même titre que l'héroïne. Il est difficile de pouvoir évaluer précisément le nombre de patients qui utiliseraient les SdM dans le cadre d'un TSO médicalement encadré, mais les données des différents systèmes d'addictovigilance nous permettent d'estimer ce nombre aux alentours de 1 500 à 2 000 personnes. Les données disponibles sur les détournements des SdM isolent également un sous-groupe d'usagers non substitués par méthadone ou BHD qui semblent utiliser les SdM sans encadrement médical mais avec un objectif personnel plus ou moins clair de substitution. Ces usagers et ces patients sont certes minoritaires par rapport aux quelques 170 000 patients sous méthadone ou BHD, mais leur existence est réelle et justifie l'évaluation sérieuse de la MAAP en tant que TSO.

Les différents axes d'évaluation présentés dans ce travail nous ont permis d'isoler des caractéristiques pharmacologiques et cliniques favorables à l'utilisation de la MAAP dans la prise en charge de la dépendance majeure aux opiacés. Ainsi, l'action agoniste de la MAAP sur les récepteurs mu, associée à la disponibilité d'une forme à libération prolongée permettant une à deux prises orales quotidiennes peuvent justifier son utilisation comme TSO. Les études cliniques réalisées depuis quelques années concluent à son efficacité pour réduire les signes de craving et le sevrage, et ce de façon comparable, voire supérieure à la méthadone, tout en comportant moins d'effets secondaires. La prise quotidienne de MAAP semble apporter une amélioration de la qualité de vie chez les patients dépendants aux opiacés, tout en étant compatible avec une vie sociale « classique ». Toutefois, le profil de la MAAP reste moins favorable que celui des TSO autorisés actuellement, ce qui justifie sa place comme traitement de seconde intention. En effet, la MAAP, entre autres du fait de ses effets psycho-actifs plus marqués, garde un risque élevé de mésusage et comporte un risque d'overdose non négligeable.

Dans ces conditions, une AMM en tant que traitement de substitution de la dépendance majeure aux opiacés, en seconde intention, après échec ou contre-indications aux autres TSO (méthadone et BHD), selon des règles de prescription et de délivrance clairement définies, nous paraîtrait légitime. L'utilisation de la MAAP dans la RDRD et les prises en charge de « bas seuil », au même titre que la méthadone, pourrait également avoir son utilité.

La question de l'autorisation de la MAAP comme TSO nous paraît indissociable de la question de la pratique de l'injection. En effet, la très grande majorité des usagers ou des patients utilisant la MAAP la mésusent par voie intraveineuse. L'utilisation intraveineuse de la MAAP ne peut pas être justifiée, la galénique n'étant pas adaptée et pourvoyeuse de risques vasculaires et inflammatoires non négligeables. Mais que faire pour les patients injecteurs incapables de se défaire de cette pratique ? Il semble probable que le « flou » autour des prescriptions de MAAP ait permis aux patients injecteurs à la recherche d'une substitution de trouver une substitution injectable non officielle. Dans la lignée du développement des salles de consommation à moindre risque (SCAMR) et des programmes d'accompagnement et d'éducation aux risques liés à l'injection (AERLI), certains pays, comme les Pays Bas, la Suisse, l'Angleterre ou le Canada, ont choisi d'autoriser les programmes d'héroïne médicalisée, avec des résultats intéressants. De très nombreuses études évaluant l'efficacité des programmes d'héroïne médicalisée sont disponibles dans la littérature internationale, certains pays disposant d'un recul précieux, comme les Pays Bas qui disposent de programmes d'héroïne médicalisée depuis plus de quinze ans.

Ainsi l'autorisation de la MAAP comme TSO par voie orale devrait à notre sens être accompagnée de l'évaluation objective d'un traitement de substitution injectable, comme le conclut d'ailleurs la Commission des Stupéfiants et des Psychotropes du 19 juin 2014⁸⁰.

