



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Opiacés et médecine : Revue de littérature historique de l'utilisation de l'opium et ses dérivés, à la naissance de l'addictologie et à l'apparition des traitements de substitution aux opiacés

Présentée et soutenue publiquement le 27 mai 2014 à 16h
au Pôle formation de la faculté de médecine

Par Pierre DELEPORTE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur COTTENCIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur THOMAS

Monsieur le Docteur MESSAADI

Monsieur le Docteur ROLLAND

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur ROLLAND

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BEIC	British East India Company
BHD	Buprenorphine Haut Dosage
CIM 10	Classification Internationale des Maladies
CSST	Centres de Soins Spécialisés aux Toxicomanes
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
HAS	Haute Autorité de Santé
IV	Intra Veineux
JC	Jésus Christ
LSD	Diéthylamide de l'Acide Lysergique
MDMA	3,4-méthylène-dioxy-méthamphétamine
MG	Milligramme
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
PiHKAL	Phényléthylamine I Have Knowd And Loved
RC	Research Chimicals
TSO	Traitement de Substitution aux Opiacés
TiHKAL	Tryptamine I Have Knowd And Loved
US	United States
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
...	...

Table des matières

Résumé	6
Introduction	7
Matériels et méthodes	9
HISTOIRE ET USAGE AU COURS DES SIECLES.....	9
I. Usages historiques de l’opium et ses dérivés.....	9
A. L’opium	9
1. Utilisation à travers les âges.....	9
2. Production et enjeux économiques.....	15
B. La morphine.....	21
C. La codeine	23
D. L’élixir parégorique.....	25
E. L’héroïne	26
II. De la consommation historique à l’apparition du concept de toxicomanie.....	27
TOURNANT DU XXème SIECLE	31
I. Du Début du siècle aux années 1970.....	31
A. Usages et mode d’utilisation.....	31
B. Evolution du Cadre législatif.....	33
C. Loi du 31/12/70.....	36
II. A partir des années 1970	38
A. Usages et modes d’utilisation	38
B. Apparition des traitements de substitution	39
1. Concept de traitement de substitution.....	39
2. La substitution au cœur de la prise en charge du patient.....	40
3. Place de ces traitements.....	41
HISTOIRE DE L’APPARITION DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION.....	43
I. Essai de traitement de substitution années 1920 Angleterre	43
II. La buprénorphine	43
III. La méthadone	46
IV. Buprénorphine-naloxone	52
Discussion	55
Conclusion.....	64
Références bibliographiques.....	66
Annexes	70

RESUME

La consommation d'opiacés fait partie intégrante de notre pratique médicale actuelle. Dans un cadre thérapeutique adapté notamment pour la prise en charge de la douleur, ou dans un cadre hors thérapeutique à des fins récréatives. Aujourd'hui il existe différentes possibilités à proposer aux patients. Mais il n'en a pas toujours été de même. Ainsi ce travail de revue de littérature revient sur les différents types de consommations apparus au cours des siècles. Celles adaptées à des indications médicales, mais aussi les modes de consommations dits récréatifs qui permettront la naissance de l'addictologie et la mise en place récente des produits de substitution aux opiacés.

Depuis environ 5000 ans l'Homme a découvert et apprivoisé le « pavot somnifère » dont est issu l'opium. Au cours des siècles avec la mise en place d'échanges commerciaux et également par le biais des grands conflits propres à chaque époque, l'opium est devenu un produit de consommation dans un contexte médicinal mais aussi progressivement dans un cadre hors thérapeutique appelé récréatif. Ce type de consommation mettant en évidence les problèmes liés au produit en lui même avec l'apparition des concepts de mésusage puis de pharmacodépendance aboutissants à la naissance de l'addictologie qui utilisera le modèle archétypal des opiacés. La naissance de cette discipline, conjointement à la diffusion rapide et exponentielle des dérivés des opiacés et par delà des phénomènes de consommation à but récréatif qui se généralisent, permettra le développement au cours du 20ème siècle de modes de prise en charge mieux adaptés aux spécificités de la consommation de ces produits. Ainsi les services hospitaliers se spécialisent et on assiste aussi à l'apparition de centres ambulatoires de soins. Au cœur de notre prise en charge actuelle il y a différents produits de substitution découverts rapidement mais dont la mise en place fut délicate étant donné les barrières législatives et surtout sociétales. De ce fait, ces produits représentés principalement par la buprénorphine et la méthadone, n'arriveront qu'à la fin du 20ème siècle. Le développement de ces produits de synthèse opioïdes, dont l'homme a rapidement compris et utilisé les bénéfices, nous permet cependant de nous interroger sur l'avenir de la consommation d'opiacés. Celle ci pourrait s'orienter vers ces produits de synthèse, qui au delà de leurs effets pharmacologiques peuvent éventuellement permettre de contourner les lois mises en place et ainsi de participer pleinement à l'essor de ces produits et à leur utilisation.

Introduction

L'opium et ses dérivés : les opiacés, font partie intégrante de l'histoire de la médecine.

La découverte de ses effets a permis la mise en place de nombreux dispositifs thérapeutiques permettant la prise en charge de la douleur. On le verra l'Homme s'est très tôt intéressé à cette plante dont il a découvert rapidement les effets psychotropes. Cette découverte, s'inscrivant dans l'évolution socioculturelle et médicale propre à chaque société, est à l'origine de nombreux aspects de la pratique de la médecine contemporaine.

Les propriétés de cette plante vont amener l'Homme dans un premier temps à élaborer des techniques de cultures et une recherche pour sélectionner d'un point de vue botanique les meilleures souches végétales permettant d'obtenir une espèce végétale adaptée à ses besoins et à ses habitudes de vie. Grâce à ces techniques, la consommation de cette plante peut se répandre et du fait de sa diffusion, amener l'homme à poursuivre ses recherches et ses travaux pour encore améliorer les effets recherchés.

Outre la plante en elle même, l'Homme comprendra rapidement que la préparation du produit et par delà son mode de consommation influe directement sur les effets qu'il peut rechercher pour ce produit. Ainsi au cours des siècles on voit de plus en plus de tentatives pour faire évoluer les modes de consommation qui dans un contexte de découverte des fonctions physiologiques permettra de révolutionner la médecine notamment par le développement de voies d'administration parentérales. L'évolution des modes d'administration du produit permettant elle même une meilleure étude de ses effets et ainsi la mise en place de la notion d'analgésie voire d'anesthésie, principes au cœur de notre pratique médicale actuelle.

Ces recherches aboutiront aussi à la nécessité pour l'Homme de synthétiser de manière artificielle ces produits, créant ainsi les « opioïdes » qui ont les mêmes propriétés que les opiacés mais qui sont issus d'un processus de fabrication artificiel, alors que les opiacés sont issus d'une plante naturelle.

Cependant ce produit ayant des propriétés psychotropes, il participe pleinement au développement chez l'Homme d'un type de pathologies lié à l'usage du produit en lui même, dans un cadre thérapeutique ou non. Ces pathologies liées directement à ces substances pouvant être différenciées entre 2 catégories, les pathologies aiguës pouvant découler de la consommation excessive du produit dans un contexte de prise unique ou répétées proches, mais aussi les pathologies chroniques liées à la consommation répétée sur le temps qui permettront la mise en place de nombreux concepts médicaux et qui aboutiront à la naissance de l'addictologie.

