

# 10

## Autres traitements de la dépendance

Ce chapitre présente d'autres traitements pour la dépendance aux opiacés illicites, que ceux classiquement prescrits (méthadone et buprénorphine). Ils ne sont pas disponibles en France (comme l'héroïne médicalisée) ou non encore évalués (comme le sulfate de morphine). Ce chapitre évoque également des traitements qui pourraient jouer un rôle majeur pour la prévention du VHC comme les traitements pour la dépendance aux stimulants ou les traitements pour l'hépatite C. Plus particulièrement, la partie consacrée à l'héroïne médicalisée se décline en trois volets : les propriétés pharmacologiques, le contexte historique de prescription et les résultats des études et essais thérapeutiques.

### Héroïne médicalisée

Il y a un nombre considérable de termes utilisés pour décrire les traitements prescrits à base d'héroïne. Ils proviennent souvent du principe actif, le diacétylmorphine ou diamorphine ou encore DAM. Le terme « héroïne médicalisée », en anglais « *heroin-assisted treatment* », met en évidence le caractère obligatoire d'une intervention psychosociale intensive alors que la co-prescription d'héroïne indique la délivrance d'héroïne avec la méthadone avec ou sans intervention psychosociale.

Excepté au Royaume-Uni où une co-prescription d'héroïne à bas dosage sans supervision est possible pour un nombre extrêmement limité de personnes, dans les autres contextes la prescription d'héroïne reste très médicalisée avec une prise supervisée et souvent une co-prescription de méthadone afin de réduire le risque de manque (cf. partie sur le cadre de prise en charge).

### Pharmacologie clinique

L'héroïne (ou diacétylmorphine ou DAM) est un dérivé semi-synthétique de la morphine, principal alcaloïde issu du pavot à opium. Elle agit comme agoniste pur au niveau des récepteurs opioïdes  $\mu$  (*mu*). La diacétylmorphine est rapidement hydrolysée en 6-monoacétylmorphine (6-MAM) puis en morphine.

La DAM et la 6-MAM sont hautement lipophiles avec une action rapide mais une durée d'effet très courte car elles sont rapidement hydrolysées par les estérases dans le plasma, le foie et les tissus (y compris le cerveau). La diacétylmorphine administrée par voie intraveineuse possède une demi-vie comprise entre 1,3 et 7,7 minutes (Lintzeris, 2009), avec des concentrations sanguines qui descendent à des valeurs indétectables en 10-40 minutes. La concentration maximale de 6-MAM survient dans les 0,7 à 2,7 minutes et elle est détectable dans le plasma pendant 1 à 3 heures. La DAM et la 6-MAM sont responsables des effets aigus après administration intraveineuse (flash et sensation de plaisir intense), suivis d'une euphorie prolongée accompagnée d'une sédation.

L'héroïne intra-nasale ou inhalée possède des caractéristiques semblables (passage rapide et pics élevés), alors que l'administration intramusculaire, orale ou rectale ne possède pas les mêmes propriétés pharmacologiques.

Les effets associés à la prise d'héroïne peuvent être très variés : des effets de bien-être (comme l'analgésie ou la sédation) mais aussi des effets indésirables (dépression respiratoire, nausée, constipation).

Comme pour la majorité des opioïdes (morphine, méthadone...), il existe un certain nombre d'interactions médicamenteuses avec d'autres substances (alcool, benzodiazépines et antidépresseurs tricycliques) ; pour cette raison, comme pour la méthadone, il est très important de bien informer le patient et surveiller la prise d'autres produits pendant le traitement.

Dans tous les pays où l'héroïne médicalisée est disponible et dans le contexte des essais cliniques randomisés, l'héroïne reste une option thérapeutique destinée à des personnes dépendantes aux opiacés et « réfractaires » aux TSO classiques, donc à des personnes qui souffrent d'une dépendance sévère et qui ont subi plusieurs échecs thérapeutiques pendant un traitement par méthadone ou buprénorphine haut dosage.

En général, il s'agit d'une population relativement minoritaire, touchée par un ensemble de conséquences néfastes liées à l'usage de drogues, tant au niveau sanitaire que social. De plus, il s'agit d'une population, qui bien qu'elle soit restreinte, est responsable de la majorité de l'activité criminelle liée aux drogues.

D'autre part, il est important de souligner que l'héroïne médicalisée enfreint les règles classiques qui font la base d'un traitement de substitution :

- remplacer un produit à action courte par un produit à action longue ;
- remplacer une substance injectable par une substance administrée par voie orale ;
- remplacer une substance illicite par une substance licite.

En fait, l'héroïne médicalisée remplace simplement une drogue illicite à action courte par une substance légale à action courte combinée à une substance légale orale à action longue (méthadone). L'association de méthadone permet de mieux contrôler les crises de manque qui sont fréquentes chez les injecteurs d'héroïne.

Le principe de l'indication de l'héroïne médicalisée est que chez les personnes présentant une dépendance sévère aux opiacés, il vaut mieux procéder étape par étape pour obtenir progressivement des changements. En effet, les usagers de drogues avec une dépendance sévère et de multiples histoires d'échecs thérapeutiques ont des difficultés à passer d'un produit à action courte à un produit à action longue, de même à remplacer une substance injectable par une substance orale.