Bibliographie

-
- ¹ Jean Dugarin et Patrice Nominé, « Toxicomanie: historique et classifications », *Histoire, économie & société* 7, n° 4 (1988): 549-86.
- ² Igor Charras, « Genèse et évolution de la législation relative aux stupéfiants sous la Troisième République », *Déviance et société* 22, n° 4 (1998): 367-87.
- ³ Olivier Maguet, « L'interdit des drogues. Histoire d'un mythe », *Rhizome* N° 62, n° 4 (2016): 5-6.
- ⁴ « Loi n°70-1320 du 31 décembre 1970 relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie, et à la répression du trafic et de l'usage illicite des substances vénéneuses », 70-1320 § (1970).
- ⁵ Grange Aline, *L'Europe des drogues: l'apprentissage de la réduction des risques aux Pays Bas, en France et en Italie*, 2005.
- ⁶ Fabrice Olivet, « Usagers de drogues : chroniques de guerre », *VST - Vie sociale et traitements* n° 109, n° 1 (4 mars 2011): 48-51.
- ⁷ Morel Alain, Chappard Pierre, et Couteron Jean-Pierre, *L'aide-mémoire de la réduction des risques en addictologie*, s. d.
- ⁸ Ministère des affaires sociales et de la santé et de la ville, *Circulaire DGS/SP3/95 n°29 du 31 mars 1995 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants aux opiacés : Circulaire dite « Girard »*, 1995.
- ⁹ Julien Emmanuelli et Jean-Claude Desenclos, « Harm Reduction Interventions, Behaviours and Associated Health Outcomes in France, 1996-2003 », *Addiction* 100, n° 11 (novembre 2005): 1690-1700.
- ¹⁰ Alain Ehrenberg, « Comment vivre avec les drogues? Questions de recherche et enjeux politiques », *Communications* 62, n° 1 (1996): 5-26.
- ¹¹ Marie Jauffret-Roustide, « Self-support for drug users in the context of harm reduction policy: A lay expertise defined by drug users' life skills and citizenship », *Health Sociology Review* 18, n° 2 (1 août 2009): 159-72.
- ¹² Marie Jauffret-Roustide, « Un regard sociologique sur les drogues: décrire la complexité des usages et rendre compte des contextes sociaux », *La revue lacanienne* 5, n° 3 (2009): 109.
- ¹³ Jauffret-Roustide M, « Réduction des risques. Succès et limites du modèle à la française. », *Alcoolologie et Addictologie* 33, n° 2 (15 juin 2011): 101-10.
- ¹⁴ « Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique - Article 12 » (s. d.)
- ¹⁵ « Décret n° 2005-347 du 14 avril 2005 approuvant le référentiel national des actions de réduction des risques en direction des usagers de drogue et complétant le code de la santé publique | Legifrance »,

-
- ¹⁶ « 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 (dispositions réglementaires). | Legifrance »,
- ¹⁷ « Évolution du nombre de nouveaux cas de sida liés à l'usage de drogues - OFDT »,
- ¹⁸ Marie Jauffret-Roustide et al., « Estimation de la séroprévalence du VIH et du VHC et profils des usagers de drogues en France, étude InVS-ANRS Coquelicot, 2004 », s. d., 4.
- ¹⁹ « Évolution de la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C parmi les usagers de drogues par voie injectable - OFDT ».
- ²⁰²⁰ Agnès Cadet-Taïrou et al., « Drogues et usages de drogues. Etat des lieux et tendances récentes 2007-2009 en France - Neuvième édition du rapport national du dispositif TREND, Saint-Denis », *OFDT*, 2010, 280.
- ²¹ L. Wainstein et al., « Livedo-like Dermatitis and Necrotic Lesions after High-Dose Buprenorphine Injections: A National French Survey », *The British Journal of Dermatology* 172, n° 5 (2015): 1412-14.
- ²² « Évolution du nombre de décès par surdose - OFDT »
- ²³ « Rapport européen sur les drogues. Tendances et évolutions. 2017 », *OEDT*, s. d., 96.
- ²⁴ Lawrence Scholl, « Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2013–2017 », *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 67 (2018).
- ²⁵ A. CADET-TAÏROU, « Précarité des usagers des CAARUD : ce que disent les chiffres », *Swaps* n°78 (trimestre 2015): 8-12.
- ²⁶ Ivana Obradovic, « Vingt ans de réponse pénale à l'usage de stypéfiants », s. d., 6.
- ²⁷ D. A. Regier, « Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study », *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 264, n° 19 (21 novembre 1990).
- ²⁸ Eric C. Strain, « Assessment and Treatment of Comorbid Psychiatric Disorders in Opioid-Dependent Patients », *The Clinical Journal of Pain* 18, n° Supplement (juillet 2002): S14-27.
- ²⁹ E Sherwood Brown et al., « Drug abuse and bipolar disorder: comorbidity or misdiagnosis? », *Journal of Affective Disorders* 65, n° 2 (1 juillet 2001): 105-15.
- ³⁰ Regier, « Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study ».
- ³¹ « ASOS - addictovigilance ».
- ³² « OPPIDUM - addictovigilance ».
- ³³ « OSIAP - addictovigilance ».
- ³⁴ « OPEMA - Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire ».
- ³⁵ Agnès Cadet-Taïrou et Michel Gandilhon, « L'usage de sulfate de morphine par les usagers de drogues en France », s. d., 17.
- ³⁶ Cadet-Taïrou Agnès, Lermenier-Jeannet Aurélie, et Gautier Sylvain, « Profils et pratiques des usagers de drogues rencontrés dans les CAARUD en 2015 - OFDT ».
- ³⁷ Hélène Peyriere et al., « Slow-Release Oral Morphine Sulfate Abuse: Results of the Postmarketing Surveillance Systems for Psychoactive Prescription Drug Abuse in France », *European Addiction Research* 19, n° 5 (2013).