Ce travail est un travail de revue de littérature concernant les opiacés et leurs dérivés dans un cadre historique, pour replacer l'utilisation de l'opium à travers les âges et son implication d'un point de vue socio culturel, géo politique mais surtout médical.

Dans un premier temps nous évoquerons l'histoire de la consommation d'opium au cours des siècles d'un point de vue médical et socio culturel. Ensuite nous mettrons en évidence les changements de comportement vis à vis de son utilisation avec les changements législatifs qui en découlent et leurs implications dans le domaine médical. Enfin nous décrirons les moyens mis en œuvre, notamment médicamenteux, afin de prévenir les pathologies graves liées à la consommation hors thérapeutique dite récréative.

MATERIELS ET METHODES

Ce travail est un travail de revue de littérature, basé sur des recherches issues des bases de données pubmed, EM premium, google scholar. Mais également de données de la littérature issues des ouvrages cités en référence.

HISTOIRE ET USAGE AU COURS DES SIECLES

I. Usages historiques de l'opium et ses dérivés

A. L'opium

1. Utilisation à travers les âges

L'opium est une préparation psychotrope issue du latex d'une variété de pavot appelée « pavot somnifère » (*papaver somniferum* L.) dont on retrouve des traces de culture à proximité des villages dès le néolithique. Comme le met en évidence Pierre Arnaud Chouvy(2) dans son article sur le pavot à opium et l'homme : « l'évolution botanique du pavot à opium a prêté à nombre d'hypothèses, mais, apparemment, toutes les variétés de *Papaver somniferum* sont connues pour ne se développer que dans des milieux d'habitat pionnier, soit directement créés et maintenus par l'homme, soit aux marges de ceux-ci, sur les décharges et déblais et en bordure des champs cultivés par exemple ». Comme le décrit Dougherty on retrouvera des tablettes gravées par les sumériens (3000 av JC Asie Mineure), tablettes dites de « Nippour » qui fut le centre culturel des sumériens, qui présentent les effets de l'opium. Cette tablette, fut écrite vers la fin du troisième millénaire avant J.C. (circa 2 100 avant J.C.). Un de leurs idéogrammes désignait le pavot, traduit par « hul », ce qui signifie joie ou réjouissance. Ils faisaient le commerce de ces graines ainsi que de l'opium à travers tout le bassin méditerranéen et ce jusqu'en Inde.

Le pavot à opium serait originaire d'Asie mineure si l'on retient la tablette de Nippour comme l'indice le plus valide, mais les controverses persistent. Il pourrait également être originaire de la Méditerranée occidentale, ainsi que M.A. Veselovskaya(3) et d'autres l'affirment en se fondant sur des indices paléobotaniques.

Le continent européen n'est pas en reste ainsi que le décrit P.A Chouvy : « c'est en Suisse, parmi les vestiges datant de l'âge de la pierre, dans les cités lacustres ou palafittes du lac de Neuchâtel, que l'on a retrouvé les indices paléobotaniques parmi les plus anciens à ce jour en Europe et dans le monde : des graines et des capsules de pavot à opium vieilles de plus de 4 000 ans. Et l'un des plus anciens indices archéologiques méditerranéens, celui du site de Cueva de los Murciélagos (actuelle Albuñol en Espagne), a révélé des capsules qui sont quant à elles estimées à environ 3100 avant J.C. (Estimation de 2 500 avant J.C. par le professeur Obermaier et selon l'étude de 1935 de Neuweiler et Netolitzky). Des capsules de pavot fossilisées ont également été trouvées dans le tuf des Aygalades près de Marseille (datant du quaternaire, sans plus de précisions), sur le site des Baux (environ 3 020 avant J.C.), et à Châteauneuf-les-Martigues (environ 5 500 avant J.C.) »

En ce qui concerne les sites néolithiques de la Méditerranée orientale ou du Proche-Orient, selon Krikorian(4), aucune trace paléobotanique de pavot n'a pu y être détectée. La plus ancienne indication trouvée dans cette région serait une représentation statuaire de la plante dans le palais de Knossos, en Crète (Gazi), représentation qui daterait de 1600 avant J.C et qui est connue comme la « déesse minéenne aux mains levées ». Il faut toutefois mentionner ici la découverte, toujours dans l'espace méditerranéen, dans la tombe égyptienne de l'architecte royal Cha, d'un produit composé de graisse végétale, de fer et de morphine qui pourrait être de l'opium, mais qui reste indéfinissable. Si l'exemplaire, daté du XV^e siècle avant J.C., se révélait être effectivement de l'opium, cela en serait alors le plus vieil échantillon connu à ce jour.

L'aire précise d'origine du pavot à opium, comme celle de sa première domestication et culture, ne peuvent donc être déterminées avec certitude.

Selon Brownstein(5), les égyptiens en auraient eu une utilisation médicinale. Ainsi le papyrus égyptien d'Ebers (annexe 1), un des plus anciens livres de recettes médicales (1500 av JC) retrouvé à Louxor en 1862, contient un remède pour stopper les cris des enfants, composé d'excréments de guêpes et de capsule de djaret (probable pavot). Pour Chouvy : les égyptiens faisaient sans aucun doute commerce de l'opium, en l'occurrence celui de l'opium thebaicum dont la réputation était déjà assurée au XIIIe siècle avant J.C. Ainsi la ville de Thèbes a donné son nom à la thébaïne (un alcaloïde parmi la quarantaine que contient le pavot).

On retrouve également l'utilisation du pavot à opium en Grèce antique. Homère, dans l'Odyssée, parle d'un étrange breuvage : le thériaque probablement à base d'opium qui sert de contre poison, mais aussi le Nepenthes, boisson procurant l'oubli des chagrins... Ce serait donc le lait du pavot à opium qu'Hélène utilisa pour soulager son angoisse. Ce breuvage était tellement répandu à cette époque que les Grecs de l'Antiquité représentaient sur des camées la déesse de la nuit, Nyx, distribuant des capsules de pavot. On a également retrouvé des figurines en terre cuite provenant de Knossos, surmontées d'une couronne faite de graines de pavot incisées, et une des cités de la Grèce Antique portait le doux nom de Opion (qui désigne le produit et sera latinisé en Opium), la cité du pavot à opium.

L'empire romain ne fut pas en reste : dans son discours de réception à l'académie Stanislas Colette Keller-Didier(6) nous décrit que :

« Selon la légende, Andromaque, le médecin de Néron, empereur romain (37/68 après JC) aurait concocté une boisson composée d'une cinquantaine de substances mais où domine l'opium afin de vaincre les maux les plus divers dénommée le thériaque, imaginé à partir du mithridate du nom du souverain grec qui imagina cette recette pour se prémunir d'un empoisonnement par Pompée dont Néron vola la bibliothèque. »

C'est à Rome que la première description scientifique de l'opium a été faite, par Dioscoride, au premier siècle de notre ère. A noter que dans la Rome impériale en 312, il existait plus de 800 boutiques vendant de l'opium, dont le prix, modique, était fixé par décret de l'empereur.