### Contexte historique

Aux États-Unis, la prescription de morphine et d'autres médicaments pour traiter les personnes dépendantes aux opiacés existait au début du XX<sup>e</sup> siècle puis a été interdite en 1919 suite au vote de la Loi Harrison de 1914 par la Cour Suprême. Cette loi a eu comme effet principal de traiter l'utilisation de drogues comme un sujet relevant du système pénal et non comme une question sanitaire ou sociale. Ainsi, pendant des années, les professionnels de santé ne se sont pas intéressés à la prise en charge des usagers de drogues.

Au Royaume-Uni, l'influent comité Rolleston en 1926 a établi que « l'administration prolongée pendant un temps indéterminé pouvait être nécessaire pour les patients qui étaient capables de mener une vie normale tant qu'ils prenaient des petites quantités de produit à l'origine de leur dépendance ». Pour cette raison, la prescription d'héroïne n'a jamais été illégale au Royaume-Uni. À partir des années 1960, la prescription d'héroïne est devenue possible seulement par les addictologues. Elle était dispensée en pharmacie, sans supervision une fois par semaine à des dosages bas (30-200 mg/jour) (Metrebian et coll., 2002). De manière générale, l'héroïne était associée à une prescription de méthadone orale, et la moitié des patients l'utilisaient par injection dans la veine fémorale (Sell et Zador, 2004). Même si des études ont montré que les patients recevant une co-prescription d'héroïne et de méthadone tendent à rester en traitement plus longtemps (Battersby et coll., 1992 ; Metrebian et coll., 2006), le nombre de patients en bénéficiant a baissé pour des raisons de coût, d'efficacité et de sécurité (Metrebian et coll., 2002) en faveur de la méthadone injectable. Le nombre de personnes utilisant la méthadone et l'héroïne comme traitement injectable reste constant depuis des années (Strang et coll., 2007). Ce phénomène est probablement dû au fait que les addictologues se tournent plus facilement vers des traitements oraux car le cadre proposé pour les traitements injectables ne permettait pas d'en assurer l'efficacité et la sécurité.

Les recommandations anglaises récentes (2007)<sup>36</sup> suggèrent la mise en place d'un modèle d'accès à l'héroïne médicalisée telle qu'elle est dispensée en Suisse : complète supervision du traitement dans des structures spécialisées où

36. DOH-NTA. Drug misuse and dependence UK guidelines on clinical management. Update 2007 Working Group.

la visite du patient a lieu à une fréquence de 2 à 3 fois par jour pour pratiquer l'injection de sa dose d'héroïne. La supervision permet de garantir plusieurs fonctions : elle permet l'utilisation de dosages plus élevés et plus efficaces, prévient le détournement du médicament et assure la sécurité (en cas d'intoxication).

Les dosages classiques se situent entre 400-600 mg/jour et l'ajout de petites doses de méthadone est fréquent afin d'éviter le risque de manque. Les patients peuvent également augmenter eux-mêmes les doses (avec des règles strictes sur le taux d'augmentation) ; ils reçoivent leur dose dans une seringue et ont un maximum de 30 minutes pour l'injecter sous la supervision d'une infirmière. Même si le patient a tendance à augmenter les doses, il existe un seuil où l'utilisateur n'arrive plus à ressentir l'effet euphorique. La seule façon pour retrouver cet effet est de revenir à des dosages inférieurs (Sim-Selley et coll., 2000).

La conversion entre les dosages d'héroïne et de méthadone n'est pas linéaire (OFSP, 2001) : 3/1 pour des dosages bas (<200 mg héroïne) et 5/1 pour des dosages plus élevés (>500 mg héroïne).

L'un des problèmes majeurs rencontrés est l'injection d'héroïne dans la veine fémorale, normalement interdite pour des raisons de sécurité. Si le capital veineux du patient est détérioré au point de ne plus être utilisable pour l'injection quotidienne de produits, l'alternative est d'administrer le traitement par voie intramusculaire ou sous-cutanée (moins efficace) ou de passer à des traitements oraux.

La Suisse a été le premier pays à introduire une approche pragmatique dans la politique des drogues. Cette approche s'inscrit dans le cadre d'un élargissement d'une politique incluant la réduction des risques avec possibilité de traitements de maintenance à la méthadone. La politique de réduction des risques avait vu le jour au moment de l'arrivée du VIH et du constat de l'échec d'approches fondées uniquement sur l'abstinence. La prescription d'héroïne médicalisée était donc une réponse à la prise en charge des patients réfractaires à d'autres TSO. Il s'agit d'atteindre le maximum d'utilisateurs de drogues et de les engager dans une prise en charge de leur dépendance. La proportion des personnes qui ont accès à l'héroïne médicalisée est stable en Suisse depuis 20 ans (5 %). De plus, la formulation orale de l'héroïne est également disponible pour les patients qui peuvent avoir besoin de ce type de traitement.

Une stratégie d'accès à l'héroïne médicalisée a été également mise en place aux Pays-Bas et en Allemagne. Aux Pays-Bas, où il y a un grand nombre de « sniffeurs » d'héroïne, un traitement d'héroïne par inhalation est également disponible avec un cadre de délivrance semblable à celui de l'héroïne injectable.