-
- ³⁸ « OPPIDUM - addictovigilance ».
- ³⁹ « ASOS - addictovigilance ».
- ⁴⁰ « OPEMA - Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire ».
- ⁴¹ Cadet-Taïrou et Gandilhon, « L'usage de sulfate de morphine par les usagers de drogues en France ».
- ⁴² Hanns Ulrich Zeilhofer et Girolamo Calò, « Nociceptin/Orphanin FQ and Its Receptor-- Potential Targets for Pain Therapy? », *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 306, n° 2 (août 2003): 423-29.
- ⁴³ Ping-Yee Law, Yung H. Wong, et Horace H. Loh, « Molecular Mechanisms and Regulation of Opioid Receptor Signaling », *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 40, n° 1 (2000): 389-430.
- ⁴⁴ Henry Khachaturian et al., « Anatomy of the CNS opioid systems », *Trends in Neurosciences* 8 (1 janvier 1985): 111-19.
- ⁴⁵ D. P. Devine et R. A. Wise, « Self-Administration of Morphine, DAMGO, and DPDPE into the Ventral Tegmental Area of Rats », *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 14, n° 4 (avril 1994): 1978-84.
- ⁴⁶ Rafael Maldonado, « Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues », *Annales pharmaceutiques francaises* 68, n° 1 (janvier 2010): 3-11.
- ⁴⁷ Hasan Pathan et John Williams, « Basic opioid pharmacology: an update », *British Journal of Pain* 6, n° 1 (février 2012): 11-16.
- ⁴⁸ Jean-Louis Montastruc et al., « Critères pharmacologiques d'un médicament pour la substitution de la pharmacodépendance aux opiacés », *Therapies* 58, n° 2 (mars 2003): 123-25.
- ⁴⁹ Maurice Dematteis et al., « Recommendations for Buprenorphine and Methadone Therapy in Opioid Use Disorder: A European Consensus », *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 18, n° 18 (12 décembre 2017): 1987-99.
- ⁵⁰ Geoffrey Walton et al., « Sustained Release Oral Morphine as an Alternative to Methadone for the Treatment of Opioid-Use Disorder Post Torsades de Pointes Cardiac Arrest », *BMJ Case Reports* 2015 (21 septembre 2015).
- ⁵¹ Beate Beer et al., « [Impact of slow-release oral morphine on drug abusing habits in Austria] », *Neuropsychiatrie: Klinik, Diagnostik, Therapie Und Rehabilitation: Organ Der Gesellschaft Österreichischer Nervenärzte Und Psychiater* 24, n° 2 (2010): 108-17.
- ⁵² Dominik Kraigher et al., « [Slow-release morphine hydrochloride for maintenance therapy of opioid dependence] », *Wiener Klinische Wochenschrift* 114, n° 21-22 (30 novembre 2002): 904-10.
- ⁵³ Timothy B. Mitchell et al., « Slow-Release Oral Morphine versus Methadone: A Crossover Comparison of Patient Outcomes and Acceptability as Maintenance Pharmacotherapies for Opioid Dependence », *Addiction (Abingdon, England)* 99, n° 8 (août 2004): 940-45.
- ⁵⁴ Dominik Kraigher et al., « Use of Slow-Release Oral Morphine for the Treatment of Opioid Dependence », *European Addiction Research* 11, n° 3 (2005): 145-51.