Ainsi à l'époque de l'empire romain on consomme le « diaconium » qui est une préparation à base de tête de pavot sous forme de décoction de têtes, d'infusion ou de confitures.

L'utilisation de ces opiacés se diffuse progressivement, notamment dans le monde Arabe, grâce aux migrations de populations et aux premiers grands voyages.

A la chute de l'empire romain, l'utilisation de l'opium déclina ensuite nettement pour ne réapparaître vraiment que bien plus tard avec le retour des croisades, soulignant ainsi le rôle des peuples Arabes dans sa rediffusion.

Vers le IX^{ème} siècle on en retrouve l'utilisation notamment grâce à des éponges soporifiques utilisées à but d'anesthésie.

Vers le Xe siècle la consommation dans les sociétés occidentales diminue probablement à cause de l'essor de la religion qui prône la douleur comme un « châtement de dieu, signe d'une élection particulière qui appelle sa récompense dans l'au delà ». Mais, comme on le retrouve dans le travail de Heydari, Hashempur et Zargaran(7), il existe quand même des expériences autour de l'opium portant notamment sur le rapport dose/effets menées par Avicenne en Perse qui mourra suite à une mauvaise consommation d'opium en 1037.

Au XIII^e siècle on en retrouve une utilisation dans le cadre des avortements pour assurer une « meilleure discrétion », ou encore à but hypnotique ainsi on citera Sainte Hildegarde qui décrit ses effets « manger la graine (de pavot à opium) apporte le sommeil ». (annexe 2)

Au XIV^{ème} siècle on rapporte que l'extraction d'une tumeur au cerveau aurait été accomplie grâce à l'utilisation d'une éponge soporifique.

Avec la fin du moyen âge les mentalités évoluent notamment dans le domaine médical.

La première révolution dans le domaine de l'utilisation des opiacés est effectuée par Paracelse (Philippe Théophraste Bombast 1493-1541). Il est considéré comme le père de la toxicologie et un des précurseurs de la médecine moderne. On lui doit cette phrase « toutes les choses sont poison, et rien n'est poison, seule la dose détermine ce qui n'est pas poison ». Il effectue une première extraction à partir d'opium pour mettre au point un remède sous forme solide appelé « pierre de l'immortalité », ou liquide qui prendra le nom de « sirop de laudanum » qui signifie louange. Ces deux remèdes seront connus et commercialisés en vente libre après la mort de Paracelse. (annexe 3)

On retrouve la trace de l'utilisation d'opium dans la littérature de l'époque notamment dans « Don quichotte » où ainsi que le soulignent Lòpez-Mùnoz, Alamo et Garcia(8) il est fait état de l'utilisation de différents remèdes notamment des préparations à base d'opium.

L'utilisation du sirop de laudanum se répand à travers les pays. Elle connaît un engouement certain qui amènera au XVIIe le médecin anglais Thomas Sydenham (1624-1689), connu pour avoir essayé de créer un traitement contre la variole ainsi que l'utilisation de quinine dans les crises paludéennes, à créer son propre sirop de laudanum ou laudanum de Sydenham. Ce sirop devient très connu et sera utilisé dans toute la société occidentale. A cette époque on utilise également « l'eau héroïque » mélange de café, de camphre et d'opium ramenée des guerres contre les turcs. (annexe 4)

Dans le même temps la possibilité qu'une substance puisse être injectée dans le sang et ainsi grâce à la circulation sanguine se répandre dans l'organisme commence à être sujette à étude. Les anglais Boyle's et Harvey débattent de la question vers le milieu du siècle. Boyle, expérimente des préparations à base d'alcool ou de vinaigre mélangées à de l'opium mais dans un intérêt plus chimique que médical. Il aborde l'opium réellement comme un poison et tente de nombreuses expériences sur des chiens qu'il arrive à plonger dans des états de narcose légère. Alors même que les techniques d'injection sont très sommaires à cette époque, la poche à contenant le liquide à perfuser composée souvent d'une vessie animale et « l'aiguille » une plume d'oiseau ou plus tard par un tuyau de caoutchouc maintenu sur

la veine par les plaques de cuivre. Ces expériences iront jusqu' à la tentative de titrer des doses plus efficaces pour étourdir un chien et surtout permettront l'observation du réveil progressif (ou non) suite à l'administration d'extractions d'opium. Mais les recherches de ce type s'arrêteront sans que soit identifiée une des principales causes de décès dus aux opiacés à savoir, l'échec ventilatoire.

Il faudra attendre le XIXème siècle et l'invention de l'aiguille creuse pour qu'une injection telle que nous la connaissons puisse être réalisable et ainsi permettre d'acheminer directement les traitements dans l'organisme. Cela permettra un essor fulgurant de la médecine par le développement tout d'abord de techniques d'antalgie et d'anesthésie plus efficaces avant de s'étendre à d'autres spécialités pharmaceutiques et participer à la médecine que nous pratiquons aujourd'hui. (9)(Dorrington et Poole)

Arrive le XVIIIe siècle, « siècle des lumières » mouvement culturel qui permettra le développement d'idées nouvelles notamment concernant les droits de l'individu face à l'état. Ce siècle est marqué par une nette évolution de la pensée médicale. L'opium et ses dérivés commencent donc à trouver une place de traitement antalgique malgré 2 courants de pensée opposés dans cette société : le courant mécanique qui est antidouleur et le courant animiste pro-douleur, le médecin se doit de plus en plus de soulager le malade.

Au XVIIIe siècle, on retrouve toujours la notion de consommation également à but hypnotique (les doses décrites vont de 1 à 8 graines d'opium par jour) mais également antidépresseur. Le médecin anglais Thomas Dover met au point la « Dover's powder » mélange d'opium, de potasse et d'ipecuana pour soigner les débuts de fièvre.

A cette époque le sirop de laudanum est en vente libre ainsi que des pilules d'opium brut qui sont moins chères que l'alcool qui à cette époque était déjà taxé. Cela permet sa diffusion rapide et on commence à décrire des notions d'usages inappropriés, répétés voire excessifs.