Le Danemark a été le seul pays où tous les partis politiques ont donné leur accord pour ouvrir des programmes d'héroïne médicalisée (janvier 2010) sans avoir au préalable mis en place de nouvelles études. Ils ont en effet considéré

que les preuves d'efficacité étaient suffisamment élevées pour prendre la décision d'ouvrir ces programmes d'héroïne médicalisée. L'Allemagne doit normalement démarrer un programme dans le courant de l'année 2010.

### État de la recherche : résultats des essais randomisés et des études observationnelles

Plusieurs études longitudinales ou essais thérapeutiques ont été conduits ou sont actuellement en cours dans plusieurs pays : Royaume-Uni, Suisse, Pays-Bas, Allemagne, Espagne et Canada. Même si la dernière revue *Cochrane* en 2005 (Ferri et coll., 2005) ne pouvait pas encore confirmer que l'héroïne médicalisée était une option thérapeutique envisageable et coût/efficace du fait du nombre limité d'études disponibles, depuis 2005, plusieurs études confirment l'efficacité de l'héroïne médicalisée en particulier chez les personnes résistantes aux autres traitements pour la dépendance.

Le tableau 10.I montre les différentes études (essais randomisés, cohortes, études rétrospectives) qui ont permis d'étudier la réponse des patients à un traitement par héroïne médicalisée et la concordance des résultats. Il est important de souligner qu'à part l'étude de Haasen et coll. (2007), ayant recruté également des patients naïfs de substitution, les autres études incluaient uniquement des patients injecteurs d'héroïne, ayant déjà subi au moins deux échecs thérapeutiques pendant les TSO classiques. Les comparaisons peuvent inclure l'héroïne injectable prescrite sans supervision (associée à la méthadone) telle qu'elle est prescrite au Royaume-Uni ou l'héroïne médicalisée dans un cadre strict (modèle Suisse). L'essai anglais RIOTT (Lintzeris et coll., 2006) vient d'être publié (Strang et coll., 2010) et confirme la supériorité de l'héroïne médicalisée *versus* la méthadone injectable et la méthadone orale, en particulier en termes de rétention mais aussi d'autres critères d'efficacité (tableau 10.I).

Ces études dans leur ensemble montrent l'efficacité de l'héroïne médicalisée pour les patients ayant déjà subi des échecs thérapeutiques. Chez ces patients ayant un profil de dépendance sévère, les études mettent en évidence la supériorité de l'héroïne médicalisée par rapport à la méthadone sur des critères de jugement tels que la rétention en traitement, la diminution de l'utilisation de drogues illicites, des pratiques à risque et de la séroconversion VIH-VHB-VHC, ainsi qu'une amélioration de la santé et de l'insertion sociale (tableau 10.I). Il faut noter que l'étude de Haasen trouve qu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre les types de traitement psychosocial associé à la prescription d'héroïne.

Plusieurs analyses économiques mettent en évidence que les coûts de l'héroïne médicalisée sont plus que compensés par les bénéfices. Une analyse coût/utilité qui comparait l'héroïne médicalisée à la méthadone, a montré que la prescription d'héroïne était associée à 0,058 QALY par personne-année avec une épargne annuelle de 12 793 euros par personne-année (Dijkgraaf et

coll., 2005). Les coûts les plus élevés (16 222 euros) sont compensés par les coûts du système pénal (- 4 129 euros) et des remboursements des victimes (- 25 374 euros). D'autres études ont confirmé que pour les patients avec dépendance sévère et en échec avec d'autres TSO, le fait de rester en traitement par méthadone est plus onéreux qu'un programme d'héroïne médicalisée à cause de l'incapacité de la méthadone à réduire l'activité criminelle et les coûts associés au système pénal (Lobmann et Verthein, 2009).

D'autre part, les patients sous héroïne médicalisée qui ont dû arrêter la prescription ont présenté des taux importants de rechute : dans l'essai hollandais (van den Brink et coll., 2003), parmi les patients répondants qui ont dû passer (*switch*) sous méthadone, 82 % ont subi une détérioration à plusieurs niveaux (mental, physique et social). C'est pourquoi, ces patients ont eu la possibilité de repasser sous héroïne médicalisée pour raisons compassionnelles.

L'étude longitudinale de Blanken et coll. (2010) met également en évidence la détérioration de la qualité de vie des patients (mesurée avec un index combinant plusieurs dimensions de la santé, l'usage de drogues illicites et l'insertion sociale) chez les patients ayant arrêté l'héroïne médicalisée.

Globalement, dans la majorité des études en Suisse, Hollande, Espagne et Allemagne, l'efficacité a été démontrée sur des périodes de suivi comprises entre 6 et 18 mois avec un taux de rétention global autour de 70 %. Sur des périodes plus longues (2-4 ans), la rétention est supérieure à 50 % (tableau 10.I).

Sur le long terme, l'étude de Güttinger et coll. (2003) qui suit une cohorte de 366 patients pendant 6 ans a montré un taux de rétention de 40 % à 6 ans avec des réductions marquées de l'usage de drogues illicites et de leur implication dans les activités criminelles. En revanche, une modeste évolution des conditions sociales a été observée. Le taux annuel de mortalité a été estimé à 1 % par rapport à 2,5-3,0 % chez les usagers d'opioïdes suisses en 1990.