-
- ⁵⁵ Georgi N. Vasilev, Daniela Z. Alexieva, et Rositsa Z. Pavlova, « Safety and Efficacy of Oral Slow Release Morphine for Maintenance Treatment in Heroin Addicts: A 6-Month Open Noncomparative Study », *European Addiction Research* 12, n° 2 (2006): 53-60.
- ⁵⁶ Andrej Kastelic, Goran Dubajic, et Ervin Strbad, « Slow-Release Oral Morphine for Maintenance Treatment of Opioid Addicts Intolerant to Methadone or with Inadequate Withdrawal Suppression », *Addiction (Abingdon, England)* 103, n° 11 (novembre 2008): 1837-46.
- ⁵⁷ Michelle R Lofwall et al., « Comparative Safety and Side Effect Profiles of Buprenorphine and Methadone in the Outpatient Treatment of Opioid Dependence »:, *Addictive Disorders & Their Treatment* 4, n° 2 (juin 2005): 49-64.
- ⁵⁸ S. Giacomuzzi et al., « Opioid Addicts at Admission vs. Slow-Release Oral Morphine, Methadone, and Sublingual Buprenorphine Maintenance Treatment Participants », *Substance Use & Misuse* 41, n° 2 (2006): 223-44.
- ⁵⁹ Harald Eder et al., « Comparative Study of the Effectiveness of Slow-Release Morphine and Methadone for Opioid Maintenance Therapy », *Addiction (Abingdon, England)* 100, n° 8 (août 2005): 1101-9.
- ⁶⁰ Bernadette Winklbaur et al., « Quality of Life in Patients Receiving Opioid Maintenance Therapy. A Comparative Study of Slow-Release Morphine versus Methadone Treatment », *European Addiction Research* 14, n° 2 (2008): 99-105.
- ⁶¹ Thilo Beck et al., « Maintenance Treatment for Opioid Dependence with Slow-Release Oral Morphine: A Randomized Cross-over, Non-Inferiority Study versus Methadone », *Addiction (Abingdon, England)* 109, n° 4 (avril 2014): 617-26.
- ⁶² Uwe Verthein et al., « Mental Symptoms and Drug Use in Maintenance Treatment with Slow-Release Oral Morphine Compared to Methadone: Results of a Randomized Crossover Study », *European Addiction Research* 21, n° 2 (2015): 97-104.
- ⁶³ Robert Hämmig et al., « Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence », *Journal of Substance Abuse Treatment* 47, n° 4 (1 octobre 2014): 275-81.
- ⁶⁴ Hämmig R, Köhler W, et Bonorden-Kleij K, « Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. - PubMed - NCBI ».
- ⁶⁵ Jeremie Jegu et al., « Slow-Release Oral Morphine for Opioid Maintenance Treatment: A Systematic Review », *British Journal of Clinical Pharmacology* 71, n° 6 (juin 2011): 832-43.
- ⁶⁶ Marica Ferri et al., « Slow-Release Oral Morphine as Maintenance Therapy for Opioid Dependence », *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 6 (5 juin 2013): CD009879.
- ⁶⁷ Giacomuzzi et al., « Opioid Addicts at Admission vs. Slow-Release Oral Morphine, Methadone, and Sublingual Buprenorphine Maintenance Treatment Participants ».
- ⁶⁸ Jan Klimas et al., « Slow Release Oral Morphine versus Methadone for the Treatment of Opioid Use Disorder », *BMJ Open* 9, n° 4 (2 avril 2019): e025799.
- ⁶⁹ Montastruc, Jean Louis, « Synthèse des données scientifiques sur l'utilisation des sulfates de morphine dans le traitement des personnes dépendantes aux opiacés », septembre 2001.