Au début du XIXe siècle ces mésusages sont décrits à de nombreuses reprises. L'une des descriptions les plus connues étant le récit de Thomas de Quincey(10) (1785-1859) « confessions d'un mangeur d'opium anglais » où il utilise ce remède tout d'abord afin de soulager des douleurs abdominales et un probable syndrome

des jambes sans repos(11) puis il décrit une augmentation de sa consommation pour devenir dépendance. Dans ce récit, Il fait également une description de la situation du commerce d'opium à Londres « Trois pharmaciens de Londres, dans des quartiers pourtant reculés, affirment que le nombre des amateurs d'opium est immense, et que la difficulté de distinguer les personnes qui en ont fait une sorte d'hygiène de celles qui veulent s'en procurer dans un but coupable est une source d'embarras quotidien ». Ses récits seront même traduits et utilisés par Baudelaire dans les « paradis artificiels » ainsi que par Alfred de Musset. Tandis que le poète anglais Samuel Taylor Coleridge soignait ses tuméfactions rhumatismales avec du Black Drop (mélange d'opium de vinaigre et d'épices), l'indication phare de l'époque était : les névralgies. (annexe 5)

De même, à l'époque des débuts de l'industrialisation, pour maintenir tranquilles les enfants restés à la maison pendant que les mères travaillent on leur administrait la mixture Mother Bailey's à base d'opium (connue aussi sous différents noms : Dr McMunns Elixir, Godfrey's Cordial, Street's Infant's Quietness, Atkinson's Syrup, Squire's Elixir, Battley's sédative solution.) (annexe 6)

En 1828 est éditée la pharmacopée universelle dans laquelle on retrouve les principales préparations magistrales à base d'opium (annexe 7). (12)

A la fin du XIXe siècle et au début du XXe siècle la consommation d'opium est très répandue en Asie du sud-est, où elle reste traditionnelle, et en occident par le biais de fumeries d'opium (en 1916 il y aurait eu plus de 1200 fumeries à opium à Paris) mais aussi par ses premiers produits dérivés. Ainsi au début du XIXe siècle sera synthétisée la morphine dont l'utilisation se répandra encore plus rapidement.

2. Production et enjeux économiques

Le pavot est introduit en Inde dès le IXème siècle par l'invasion des Arabes et des Perses islamisés. Sous le règne des Moghols (empire indien 1527 à 1707) l'opium est un monopole d'état.

On l'a vu précédemment P.A Chouvy nous décrit « qu'en Europe méridionale, l'utilisation de l'opium décline nettement après la chute de l'empire romain, pour ne

réapparaître vraiment que bien plus tard au retour des croisades, soulignant ainsi le rôle notoire des Arabes dans sa rediffusion. »

« L'importance de l'étymologie arabe dans le vocabulaire désignant l'opium, qu'on retrouve jusqu'en Chinois, met en évidence le rôle des peuples arabes dans la diffusion de la substance narcotique. La prépondérance du rôle arabe dans la diffusion du pavot à opium est très bien exprimée par les similitudes évidentes que présente le mot « opium » dans de nombreuses langues : opium en français comme en anglais, « opos » ou « opion » en grec, « afium » en turc, « afiun » en persan et en arabe, « ahipen » en sanskrit, « aphin » en hindi. Quant au chinois « Fu-yung » (ya-pien selon d'autres transcriptions) dérive également, selon les linguistes, de la racine arabe « afiun ».

L'opium est ainsi mentionné dans un texte perse du VI^e siècle sous les noms de « thêriakê », « malideh », et également « afiun », de racine arabe.

« Ce sont les Arabes qui ont probablement le plus contribué à la diffusion dans le reste du monde du pavot à opium et du savoir qui lui était lié. Ils ont ainsi très tôt compris le potentiel commercial représenté par l'opium. Ayant utilisé celui-ci comme analgésique à la suite du commerce développé par les Egyptiens, ils en organisèrent la production et les échanges tels qu'ils ont toujours existé depuis. Ils en répandirent l'utilisation d'autant plus facilement que leur empire s'étendait rapidement et que le commerce faisait partie intégrante de leurs traditions et était dorénavant porté par le prosélytisme associé à l'islam. »

D'après le travail de Mc Nicoll(13) « on retrouve l'opium partout où les peuples Arabes étaient présents, transporté par caravane ou par boutre, leurs navigateurs étant d'autant plus habiles et efficaces qu'ils tiraient parti des vents de mousson que les Phéniciens avaient exploités avant eux. »

En Europe par exemple, le commerce de l'opium ne prit une réelle importance qu'après les croisades et l'invasion maure de l'Espagne et de la Sicile. Les peuples arabes auraient également transmis l'opium aux Indiens, cette fois après avoir conquis l'Espagne, l'Egypte, l'Asie mineure, le Turkestan, la Perse, et certaines parties des Indes au VII^e siècle ; même si certains estiment qu'Alexandre le Grand (356-323 avant J.C.) l'y avait déjà introduit quelques dix siècles auparavant. En Inde, la première référence connue au pavot ne daterait toutefois que d'environ 1000

après J.C., alors qu'il faut attendre 1200 pour y trouver l'opium mentionné d'un point de vue explicitement médical comme l'on fait remarquer Husain et Sharma(14) en 1983.

L'introduction de l'opium (et du savoir qui l'entourait) en Chine au VIIIe siècle est imputé également aux peuples Arabes, même sil existe des références écrites à son usage dès le IIIe siècle, comme le chirurgien chinois Hua To, qui vécut pendant la période des Trois Royaumes (220-264), et qui aurait utilisé des préparations à base de cannabis et d'opium. (Booth M., 1998, Op. cit. : 104.)

Il est également fait notion de l'opium dans un livre médical chinois où l'on en recommandait la prescription contre la dysenterie en 973 avant J.C décrit par Lewin(15). Cette mention ne laisse guère de doute sur l'antériorité au commerce arabe de l'existence de l'opium en Chine.

« Si l'opium fut introduit en Chine comme partout ailleurs par le biais des réseaux commerciaux, entre autres arabes, il semble néanmoins qu'il ait très bien pu atteindre la Chine avec les marchands chinois qui faisaient déjà le commerce caravanier du jade et des pierres précieuses avec l'Inde et la Birmanie au IIIe siècle avant J.C., via la Route du Jade. Ou encore par l'Asie centrale (en Bactriane) où l'explorateur chinois Chang Chien (172-114 avant J.C.) avait rencontré, en 139 avant J.C., les descendants grecs de l'armée d'Alexandre le Grand.

Mais les marins chinois auraient également pu en rapporter de leurs lointaines navigations puisqu'ils naviguaient jusqu'en Afrique dès le Ier siècle avant J.C. Il se peut encore que des moines bouddhistes aient pu transmettre l'opium à la Chine lors de leurs lointaines expéditions puisque, grâce aux marchands perses et indiens, l'utilisation de l'opium était déjà connue au Tibet au cours du Ier siècle. Quoi qu'il en soit, il semble acquis que l'opium avait pénétré en Chine avant que les Arabes et l'islam ne le fassent.

Les Arabes, s'ils n'ont peut-être pas introduit l'opium en Chine, en faisaient toutefois le commerce avec celle-ci, au moins pour combler les insuffisances de la production chinoise. Mais avec le déclin de l'influence arabe et le développement sans précédent du commerce maritime européen, le commerce de l'opium fut repris par les Vénitiens, la cité lagunaire étant devenue le centre majeur du commerce européen. L'opium était particulièrement prisé en Europe à cette époque puisque tous les grands navigateurs étaient, entre autres, chargés de rapporter la fameuse

panacée de leurs voyages. Avec Vasco de Gama (1460-1524), les Portugais se saisirent du commerce de l'opium. Ils achetaient la denrée en Inde, où les empereurs moghols encourageaient très fortement la culture du pavot qui leur procurait de substantiels revenus. Les Portugais supplantèrent alors définitivement les Arabes en s'installant à Macao en 1557. Quant aux célèbres opiums indiens du Bengale et de Malwa, ils attirèrent vite la concurrence des Hollandais puis des Britanniques qui en répandirent l'usage et la culture, à Java pour les uns, et en Chine pour les autres. »

En Chine l'opium, après une utilisation traditionnelle surtout analgésique, devient également drogue récréative pour la noblesse et connaît un engouement important malgré une interdiction de trafic et de l'importation, ainsi que le décrivent Lu, Yuxia et Xi(16).