En Allemagne, après 2 ans (Verthein et coll., 2008), la rétention était de 54,8 % avec une réduction significative de la consommation de produits illicites et une amélioration de la situation sociale s'étant poursuivie pendant la deuxième année d'héroïne médicalisée.

Une étude plus récente (Blanken et coll., 2010) a estimé le taux de rétention à 4 ans dans un programme d'héroïne médicalisée à 55,7 % ; le traitement à long terme par héroïne médicalisée a montré l'augmentation de la proportion de personnes sans problèmes de santé, ayant arrêté l'usage de drogues illicites et d'alcool, allant de 12 % la première année à 25 % après 4 ans.

En ce qui concerne la sécurité de l'héroïne médicalisée, les essais randomisés ont montré un nombre comparable de décès entre les groupes de patients traités par méthadone et ceux par héroïne. En revanche, l'étude d'Haasen et coll. (2007) montre un risque 4 fois plus élevé d'effets secondaires sévères dans le bras héroïne médicalisée par rapport au bras méthadone.

**Tableau 10.1 : Principales études ayant analysé la réponse des patients à un traitement par l'héroïne médicalisée**

Références	Type d'étude	Population recrutée	Réponse au traitement
Hartnoll et coll., 1980	Essai randomisé 12 mois de suivi Héroïne injectable (HI) N=44 Méthadone orale (MO) N=52	Injecteurs d'héroïne demandant héroïne injectable	Rétention : HI : 70 % ; MO : 25 % <sup>a</sup> Usage d'héroïne illicite : HI : 64 % ; MO : 59 % Injection : HI : 2 % ; MO : 22 % <sup>a</sup>  Pas de différence sur la consommation d'autres drogues, la criminalité, l'amélioration de la santé
Perneger et coll., 1998	Essai randomisé liste d'attente 6 mois de suivi HI+MO (N=27) MO, sevrage, réhabilitation (N=24)	Injecteur d'héroïne Histoire de deux échecs sous MO	Rétention : HI+MO : 93 % ; MO : 92 % Usage d'héroïne illicite : HI+MO : 22 % ; MO : 67 % <sup>a</sup>  Crimes et utilisation de benzodiazépines : moins chez les HI <sup>a</sup> Pas de différence sur les paramètres sociaux et sanitaires
van den Brink et coll., 2003	2 essais randomisés (A et B) 12 mois de suivi A) HI+MO (N=76) ; MO (N=98) B) H inhalable + MO (N=117) ; MO (N=139)	Patients déjà sous MO injecteurs ou fumeurs d'héroïne	Rétention : A) HI+MO : 72 % ; MO : 85 % Parmi les répondants : B) HI+MO : 68 % ; MO : 87 % A) H inhalable + MO : 57 % ; MO : 32 % B) H inhalable + MO : 48 % ; MO : 25 %
March et coll., 2006	Essai randomisé 9 mois de suivi HI+MO (N=31) ; MO (N=31)	Injecteur d'héroïne Histoire de deux échecs sous MO	Rétention : HI+MO : 74 % ; MO : 68 % Usage d'héroïne (mois précédent) HI+MO : 8,3 % ; MO : 16,9 % <sup>a</sup>  Pas de différence sur les paramètres sociaux et sanitaires
Haasen et coll., 2007	Essai randomisé 12 mois de suivi HI+MO (N=515) ; MO (N=500)	Injecteurs d'héroïne naïfs de TSO ou sous TSO	Rétention : HI+MO : 68 % ; MO : 56 % <sup>a</sup> Réduction usage de drogues : HI+MO : 69 % ; MO : 55 % <sup>a</sup> Parmi les répondants : HI+MO : 76 % ; MO : 68 %
Oviedo-Joekes et coll., 2009	Essai randomisé 12 mois de suivi HI (N=115) ; MO (N=111)	Injecteurs d'héroïne Histoire d'échec sous traitement	10 patients ont subi des overdoses dans le bras HI 6 cas de convulsion dans le bras HI HI : 87,8 % ; MO : 54,1 % <sup>a</sup> HI : 67 % ; MO : 47,7 % <sup>a</sup>

