

La diacétylmorphine orale : une alternative pour les dépendants non injecteurs à l'héroïne

Miguel Marset

Fondation Phénix Genève

Les programmes de prescription d'héroïne (ci-après PPH) sont des programmes de traitement individualisés et diversifiés dans le cadre d'un abord global et interdisciplinaire de type médico-psycho-social. Ils s'appuient sur le principe de que : « ...la toxicodépendance, doit être considérée comme une situation de vie transitoire et réversible et que les stratégies thérapeutiques doivent être diversifiées en fonction des situations personnelles et contextuelles des usagers ».

L'un des **objectifs** des PPH est l'attraction et la rétention des toxicodépendants dans le réseau de soins, afin d'atteindre les objectifs thérapeutiques et de réduction des risques pour diminuer de façon durable la consommation d'héroïne illégale; prévenir les maladies transmissibles par voie intraveineuse et/ou sexuelle; améliorer la santé physique, psychique et l'intégration sociale des patients (aptitude à travailler, distanciation du milieu de la drogue et réduction de la délinquance); et améliorer la qualité de vie des individus atteints d'une dépendance grave aux opiacés.

Le PPH ne cherche pas à maintenir les patients dans une dépendance chronique et irréversible, bien au contraire, l'utilisateur n'est pas un sujet passif de sa toxicodépendance, il est stimulé dans un processus de changement. Il faut souligner que l'utilisateur dans ces programmes, se trouve toujours dans une démarche active de changement par rapport à sa consommation d'héroïne par voie intraveineuse. La grande majorité sont dans un stade d'action non pas vers l'abstinence sinon vers le changement d'attitudes et de comportements liés à la consommation de drogues. L'abstinence donc peut apparaître comme but dans un long processus thérapeutique.

L'originalité et spécificité de ces programmes se base sur trois aspects essentiels:

1. **La pharmacologie des agonistes opiacés prescrites.** Il s'agit d'une prescription diversifiée adaptée aux caractéristiques biologiques, psychologiques et sociales

des usagers. La diacéylmorphine (ci-après DAM) ou héroïne est utilisée comme agoniste principal de substitution avec la méthadone ou la morphine retard comme agonistes complémentaires en raison des similitudes pharmacodynamiques et différences pharmacocinétiques: demie-vie, métabolisation, sensations subjectives ressenties. L'héroïne permet d'obtenir l'effet subjectif souhaité et la méthadone ou la morphine retard procure l'effet opioïde soutenu qui fera que les symptômes d'abstinence n'apparaissent pas ou ils soient de moindre intensité.

2. **L'abord de la voie intraveineuse pour l'administration de traitements.** Elle situe les thérapeutes dans la réalité de la consommation des usagers et les approche à la psychologie du plaisir, inhérent à toute consommation d'héroïne. Le plaisir, dans un PH, loin d'être réprimé est intégré, abordé et en quelque sorte réparé dans la thérapie.

3. **L'intensité de la prise en charge avec un cadre thérapeutique très structuré.** Il est adapté aux troubles psychiatriques et au suivi dans le toujours difficile processus de rupture avec la marginalité et l'illégalité et d'intégration sociale.

L'efficacité de ces programmes a été largement démontrée par rapport à la population cible (Uchtenhagen et al., 1997; Perneger et al., 1998; Van den Brick et al., 2003; March et al., 2006; Haasen et al., 2007). Il est nécessaire signaler que les essais cliniques avec cette population toxico dépendant sont exceptionnels et peu faisables en milieu clinique dans un cadre expérimental. L'instabilité clinique, le profil de gravité élevée et la participation dans l'étude en situation de crise en ayant échoué à toute tentative thérapeutique antérieure, difficulté la protocolisation de l'intervention et la méthodologie de l'essai clinique. Ces sujets sont souvent exclus de la plupart des études cliniques contrôlées.

Des études partielles faites en Suisse ont complété l'évaluation de ces programmes notamment l'évaluation **coûts/bénéfices** (Frei et al, 1997) et l'évaluation de la **criminalité** de l'Institut de Criminologie de l'Université de Lausanne (Killias et al, 2002). Le premier conclut sur la rentabilité de ces programmes. Les résultats sont confirmés en 2001 par l'Office fédéral de la Santé publique suisse. Le deuxième a montré une diminution globale de la délinquance de 80% chez les patients suivis dans ces programmes et conclue à que le traitement soutenu par l'héroïne représente l'une des moyens de prévention de la délinquance et de la criminalité plus efficaces jamais essayés.

Dans cette optique s'est développé en Suisse la prescription de diacéylmorphine (DAM) par voie orale, pour les dépendants à l'héroïne, consommateurs par voie inhalatoire, ainsi que pour les injecteurs avec une grande dégradation de la voie intraveineuse ou musculaire et tous ceux qui dans le cadre de l'évolution des habitudes de consommation ont abandonné la voie parentérale.