A l'époque l'empire Britannique, par le biais de la compagnie des indes orientales, subit un énorme déficit commercial avec la Chine (Dynastie des Qings). Pour combler ce déficit elle ambitionne d'exporter l'opium indien. Ainsi en 1773, on assiste à la création du monopole de la compagnie des indes orientales britanniques pour évincer portugais et hollandais du marché. L'opium passe donc en contrebande depuis le Bengale, acheminé par des trafiquants et des sociétés privées pour à peu près 900 tonnes par an. « Les règlements des passeurs étaient payés dans les établissements de la BEIC (compagnie des indes orientales britanniques) à Canton et, en 1825, la plus grande part des achats de thé était couverte par le trafic de drogue. »

En 1838, la contrebande atteignant 1 400 tonnes par an, les Chinois décident d'appliquer la peine de mort aux trafiquants arrêtés et envoient un nouveau gouverneur, Lin Zexu pour stopper la contrebande. En mars 1839, Lin Zexu arrive à Canton et établit la liste de toutes les fumeries d'opium, des tenanciers des fumeries et des vendeurs. Il confisque tous les stocks d'opium de la ville : il donne ordre aux propriétaires de ces stocks de venir remettre la drogue en échange de thé. Ils doivent aussi s'engager par écrit à renoncer à faire du commerce avec les britanniques.

Le surintendant du commerce britannique devra alors coopérer avec Lin. En avril 1839, Lin fait parvenir à la Reine du Royaume-Uni, Victoria, un message pour lui

dire que la consommation d'opium est interdite en Chine et lui demande d'en faire cesser le trafic.

« Le 3 juin 1839, la drogue saisie est détruite, soit 200 000 caisses (1 188 tonnes). Lin édite un règlement qui stipule que les bateaux étrangers qui entrent dans les eaux territoriales chinoises seront fouillés. L'opinion publique est favorable à cette interdiction. »

Au nom de la défense du commerce, lord Melbourne, le Premier ministre de la reine Victoria, convainc le Parlement britannique d'envoyer un corps expéditionnaire à Canton, déclenchant du même coup la première des « guerres de l'opium » qui dureront jusqu'en 1860 (mise à sac du palais d'été à Pékin par les anglais) et aboutiront à l'ouverture de plusieurs ports chinois supplémentaires, et au passage de Hongkong sous contrôle britannique. Durant cette période la Chine passe progressivement du statut de consommateur à celui de producteur. (85 % de la production mondiale en 1906).

Dans le même temps la production d'opium, ainsi que le décrit Arnaud Aubron dans son ouvrage *Drogues Store*, s'installe dans une autre zone géographique : le triangle d'or (Laos, Birmanie, Thaïlande)

« Au départ, dans les régions montagneuses des frontières, la production est historique et limitée, elle a été importée par des réfugiés chinois Hmong et pantays fin 19^{ème}. La seconde guerre mondiale coupa la chaîne d'approvisionnement par la mer. Ce qui intensifia la production locale d'autant plus que les français incitaient à l'époque les Hmong du Laos à produire de manière intensive le pavot à opium pour maintenir l'équilibre financier de la colonie.

Parallèlement les américains utilisent la production d'opium pour enrôler les tribus birmanes dans la lutte contre les japonais. Cependant, c'est à l'arrivée de Mao au pouvoir dans les années 1940 que la production explosa car les communistes mirent très vite un terme à la production chinoise, les rebelles birmans intensifièrent donc leur production pour financer leur guerre contre le communisme avec l'appui des services américains et français. Actuellement le triangle d'or semble s'être reconverti depuis la reddition du Khun Sa, le « roi de l'opium » (au moment de sa reddition l'exportation d'opium et d'héroïne représentait l'équivalent de l'ensemble des exportations légales de Birmanie), vers la production de méthamphétamine (plus de 600 millions de pilules produites par an dans les années 2000). »

« Revenons sur un pays voisin : le Vietnam. Dès leur installation en 1862 en Cochinchine (sud de l'actuel Vietnam) les français s'intéressèrent au commerce de cette drogue prisée par la communauté chinoise immigrée. L'état mis alors en place un système de fermage : des marchands indigènes obtinrent le droit exclusif de vente et d'achat d'opium. Après des années de débats, il fut décidé de créer une « régie de l'opium » et une bouillierie nationale d'opium fut mise en place à Saigon en 1882 puis étendue à tout l'empire en 1897 sous l'influence de Paul Doumer pas encore président de la république mais venu en Indochine pour redresser l'économie de la colonie.

Durant le même temps en métropole l'opium était considéré comme un poison à l'instar de 71 autres substances vénéneuses contrôlées depuis la loi de 1845. Dès 1906, alors que la bouillierie d'opium de Saigon était présentée au public de l'exposition universelle de Marseille, la police de Toulon se mit en chasse des fumeries clandestines fréquentées par les marins au retour des colonies. La détention d'opium fut interdite en France en 1908 et une loi fut votée en 1916 interdisant le commerce, la détention et la consommation exception faite des « régies d'Indochine et du Maroc ». »

Actuellement une source importante de production d'opium est le croissant d'or (Afghanistan, Pakistan, Iran). « En Afghanistan il existait une production historique de pavot à opium. En 1980, suite à l'invasion par les soviétiques, un narco trafic fut mis en place par les moudjahidines (soutenus par les Etats-Unis, l'Arabie Saoudite et la Chine). Cette production a explosé après le retrait soviétique, du fait du retour des expatriés rentrés du Pakistan tout proche sans ressources et des moudjahidines qui ont vu là une occasion de manne financière alors que les Etats-Unis ne les finançaient plus. Vers la fin des années 1990 les talibans « étudiants en religion » prirent peu à peu le contrôle des principales villes du pays et taxèrent la production d'opium qui s'effondra passant de 3300 tonnes à 5 tonnes en 2000. Malgré ces résultats et les promesses de certains représentants de l'ONU, les talibans n'obtinrent aucune reconnaissance officielle et la production de pavot à opium connut une hausse de 2000% l'année qui suivit leur chute. »

B. La morphine

En 1803, le français Jean François Derosne isole pour la première fois la morphine dans une préparation appelée sel de Derosne qui contient de la morphine et de la narcotine mais ce travail est peu répandu. De même quelques années plus tard en 1806 Seguin et Courtois reprennent ses travaux sur la morphine mais ne les publient pas. Il faudra attendre 1817 pour que l'allemand F.W. Serturmer(17) (SERTUENERER(18)) (1783-1841) publie son travail sur l'isolement de morphium (en référence à Morphée dieu des songes) et que la morphine soit créée. (annexe 8)