Références	Type d'étude	Population recrutée	Réponse au traitement
Strang et coll., 2010	Essai randomisé : 26 semaines de suivi HI (N=43) (supervisée); MI (N=42); MO (N=42)	Injecteurs d'héroïne Histoire d'échec sous traitement	Proportion de patients négatifs à l'analyse urinaire d'héroïne de rue HI : 72 % vs MO : 27 % <sup>a</sup> ; MI : 39 %
Metrebian et coll., 1998	Cohorte 12 mois de suivi HI (N=37) Méthadone injectable (N=21)	Patients sous méthadone qui injectent régulièrement	Amélioration significative en termes de consommation de drogues illicites, comportements à risque du VIH, qualité de vie mentale et physique, fonctionnement social et criminalité
Uchtenhagen et coll., 1999	Cohorte 18 mois de suivi HI (N=128)	Injecteurs d'héroïne	Rétention > 70 % Réduction importante de l'usage héroïne (26 %) et cocaïne Amélioration de l'état de santé - réhabilitation sociale
Verthein et coll., 2008	Cohorte 24 mois de suivi N=512	Injecteurs d'héroïne naïfs de TSO ou sous TSO (suivi Haasen trial) traités par HI	Rétention : HI : 54,8 % Amélioration de la santé mentale et physique <sup>a</sup> Diminution de l'utilisation de l'héroïne de rue et de la cocaïne <sup>a</sup> Amélioration des conditions sociales (logement stable, emploi) <sup>a</sup> Augmentation des contacts sociaux avec des personnes non usagers de drogues <sup>a</sup> Diminution du nombre de jours impliqués dans des activités illégales <sup>a</sup>
Blanken et coll., 2010	Cohorte 4 ans de suivi N=149	Patients recevant HI ou inhalable + MO	Rétention : 55,7 % Réponse (index multidimensionnel) : 90,4 % vs 21,2 % <sup>a</sup> chez les patients qui ont arrêté Diminution de la proportion de patients avec des problèmes de santé, qui utilisent des drogues illicites et présentant un abus d'alcool <sup>a</sup>
Oppenheimer et Stimson, 1982	Rétrospectif 10 ans de suivi HI (non supervisé, Royaume-Uni)	Injecteurs d'héroïne	Non dépendants aux opioïdes ou à d'autres drogues : 38 % 38 % sous TSO (50 % sous HI) 15 décédés; 9 % manquants

<sup>a</sup> Statistiquement significatif; HI : héroïne injectable; MI : méthadone injectable; MO : méthadone orale

## Sulfate de morphine

La prescription de sulfate de morphine existe en particulier en France où cette option thérapeutique est utilisée pour les patients en échec thérapeutique avec d'autres TSO, et qui dans d'autres pays pourraient bénéficier d'une prescription d'héroïne médicalisée.

Aujourd'hui, il n'y a pas de littérature scientifique internationale sur l'efficacité du sulfate de morphine comme traitement alternatif à la méthadone et à

la buprénorphine chez les patients en échec thérapeutique. Le seul exemple d'utilisation de la morphine comme TSO a été conduit à Naples (Italie) en association avec un programme d'échange de seringues et cela semble avoir fortement contribué à maintenir les taux de prévalence du VIH très bas dans la région par rapport à d'autres régions italiennes (Sagliocca et coll., 1997).

Le sulfate de morphine existe en France sous forme de comprimés enrobés à libération prolongée : le Moscontin® LP (de 10, 30, 60, 100 et 200 mg) et le Skénan® (gélules LP de 10, 30, 60, 100 et 200 mg). Les deux formulations sont des stupéfiants analgésiques opioïdes qui sont prescrits depuis la fin des années 1980 pour la douleur ou la dépendance aux opiacés, même s'ils n'ont jamais obtenu l'AMM pour cette dernière indication.

En 1996, la Direction générale de la santé a considéré que l'introduction de la méthadone et de la buprénorphine rendait moins justifiable la prescription de sulfate de morphine, et autorisait les médecins à prescrire du sulfate de morphine en cas d'échec de la buprénorphine et de la méthadone.

Pour la prescription de sulfate de morphine, il peut être nécessaire de demander la prise en charge au titre d'une affection de longue durée (ALD) auprès du médecin-conseil de la CPAM et d'écrire sur la prescription la mention : « en concertation avec le médecin-conseil ». Actuellement, les prescriptions considérées ALD concernent plus de la moitié des patients qui reçoivent une prescription de sulfate de morphine (57,2 %).

Le sulfate de morphine est souvent détourné par injection et cela interroge sur la nécessité de mettre en place des traitements injectables supervisés pour les populations les plus précaires et dépendantes aux opiacés. Cependant, peu de données sont disponibles sur le suivi des patients traités par sulfate de morphine, sur le degré de détournement de ce médicament, sur le marché noir ou sur l'usage par injection.

## Buprénorphine injectable et inhalable

En France, la buprénorphine a été commercialisée sous la forme de comprimés sublinguaux à prendre par voie orale. Cependant, plusieurs études ont montré que la buprénorphine est souvent détournée par injection ou sniffing (Roux et coll., 2008a et b). L'idée de la mise à disposition d'un traitement par buprénorphine sous forme injectable ou inhalable (comme les autres versions de la méthadone au Royaume-Uni ou de l'héroïne en Suisse) est née de plusieurs considérations.

Tout d'abord, il s'agit de fournir aux patients un médicament qui ne soit pas trop différent de celui qui est à l'origine de la dépendance. Comme nous l'avons déjà vu précédemment, le principe de base de l'utilisation de la buprénorphine injectable est le même que celui pour l'héroïne médicalisée :

chez les personnes avec une dépendance sévère aux opiacés et au geste même de l'injection, il vaut mieux procéder étape par étape. En effet, des patients qui ont une dépendance sévère et injectent leur produit de substitution ne sont probablement pas prêts à remplacer un produit injectable par un produit sublingual. De plus, l'effet « plafond » de la buprénorphine présente un risque plus faible d'overdose avec un moindre risque de dépression respiratoire et de sédation.

L'autre raison est la possibilité de diversifier la palette des options thérapeutiques avec l'introduction d'autres formulations en minimisant les risques liés à l'injection de la buprénorphine, pouvant être à l'origine de complications locales ou générales (pulmonaires, rénales...), et tout particulièrement avec la version générique à cause de la présence de talc, particules insolubles qui entrent dans la circulation sanguine provoquant à long terme des thromboses et embolies.