Les comprimés de DAM ne provoquent pas d'euphorie mais une sensation de plénitude et chaleur, de tranquillité et apaisement ou flooding entre 20 ou 30 minutes après la prise du comprimé. Les patients rapportent un effet anxiolytique avec amélioration du rythme nyctéméral. Cet effet est dû à ce que la biodisponibilité de la morphine après ingestion de la DAM oral est majeure (62-72%) que celle du sulfate de morphine retard (20-40%). Ce phénomène provoque des concentrations plasmatiques de morphine stables et soutenues (Girardin et al., 2003). En outre, dans la cinétique de la DAM orale il existe un pic d'absorption rapide qui expliquerait la sensation subjective de légère montée et flooding que ces patients expérimentent. Il existe une forme de libération immédiate avec un pic plasmatique de 1 heure et une demie-vie de 6- 8 heures et une forme retard avec un pic plasmatique de entre 1 et 4 heure et une demie-vie de 8 à 12 heures. L'administration conjointe provoque un effet initial perçu comme de « meilleur qualité » sans perdre l'effet soutenu retard.

Notre expérience clinique demeure satisfaisante pour la population cible qui a été traité dans les programmes suisses. Actuellement environ 20% des usagers de ces programmes sont sous traitement de DAM orale.

Cette modalité de traitement se trouve en processus d'expérimentation comme indication au traitement de toxicodépendants en Suisse avec un essai clinique de cohorte prospective (phase III), sur 1 an dans le but l'obtenir l'autorisation et l'inscription de cette modalité de traitement dans les spécialités prises en charge par les caisses maladie. L'étude porte sur la tolérabilité, la sécurité et les effets et les effets secondaires indésirables des médicaments. Les résultats plus significatifs ont montré un taux de rétention sur 1 an de 95% autant pour le groupe traité avec la DAM oral comme pour celui traité de façon combinée avec la DAM i.v. (70% pour la DAM i.v.). Les taux d'effets indésirables graves sont très bas: DAM oral = 0.038 et traitement combiné = 0.028. Ces résultats sont comparables à ceux rencontrés dans les programmes de DAM intraveineuse= 0.043. D'après ces résultats, la DAM orale pourrait être une modalité efficace et sûre de traitement de substitution (Frei et al,

2006). Toutefois, des essais cliniques randomisés sont nécessaires pour comparer son efficacité relative à celle d'autres agonistes de substitution. Les patients suivis dans la cohorte de l'étude de tolérabilité de prescription avec la DAM orale (seule ou combinée) en Suisse disposent d'une autorisation spéciale (durée 1 à 2ans). L'intégration de nouveaux patients nécessite d'une autorisation spéciale des autorités pour traitement à titre compassionnel qui doit se renouveler tous les 6 mois. Une étude pilote en Espagne (Barcelone) vise la faisabilité de la prescription de la DAM orale et un essai clinique visant l'efficacité de la prescription de DAM orale reste encore à définir.

En **conclusion**, la prescription de DAM par voie orale est une alternative thérapeutique valable pour une population cible : détérioration veineuse importante ; décision vers l'abandon de l'injection et/ou vers l'abstinence; consommation pas inhalation et fumeurs. Il s'agit d'une expérience satisfaisante sur le plan clinique dont la tolérabilité et faisabilité cliniques ont été démontrées. L'implémentation de ces programmes représente une réponse diversifiée dans le cadre d'un processus évolutif vers le changement d'attitudes et comportements addictifs des sujets dépendants aux opiacés.

References

1. **Killias M, Aebi M, Ribeaud D, Rabasa J** *Rapport final sur les effets de la prescription de stupéfiants sur la délinquance des toxicomanes*. Institut de police scientifique et de criminologie. Université de Lausanne. Septembre 2002
2. **Frick Ulrich; Rehm Jurgen; Kovacic Susanne; Ammann Jeannine; Uchtenhagen Ambros.A** *Prospective cohort study on orally administered heroin substitution for severely addicted opioid users*. *Addiction*. 101(11):1631-1639, November 2006.
3. **Girardin F, Rentsch KM, Schwab MA, Maggiorini M, Pauli-Magnus C, Kullak-Ubick GA, Meier PJ, Fattinger K:** *Pharmacokinetics of high doses of intramuscular and oral heroin in narcotic addicts*. *Clinical Pharmacology & therapeutics*. October 2003.
4. **Haasen C, Verthein U, Degkwitz, Berger J, Krausz M, Naber D** *Heroin-assisted treatment for opioid dependence: Randomised controlled trial*. *Br J Psychiatry*.2007; 191: Haasen
5. **March JC, Oviedo-Joekes E., Perea-Milla E., Carrasco F. & PEPSA Team: Estrada A., Rodriguez JM., González F., Ballesta R., Rodriguez S., Romero M y Marset M.** *Controlled trial of prescribed heroin in the treatment of opioid addiction*". *Journal of Substance Abuse Treatment* 31 (2006) 203 – 211.
6. **Marset M.** *Le PEPS: de l'heroïne à la diacétylmorphine* “. Rev. La Cène. Paris, Novembre, 1999.

7. **Mino A.** *Analyse scientifique de la littérature sur la remise contrôlée d'héroïne ou de morphine.* Expertise rédigée à la demande de l'Office Fédéral de la Santé Publique.
8. **Pernegger T., Giner F., Del Rio M., Mino A.** *Heroin maintenance under medical supervision: an experimental program for heroin users who fail in conventional drug abuse treatments.* BMJ, Jul 1998.
9. **Uchtenhagen A.** *Essais de prescription médicale de stupéfiants. Rapport de synthèse. Rapport final de mandataires de la recherche.* A. Uchtenhagen, F. Gutzwiller, A. Dobler-Mikola (eds). Zurich juin 1997.
10. **Van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, Huijsman IA, Van Ree JM :** *Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials.* BMJ volume 327. 9 august 2003.