En 1818 un médecin français François Magendie(19) réalise des publications sur les « gouttes calmantes » et fait savoir qu'il a soulagé les souffrances d'une femme affectée d'un anévrisme thoracique. Il remplace l'opium par la morphine dans sa pratique clinique et encourage la prescription orale comme sédatif et antalgique. En 1819, une préparation buvable d'acétate de morphine figure pour la première fois sur un formulaire de prescription des hôpitaux de Paris comme on le retrouve dans le travail de Patrice Queneau(20). « C'est donc à Magendie que l'on doit l'entrée de la morphine dans la thérapeutique par ses préparations de sels de morphine à base d'acétate de morphine qu'il appelait "gouttes calmantes". Mais la morphine n'entama véritablement sa carrière thérapeutique- sous sa forme acétate - qu'à partir de 1823; c'était là une substance chère et mélangée à de la narcotine. »

D'après Dorveaux(21) en 1828 Bally, réalise une publication basée sur une étude portant sur plus de 700 malades, afin de préciser les effets de la morphine : "Observations sur les effets thérapeutiques de la morphine ou « narcéine ». (En 1823 Bally étudiait les effets de l'acétate de morphine à l'exclusion de tous les autres sels).

En 1831, William Grégory, à Édimbourg, fait connaître un procédé pour obtenir du chlorhydrate de morphine d'un grand degré de pureté et à un coût comparable à celui du Laudanum. Ce produit fut commercialisé dès 1833.

A l'époque on ne peut administrer la morphine que par voie entérale ou par voie endermique (proposée par Armand Trousseau(22)) en déposant la poudre sur une portion de peau mise à nu par un vésicatoire.

Selon Maugeais(23), en 1837 Lafargue, utilisant une lancette, pratiquera une inoculation sous épidermique qualifiée de "vaccination morphinique".

Comme le décrit Jean Jacques Yvrel(24), l'utilisation de la morphine se répand grâce à l'invention de la seringue hypodermique, et de l'aiguille creuse, en

1850 par un médecin lyonnais Charles Pravaz. Ce qui permettra à l'écossais Alexander Wood(25) de réaliser la première injection sous cutanée de morphine vers 1853, en 1855 il publia ses travaux montrant l'efficacité de la morphine sur les névralgies. La technique d'injection sera importée en France par Jules Béhier, ancien médecin de Louis Philippe et professeur à la faculté de Paris.

L'injection intraveineuse de morphine chez l'homme n'aura cours qu'au vingtième siècle, en association avec la scopolamine.

L'usage à but antalgique devient tel que son utilisation se répand rapidement notamment sur les champs de bataille de la guerre de Sécession jusqu'à la guerre franco-prussienne de 1870, où il dessert bon nombre d'amputation. Mais on en distribue également aux soldats partants au front pour se donner du courage. Ainsi au retour du front beaucoup de soldats reviennent chez eux porteurs de symptômes d'accoutumance voire de manque aux opiacés, porteurs de ce que l'on appela alors la « maladie du soldat » puis morphinisme et enfin morphinomanie. Ces modes de consommations en dehors de tout cadre thérapeutique, accélèrent sa diffusion.

Grâce à la quasi « vente libre », la consommation de morphine se répandra également dans l'aristocratie du début du XXe siècle, de nombreuses personnalités connues sont réputées pour leur morphinomanie : Baudelaire, John Pemberton, Bela Lugosi, Hermann Göring, Otto von Bismarck, Alphonse Daudet, le général Boulanger, Édith Piaf.... Du fait de son coût plus élevé que l'opium, elle touchera moins les autres classes sociales.

Dans leurs publications de 1923 et 1925 les chimistes britanniques J. Masson Gulland et Robert Robinson rendent compte de sa structure moléculaire complexe. Cette formulation chimique ne sera définitivement acceptée qu'en 1950.

Au début des années 1950, on redécouvre les bienfaits de la morphine grâce au cocktail de Brompton associant morphine et thiorazine, mais en le réservant pour apaiser les souffrances à la fin de la vie.

En 1952, Marshall Gates et Gilg Tschudi élaborent une méthode de synthèse chimique qui sera améliorée deux ans plus tard par David Ginsburg. S'il devient désormais possible de synthétiser chimiquement la morphine ou ses dérivés (naissance des opioïdes), l'extraction à partir de l'opium restera utilisée malgré tout du fait de son coût plus faible que la méthode industrielle. Néanmoins, la synthèse chimique permettra la naissance de composés chimiques de structure proche mais d'effets différents comme le levorphanol (puissant analgésique) ou le dextrorphan.

En France, un cocktail injectable associant opiacés et neuroleptiques fut utilisé pendant la guerre d'Indochine pour faciliter le transfert des blessés vers l'arrière où on pouvait les opérer. Ce mélange élaboré par Henri Laborit fut précurseur de la neuroleptanalgie.

Au début des années 1970, l'utilisation de la morphine s'accroît grâce aux infirmières, qui les plus à l'écoute de leurs patients, réclamèrent une meilleure prise en charge de la douleur. Parallèlement, la recherche fondamentale fit de grands progrès dans la compréhension du fonctionnement de la morphine.

En 1973, fut mis en évidence, *in vitro*, l'existence de récepteurs spécifiques aux opioïdes au niveau du système nerveux central, par des chercheurs suédois et américains.

En 1975, en Écosse, Hughes et Kosterlitz partent de l'hypothèse que la morphine "végétale" doit prendre la place sur les récepteurs de molécules endogènes. Ils découvrent ainsi les endomorphines, "morphines" naturellement produites par le corps humain, qu'ils nommeront enképhalines.

Vers les années 1980, on continua le progrès dans l'adaptation des doses aux besoins des patients (titration) et on mis en place de nouvelles voies d'administration (voie médullaire, voie cérébro-ventriculaire, voie intraveineuse ou sous-cutanée continue). On voit aussi apparaître les premiers comprimés ou gélules à action prolongée qui permettent au patient de ne prendre qu'une dose toutes les 12 heures et retrouver ainsi une part de son autonomie. Des versions à une seule prise par jour apparaîtront dans les années 1990.

C. La codeine

Alcaloïde naturel constituant de l'opium, la codéine (ou méthyl morphine). La codéine peut être extraite de l'opium (produit de la dessiccation de l'exsudat laiteux fourni par l'ovaire immature du pavot à opium : *Papaver somniferum*), mais la plus grande partie de la codéine utilisée dans l'industrie pharmaceutique est obtenue à partir de la morphine, par méthylation.

On retrouve la description de ses effets par J. Roques(26) dès 1835. Elle est utilisée en médecine comme antitussif et comme analgésique. Mais l'action analgésique est six à sept fois plus faible que celle de la morphine. La codéine est administrée par voie orale en sirop contre la toux. Elle a également des effets

antispasmodiques et sédatifs. Elle est aussi associée avec des analgésiques non narcotiques et administrée oralement pour atténuer la douleur. Parfois elle est, en tant qu'analgésique et que sédatif, utilisée en injections hypodermiques.