En considérant que la biodisponibilité du produit sublingual est de 14 %, la buprénorphine par injection ou inhalable pourrait être coût/efficace car moins de produit est nécessaire pour l'utilisation par sniffing ou injection. L'autre raison de s'intéresser à la buprénorphine injectable est qu'elle requiert une supervision moins intensive (moins coûteuse) que les autres agonistes purs injectables (méthadone, héroïne, morphine).

### **À qui est destinée la buprénorphine injectable ou inhalable ?**

La buprénorphine injectable pourrait être envisagée pour les patients qui injectent et/ou sniffent régulièrement la buprénorphine et discréditent le rôle de la buprénorphine sublinguale mais aussi pour les usagers d'héroïne qui ne répondent pas aux TSO disponibles (30-50 % sortent de traitement avant 12 mois, 10-15 % de ceux qui restent continuent à l'injecter). Elle pourrait être une alternative à des options non encore accessibles comme l'héroïne médicalisée ou la méthadone injectable. Actuellement, plusieurs études sont en cours afin d'évaluer les dosages appropriés et la réponse correspondante dans différents types de population.

La buprénorphine intra-nasale est une autre alternative thérapeutique actuellement en étude. La voie intra-nasale est bien connue dans le cas de traitements analgésiques (fentanyl et péthidine) et possède des avantages cliniques non négligeables : une haute biodisponibilité sans premier passage hépatique et une meilleure perméabilité de la membrane de la muqueuse nasale qui assure la rapidité de l'action du produit. La voie intra-nasale peut être particulièrement intéressante pour les usagers de drogues qui ont un accès veineux difficile.

Alors que les recherches sur la buprénorphine par voie intra-nasale sont encore en cours, d'autres études comparant la diamorphine nasale à la diamorphine intraveineuse montrent que l'acceptabilité de patients et la biodisponibilité sont comparables (Mitchell et coll., 2006). Le sniffing/snorting de

buprénorphine, fréquent en milieu carcéral et parmi les patients vus en médecine de ville (Roux et coll., 2008a), suggère également un certain degré d'acceptabilité de cette pratique « à moindre risque ».

La buprénorphine par voie intra-nasale présente de nombreux avantages : le premier est celui d'éloigner les patients des pratiques d'injection (plus à risque de transmission du VIH, VHB et VHC). Ensuite, la voie d'administration est simple et ne requiert aucune supervision (par rapport à l'héroïne médicalisée). De plus, elle est plus facilement acceptée au niveau éthique et politique. Enfin, en cas de supervision, cette dernière est beaucoup plus rapide que pour la buprénorphine sublinguale (3-8 minutes), et ce traitement pourrait donc être envisageable pour le milieu carcéral.

Concernant ces deux formes de buprénorphine intra-nasale et injectable, il est important de mettre en place des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ainsi que des évaluations de l'acceptabilité des usagers de drogues (en particulier des usagers de drogues injecteurs de buprénorphine). Il est également nécessaire de connaître l'efficacité et la sécurité de ces deux formulations chez différents types d'usagers de drogues (injecteurs de buprénorphine, patients en échec avec la méthadone, polyconsommateurs...).

## Traitements de substitution pour la dépendance aux stimulants

L'injection de stimulants (cocaïne et/ou amphétamine) est une pratique répandue chez les usagers de drogues. Aujourd'hui, il semblerait qu'un médicament amphétaminique, le méthylphénidate (Ritaline®), soit de plus en plus détourné de son usage premier et serait retrouvé dans certaines populations d'usagers de drogues marginalisés comme produit de consommation souvent par voie injectable (Enquête Trend 2007-2009, Cadet-Taïrou et coll., 2010).

En l'absence de pharmacothérapie universellement acceptée comme efficace contre la dépendance à la cocaïne et aux amphétamines, l'injection de ce type de psychostimulants reste aujourd'hui un des comportements les plus à risque pour la transmission du VIH et du VHC. La consommation par sniffing est également un facteur de risque pour la transmission du VHC.

La dépendance à la cocaïne implique des injections ou des prises intra-nasales fréquentes (plusieurs fois par jour). Ainsi, l'utilisation de matériel à usage unique à chaque prise peut devenir problématique dans la population d'injecteurs mais aussi dans la population de sniffeurs. De plus, l'injection de cocaïne ou d'autres psychostimulants peut avoir des conséquences graves au niveau du site d'injection. Cette dépendance facilite les comportements sexuels à risque pour le VIH, l'hépatite B et les maladies sexuellement transmissibles.

Parallèlement aux thérapies comportementales, il existe cependant quelques traitements pharmacologiques qui sembleraient efficaces dans le cadre expérimental, tels que la dexamphétamine, le modafinil et le bupropion (Castells et coll., 2007 ; Anderson et coll., 2009). Bien qu'ils aient montré une certaine efficacité pour la dépendance aux stimulants, ils requièrent encore des études expérimentales dans différentes populations à risque afin d'évaluer leur impact sur les comportements à risque de transmission du VIH et du VHC.