⁷⁰ Augé-Caumon Marie-Josée et al., « L'accès à la méthadone en France, bilan et recommandations », 2002.

⁷¹ Fédération Française d'Addictologie, « Conférence de consensus - Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution », juin 2004.

⁷² ANSM, « Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes, compte-rendu de la 83ème réunion » (AFSSAPS, 23 juin 2009).

⁷³ Lise Dassieu, « Les seuils de la substitution : regard sociologique sur l'accès aux traitements de substitution aux opiacés », *Psychotropes* Vol. 19, n° 3 (2013): 149-72.

⁷⁴ Elizabeth C.H. Eyler, « Chronic and Acute Pain and Pain Management for Patients in Methadone Maintenance Treatment: Pain Management for MMT Patients », *The American Journal on Addictions* 22, n° 1 (janvier 2013): 75-83.

⁷⁵ R. N. Jamison, J. Kauffman, et N. P. Katz, « Characteristics of Methadone Maintenance Patients with Chronic Pain », *Journal of Pain and Symptom Management* 19, n° 1 (janvier 2000): 53-62.

⁷⁶ Andrew Rosenblum et al., « Prevalence and Characteristics of Chronic Pain Among Chemically Dependent Patients in Methadone Maintenance and Residential Treatment Facilities », *JAMA* 289, n° 18 (14 mai 2003): 2370-78.

⁷⁷ C. Victorri-Vigneau et al., « Prise en charge de la douleur aiguë chez les patients sous traitements de substitution aux opiacés », *Douleur et Analgésie* 25, n° 2 (juin 2012): 83-86.

⁷⁸ Daniel P. Alford, Peggy Compton, et Jeffrey H. Samet, « Acute Pain Management for Patients Receiving Maintenance Methadone or Buprenorphine Therapy », *Annals of Internal Medicine* 144, n° 2 (17 janvier 2006): 127.

⁷⁹ Vincent Laprevote et al., « Gestion des traitements de substitution aux opiacés lorsqu'un antalgique est indiqué », *La Presse Médicale* 42, n° 7-8 (juillet 2013): 1085-90.

⁸⁰ ANSM, « Commission des Stupéfiants et Psychotropes ; Compte-rendu de la séance du 19 juin 2014 », 2014.

Vu, le Président du Jury,



Professeur Marie GRALL-BRONNEC

Vu, le Directeur de Thèse,



Docteur Jennyfer CHOLET

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : VERHOLLEMAN

PRENOM : Audrey

Titre de Thèse :

PLACE DE LA MORPHINE A ACTION PROLONGEE DANS LA REDUCTION DES RISQUES ET DES
DOMMAGES EN ADDICTOLOGIE

RESUME

Dans le champ de l'addictologie, et plus particulièrement dans celui de la prise en charge de la pharmacodépendance majeure aux opiacés, les sulfates de morphine occupent une place particulière en raison de leur position ambiguë, à mi-chemin entre drogue et traitement de substitution non officiel. Depuis les dix dernières années, les différents dispositifs de pharmacovigilance font état d'une augmentation progressive des consommations de sulfates de morphine, et en particulier le Skenan®, parmi les usagers de drogues. Ils sont indiqués en France dans le traitement des douleurs intenses et/ou rebelles aux autres antalgiques, mais sont parfois utilisés hors autorisation de mise sur le marché, sous leur forme de morphine à action prolongée, comme traitement de substitution aux opiacés. Ce travail se propose de faire un état des lieux de l'usage et du mésusage des sulfates de morphine en France, avant d'évaluer l'éventuelle pertinence de l'utilisation de la morphine à action prolongée dans le traitement et l'accompagnement de la dépendance majeure aux opiacés, en nous basant sur des arguments pharmacologiques, scientifiques et cliniques.

MOTS-CLES

ADDICTOLOGIE - TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACES – REDUCTION DES RISQUES ET DES DOMMAGES –
SULFATES DE MORPHINE – MORPHINE A ACTION PROLONGEE – USAGER DE DROGUE PAR VOIE INTRAVEINEUSE