La codéine fut isolée pour la première fois de l'opium par le chimiste français Pierre Jean Robiquet en 1832 .Au point de vue chimique, la codéine est un alcaloïde du groupe du phénanthrène, dont tous les membres ont des similitudes structurales et thérapeutiques. À cause de ses effets narcotiques, cette drogue n'est utilisée que sous le contrôle d'organismes gouvernementaux. La formule chimique de la codéine est C₁₈H₂₁NO₃. (annexe 9)

La codéine subit au sein de l'organisme une transformation qui permet sa métabolisation rapide en morphine à hauteur de 10 % en moyenne de la dose administrée.

On peut en décrire de nombreux mésusages contemporains. Par exemple elle sert à la synthèse d'un dérivé, la désomorphine ou "crocodil". Présente en Russie depuis 2002, elle serait arrivée en Allemagne et au Canada en 2011. C'est une drogue extrêmement dangereuse et potentiellement mortelle dès la première injection. La peau d'abord se nécrose se transformant en plaques verdâtres ressemblant au cuir du crocodile. Puis la chair et les muscles se décomposent, les organes sont attaqués, les os fragilisés de façon irréversible (...) L'espérance de vie des utilisateurs atteint rarement trois ans. L'amputation peut se révéler nécessaire dans le meilleur des cas. Des revendeurs de drogues feraient passer le crocodile pour de l'héroïne.(27)

La culture hip-hop est aussi souvent associée à l'usage de drank ou du "sizzurp" (dérivé de sirop). C'est une boisson mixant un sirop contre la toux à base de codéine et d'un anti histaminique avec du soda. Ce mélange ne contient pas d'alcool (mélange potentiellement fatal) ni autre psychotropes, si ce n'est qu'il est combiné à l'usage de cannabis.

Le milliardaire reclus Howard Hughes utilisait la codéine afin de calmer de fortes douleurs liées à des traumatismes neurologiques et squelettiques causés par de nombreux accidents d'avion. Une overdose de codéine fut probablement responsable (du moins en partie du fait de ses multiples autres consommations) de son décès.

A noter qu'actuellement il existe encore une consommation de codéine également dans le but de combler des symptômes de manque chez les usagers d'opiacés non ou mal substitués. (ainsi on trouve sur internet de nombreuses explications permettant d'extraire la codéine des formes médicamenteuses combinées avec du paracétamol par exemple).

D. L'élixir parégorique

Il est également appelé « teinture d'opium camphré » ou « teinture d'opium benzoïque ». Il est tout d'abord issu de l'opium puis du laudanum.

Son utilisation est antalgique (mais reste beaucoup moins efficace que la morphine), anti-diarrhéique et hypnotique. Ce produit était encore utilisé et prescrit récemment dans le cadre de prescriptions sécurisées dont la teneur en opium est quasiment nulle, et proposés dans le cadre de préparation magistrales disponibles sur commande en officine.

Pour l'anecdote l'utilisation d'élixir parégorique a été tentée dans les années 70 comme traitement de substitution (notamment à la clinique de la charité à Lille) ou encore dans les années 1980 pour tenter de sevrer les nouveaux nés de mères toxicomanes.

Jusqu'en 2011 en France on pouvait se procurer de l'élixir parégorique dans l'indication diarrhées aiguës, sous forme industrielle. La dernière AMM concernant cet élixir parégorique était pour le produit « parégorique LAFRAN » il a été retiré de la vente en mai 2011.

Un utilisateur connu fut John Fitzgerald Kennedy dans le contexte de sa maladie d'Addison pour lutter contre les diarrhées.

(Annexe 10)

E. L'héroïne

Véritable symbole de la consommation récréative d'opiacés à la fin du 20ème siècle, sa première synthèse a été réalisée par C. R. Alder Wright en 1874 sous le nom de diamorphine. Il en transmit un échantillon à l'un de ses collègues pour le tester sur des animaux et la réponse fut qu'elle déclenchait une prostration profonde, de la peur, un assoupissement profond, les pupilles se dilatent, et chez les chiens on observe une salivation considérable avec dans certains cas, une légère tendance au vomissement. La respiration s'accélère dans un premier temps pour ralentir ensuite nettement, le rythme cardiaque diminue et devient irrégulier. Un manque de coordination musculaire marquée et une perte de tonus dans le pelvis et les membres postérieurs.

Ainsi que le font remarquer Arnaud Aubron(28) et Fabienne Pourchon(29), Wright en arrêta l'exploitation et de nombreux chercheurs ne lui vit aucun avenir... Sauf Heinrich Dreser, en 1897, testeur pour les laboratoires Bayer et codécouvreur de l'acide acétyl salicylique (aspirine), avec Hoffman, il déclara que l'aspirine n'avait pas assez d'intérêt thérapeutique et ils se concentrèrent sur la diamorphine.

La morphine à l'époque est le traitement de référence comme analgésique et pour traiter les voies respiratoires, mais son caractère hautement addictif amène le monde scientifique à lui chercher un substitut. Ainsi la diamorphine apparaît très prometteuse. Après l'avoir testé sur des animaux et des humains (dont lui-même), Dreser lui trouvait différentes utilités :

- le soin des addictions à la morphine
- les traitements antalgiques dans la tuberculose
- comme pilule antitussive
- l'asthme
- les diarrhées

On lui donna le nom d'héroïne, du terme allemand heroisch (« héroïque ») parce qu'on pensait qu'elle permettrait de soigner l'addiction à la morphine sans induire d'accoutumance (argument choc de Dreser), addiction très répandue à l'époque notamment chez les soldats de la guerre de Sécession ou de la guerre de

1870. Ironie du sort, car la morphine elle-même avait été préconisée comme substitut à l'opium.

Bayer lança une grande campagne marketing en envoyant des échantillons aux médecins. Et en moins d'un an, il exporta de l'héroïne dans pas moins de 23 pays. En 1911, le British Pharmaceutical Codex nota que l'héroïne était aussi addictive que la morphine et en 1913, Bayer en arrêta complètement la production.

Au niveau géopolitique, il y eut une première réaction de la société des nations en 1918. Puis elle fut interdite aux Etats-Unis et enfin en Europe grâce à la convention unique sur les stupéfiants de 1931.

(annexes 11 et 12)

« Elle est alors produite de manière quasi industrielle (mais clandestine) en France dans la région de Marseille, et en Italie du nord, à partir de morphine base issue des pays asiatiques et de la zone Turquie, Iran, Pakistan. Cette production est organisée notamment par des mafias corses qui assuraient le transport dans les pays de production mais aussi jusqu'en Europe jusque dans les années 1970 où elle domine la production d'héroïne mondiale notamment l'approvisionnement des Etats-Unis, dont le gouvernement fera pression sur le gouvernement français pour qu'il l'aide à mettre fin à cette filière de production et de transport (la fameuse « french connection »). Puis suite au nouveau cadre législatif elle disparaît à la faveur de la filière asiatique (le premier passeur chinois est contrôlé en 1974 par les douanes de l'aéroport de Paris en possession de plusieurs kilos d'héroïne). »

II. De la consommation historique à l'apparition du concept de toxicomanie

Des comportements anormaux d'usage de substances ont été décrits depuis l'antiquité, au moins depuis Alexandre le grand (323 av JC) dont la mort fut, apparemment, précipitée par des années de forte consommation d'alcool. Aristote, de son côté, a enregistré les effets du sevrage d'alcool et a averti que l'alcool

pendant la grossesse pourrait être préjudiciable. Le médecin romain Celsus défend que la dépendance à la boisson enivrante est une maladie.