## Traitement pour le VIH ou le VHC comme outil de prévention

Il y a désormais un consensus sur le fait que des thérapies telles que les traitements antirétroviraux pour le VIH sont des outils de prévention du VIH. Ayant pour principal effet de diminuer la charge virale du VIH, ces thérapies permettent de réduire considérablement l'infectiosité des personnes VIH positives et par conséquent, le risque de transmission sexuelle (Castilla et coll., 2005) et parentérale (Wood et coll., 2009). Une modélisation mathématique a mis en évidence que le dépistage massif du VIH suivi immédiatement de la prise en charge des personnes séropositives par traitement antirétroviral permettrait d'éradiquer le VIH en 5 ans (Granich et coll., 2009).

Il est important de noter que les nouveaux traitements antirétroviraux ont de moins en moins d'effets secondaires. En comparaison au traitement anti-VHC, les antirétroviraux sont moins lourds à supporter pour les patients. La durée du traitement du VHC est considérablement plus courte que celle pour le VIH.

La littérature (Deuffic-Burban et coll., 2008) montre que l'accès au traitement plus précoce pourrait réduire la mortalité attribuable au VHC. Cependant, le nombre de nouveaux cas que cet accès au traitement anti-VHC pourrait prévenir n'est pas encore établi.

**En conclusion**, l'héroïne médicalisée permettrait d'élargir la palette d'options thérapeutiques et d'améliorer l'accès des injecteurs à un traitement plus efficace (et même coût/efficace) que la méthadone dans certaines situations particulières (échecs répétés de traitement à la méthadone, persistance d'injections fréquentes sous méthadone, besoin de « flash »). En tenant compte des spécificités de la population française d'usagers de drogues, un essai randomisé dont l'objectif serait de comparer l'héroïne médicalisée à la méthadone orale et à la buprénorphine pourrait être envisagé.

L'évaluation de l'efficacité d'autres traitements non encore disponibles en France tels que la buprénorphine et/ou la méthadone injectable ou inhalable, ainsi que des traitements de la dépendance aux psychostimulants reste à faire.

Au-delà de l'efficacité de ces traitements, il sera important d'évaluer également l'observance des patients à ces nouveaux traitements ainsi que la tolérance. De même, la définition d'un cadre de prise en charge par le sulfate de morphine qui n'a pas d'indication pour la dépendance aux opiacés pourrait être envisagée.

L'impact de nouveaux traitements sur la consommation d'alcool est un sujet de recherche puisqu'en dépendent la prise de risque pour la transmission du VHC et la prise en charge de l'hépatite C.

## BIBLIOGRAPHIE

ANDERSON AL, REID MS, LI SH, HOLMES T, SHEMANSKI L, et coll. Modafinil for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2009, **104** : 133-139

BATTERSBY M, FARRELL M, GOSSOP M, ROBSON P, STRANG J. 'Horse trading': prescribing injectable opiates to opiate addicts. A descriptive study. *Drug Alcohol Rev* 1992, **11** : 35-42

BLANKEN P, HENDRIKS VM, VAN REE JM, VAN DEN BRINK W. Outcome of long-term heroin-assisted treatment offered to chronic, treatment-resistant heroin addicts in the Netherlands. *Addiction* 2010, **105** : 300-308

BOURDEL MC, CHOLLEY D. Sulfate de morphine. Données Cnamts, Paris, 2008

CADET-TAÏROU A, GANDILHON M, LAHAÏE E, CHALUMEAU M, COQUELIN A, TOUFIK A. Drogues et usages de drogues en France. État des lieux et tendances récentes 2007-2009. Neuvième édition du rapport national du dispositif Trend. OFDT, 2010, 281p

CASTELLS X, CASAS M, VIDAL X, BOSCH R, RONCERO C, et coll. Efficacy of central nervous system stimulant treatment for cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Addiction* 2007, **102** : 1871-1887

CASTILLA J, DEL RJ, HERNANDO V, MARINCOVICH B, GARCIA S, et coll. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005, **40** : 96-101

DEUFFIC-BURBAN S, DELTENRE P, LOUVET A, CANVA V, DHARANCY S, et coll. Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France. *J Hepatol* 2008, **49** : 175-183

DIJKGRAAF MG, VAN DER ZANDEN BP, DE BORGIE CA, BLANKEN P, VAN REE JM, et coll. Cost utility analysis of co-prescribed heroin compared with methadone maintenance treatment in heroin addicts in two randomised trials. *BMJ* 2005, **330** : 1297

FERRI M, DAVOLI M, PERUCCI CA. Heroin maintenance for chronic heroin dependents. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, CD003410

GRANICH RM, GILKS CF, DYE C, DE COCK KM, WILLIAMS BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009, **373** : 48-57

GÜTTINGER F, GSCHWEND P, SCHULTE B, REHM J, UCHTENHAGEN A. Evaluating long-term effects of heroin-assisted treatment: the results of a 6-year follow-up. *Eur Addict Res* 2003, **9** : 73-79

HAASEN C, VERTHEIN U, DEGKWITZ P, BERGER J, KRAUSZ M, et coll. Heroin-assisted treatment for opioid dependence: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2007, **191** : 55-62

HARTNOLL RL, MITCHESON MC, BATTERSBY A, BROWN G, ELLIS M, et coll. Evaluation of heroin maintenance in controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1980, **37** : 877-884

LINTZERIS N. Prescription of heroin for the management of heroin dependence: current status. *CNS Drugs* 2009, **23** : 463-476

LINTZERIS N, STRANG J, METREBIAN N, BYFORD S, HALLAM C, et coll. Methodology for the Randomised Injecting Opioid Treatment Trial (RIOTT): evaluating injectable methadone and injectable heroin treatment versus optimised oral methadone treatment in the UK. *Harm Reduct J* 2006, **3** : 28

LOBMANN R, VERTHEIN U. Explaining the effectiveness of heroin-assisted treatment on crime reductions. *Law Hum Behav* 2009, **33** : 83-95

MARCH JC, OVIEDO-JOEKES E, PEREA-MILLA E, CARRASCO F. Controlled trial of prescribed heroin in the treatment of opioid addiction. *J Subst Abuse Treat* 2006, **31** : 203-211

METREBIAN N, SHANAHAN W, WELLS B, STIMSON GV. Feasibility of prescribing injectable heroin and methadone to opiate-dependent drug users: associated health gains and harm reductions. *Med J Aust* 1998, **168** : 596-600

METREBIAN N, CARNWATH T, STIMSON GV, STORZ T. Survey of doctors prescribing diamorphine (heroin) to opiate-dependent drug users in the United Kingdom. *Addiction* 2002, **97** : 1155-1161

METREBIAN N, CARNWATH Z, MOTT J, CARNWATH T, STIMSON GV, et coll. Patients receiving a prescription for diamorphine (heroin) in the United Kingdom. *Drug Alcohol Rev* 2006, **25** : 115-121

MITCHELL TB, LINTZERIS N, BOND A, STRANG J. Feasibility and acceptability of an intranasal diamorphine spray as an alternative to injectable diamorphine for maintenance treatment. *Eur Addict Res* 2006, **12** : 91-95

OFSP (OFFICE FEDERAL DE SANTE PUBLIQUE). Manuel de traitement avec prescription d'héroïne : directives, recommandations, information. BOFdis Publique, 2001

OPPENHEIMER E, STIMSON GV. Seven year follow-up of heroin addicts: life histories summarised. *Drug Alcohol Depend* 1982, **9** : 153-159

OVIEDO-JOEKES E, BRISSETTE S, MARSH DC, LAUZON P, GUH D, et coll. Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. *N Engl J Med* 2009, **361** : 777-786

PERNEGER TV, GINER F, DEL RM, MINO A. Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. *BMJ* 1998, **317** : 13-18

- ROUX P, VILLES V, BRY D, SPIRE B, FERONI I, et coll. Buprenorphine sniffing as a response to inadequate care in substituted patients: results from the Subazur survey in south-eastern France. *Addict Behav* 2008a, **33** : 1625-1629
- ROUX P, VILLES V, BLANCHE J, BRY D, SPIRE B, et coll. Buprenorphine in primary care: risk factors for treatment injection and implications for clinical management. *Drug Alcohol Depend* 2008b, **97** : 105-113
- SELL L, ZADOR D. Patients prescribed injectable heroin or methadone -their opinions and experiences of treatment. *Addiction* 2004, **99** : 442-449
- SAGLIOCCAA L, REZZAB G, VLAHOVC D, BALDASSARRED C, SICONOLFID M, et coll. A morphine prescription program in Italy (1980-1985): Retrospective evidence of protection against HIV/Aids. *Addiction Research & Theory* 1997, **5** : 137-144
- SIM-SELLEY LJ, SELLEY DE, VOGT LJ, CHILDERS SR, MARTIN TJ. Chronic heroin self-administration desensitizes mu opioid receptor-activated G-proteins in specific regions of rat brain. *J Neurosci* 2000, **20** : 4555-4562
- STRANG J, MANNING V, MAYET S, RIDGE G, BEST D, et coll. Does prescribing for opiate addiction change after national guidelines? Methadone and buprenorphine prescribing to opiate addicts by general practitioners and hospital doctors in England, 1995-2005. *Addiction* 2007, **102** : 761-770
- STRANG J, METREBIAN N, LINTZERIS N, POTTS L, CARNWATH T, et coll. Supervised injectable heroin or injectable methadone versus optimised oral methadone as treatment for chronic heroin addicts in England after persistent failure in orthodox treatment (RIOTT): a randomised trial. *The Lancet* 2010, **375** : 1885-1895
- UCHTENHAGEN A, GUTZWILLER F, DOBLER-MIKOLA A, STEFFEN T, RIHS-MIDDEL M. Prescription of Narcotics to Heroin Addicts: Main Results of the Swiss National Cohort Study. Karger-Verlag, Basel, 1999
- VAN DEN BRINK W, HENDRIKS VM, BLANKEN P, KOETER MW, VAN ZWIETEN BJ, et coll. Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *BMJ* 2003, **327** : 310
- VERTHEIN U, BONORDEN-KLEIJ K, DEGKWITZ P, DILG C, KOHLER WK, et coll. Long-term effects of heroin-assisted treatment in Germany. *Addiction* 2008, **103** : 960-966
- WOOD E, KERR T, MARSHALL BD, LI K, ZHANG R, et coll. Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: prospective cohort study. *BMJ* 2009, **338** : b1649