La naissance de la médecine de l'addiction est parfois créditée aux théologiens calvinistes qui ont offert des explications sur le phénomène de la consommation compulsive d'alcool, explications qui ont ensuite été acceptées par les médecins. Le Docteur Nicolaes Tulp, un médecin néerlandais, représenté dans la peinture de Rembrandt «La leçon d'anatomie » (annexe 13), a adapté des modèles théologiques pour expliquer la perte de contrôle sur les différents types de comportement (1641). Dans ce contexte historique, ce qui a été considéré comme un comportement pécheur trouve alors des explications médicales.

Quelques décennies plus tard, l'un des collègues de Tulp, Cornelius Bontekoe, applique son enseignement à la perte progressive du contrôle volontaire sur la consommation d'alcool.

On l'a vu, à partir du XVIIIème siècle des modes de consommation sortant du cadre de la prescription médicale commencent à être rapportés. Ainsi alors que les substances opiacées sont plutôt en vogue d'un point de vue médical, économique et colonial (voir plus haut), on voit apparaître les premières descriptions de consommations excessives et répétées notamment dans les catégories sociales aisées (milieux médical, littéraire et colonial). Ainsi qu'en témoigne Thomas de Quincey et d'autres comme James S.Lee qui rapporte dans « underworld of the east » les récits « scandaleux » d'un ingénieur des mines anglais courant le monde colonial du 19ème siècle à la recherche effrénée d'expériences interdites. La littérature sur des expériences de consommation voire d'usage répété de cette époque ne manque pas qu'elle soit française ou anglaise.

Dans le droit romain et au Moyen-Age, l'addiction était la sentence prononcée contre un débiteur insolvable. Ainsi, le addictus était une personne en esclavage à cause de dettes impayées.

Le terme « addiction », dans son sens médical actuel, a d'abord été utilisé dans les pays anglo-saxons, puis transmis à d'autres langues qui avaient utilisé d'autres termes précédemment. Fait intéressant, le mot assuétude (du mot latin assuetudo : [habitude]) avait été initialement introduit en français, en 1885, pour traduire le terme

dépendance anglais. La langue Allemande utilise les racines non latines, comme Abhängigkeit (dépendance), Sucht (dépendance), et Rausch (intoxication).

Selon l' Oxford English Dictionary, le terme « addict », dans le sens de « attaché par sa propre inclination », désigne l'auto-dépendance à une pratique (consacré, donné, enclins à) et a été utilisé depuis la première partie du 16ème siècle.

En 1877 les Docteurs Levinstein et Lewinn introduisent la notion de manie, on commence à parler de morphinomanie sur des usages répétés et à dose croissante. Le suffixe –manie suggère la folie, la passion et place le toxicomane dans le rang de la maladie mentale. Mais au cours de l'évolution la toxicomanie devient aussi un synonyme d'interdit, de délinquance, par le fait de la consommation de produits illicites au sens législatif du terme.

Pour reprendre le travail de Marc Antoine Crocq(30), « la différence entre les termes « dépendance » et « toxicomanie » a été longuement débattue. La dépendance, est définie comme plus « physiologique et émotionnelle » dans le Dictionnaire psychiatrique de Campbell (31). En 1964, l'Organisation mondiale de la santé a recommandé que le terme de dépendance à la drogue vienne remplacer les notions d'addiction et d'accoutumance parce que ces termes n'avaient pas réussi à donner une définition qui pourrait s'appliquer à l'ensemble de la gamme de médicaments utilisés.

Historiquement, le modèle archétypal de la dépendance était les opiacés (opium, héroïne), qui induisent une tolérance (le besoin d'augmenter les doses), des symptômes physiques de sevrage sévères lorsque l'utilisation est interrompue , et avoir des conséquences graves pour le fonctionnement social, professionnel et familial des utilisateurs .

La propagation de la notion de dépendance à d'autres substances, notamment la nicotine, ne s'est produite que dans les dernières décennies. Le diagnostic de la dépendance au tabac ou la dépendance à la nicotine n'existait pas dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 2e éd (DSM II)(32). Dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4e éd (DSM-IV)(33), cette catégorie diagnostique a été appelée dépendance " nicotine " au lieu de dépendance « au tabac».

Une évolution historique similaire a été observée avec la Classification internationale des maladies (CIM), dans la Classification des troubles mentaux et comportementaux. (Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic (CIM-10(34)). Qui contient une catégorie pour la dépendance au tabac, alors que la précédente, la Classification internationale des maladies, 9e révision (CIM-9(35)), mis au point au milieu des années 1970, n'avaient pas une telle catégorie spécifique et offre uniquement une catégorie pour abus de nicotine. L'étiquetage actuel de «dépendance» dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4e éd, texte révisé (DSM -IV- TR) est source de confusion. Lors de la préparation du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 3e édition, révisée. (DSM -III- R), les membres du comité étaient en désaccord quant à savoir si le terme «addiction » ou «dépendance» devait être adopté. Un vote a été réalisé lors d'une réunion du comité et le terme «dépendance» a remporté plus de voix que celui «addiction» par un seul vote. Comme l'a souligné O'Brien(36), le terme « addiction » peut décrire l'état compulsif lors de la prise de drogue et est à distinguer de la dépendance « physique », qui est normale et peut survenir chez n'importe quelle personne qui prend des médicaments qui affectent le cerveau.

Actuellement on utilise plutôt le terme d'addiction aux substances psychoactives, mais le terme toxicomane est encore largement utilisé par les patients eux mêmes comme par les soignants. D'ailleurs dans le langage politique actuel on parle toujours de « lutte contre la toxicomanie ». Pour l'OMS la définition de la toxicomanie correspond à quatre éléments : l'envie irrésistible de consommer le produit (craving), une tendance à augmenter les doses (tolérance), une dépendance psychologique et parfois physique, et des conséquences néfastes sur la vie quotidienne (émotives, sociales , économiques). »

TOURNANT DU XX^{ème} SIECLE

I. Du Début du siècle aux années 1970

A. Usages et mode d'utilisation

On l'a vu au cours de la fin du XIX^{ème} siècle et début du XX^{ème} siècle l'usage de l'opium et de ses dérivés se répand.

L'opium dans un usage traditionnel en orient mais également en occident où les fumeries d'opium sont nombreuses et réputées accessibles aux classes sociales ouvrières du fait d'un coup assez faible et bénéficiant d'une clientèle de voyageurs (marins, ouvriers des colonies,...) ayant connus ces pratiques dans les colonies et de ce fait poursuivant leur consommation de ce qu'ils appelaient le « chandou » lors de leur retour au pays. Les fumeries se développent dans les grandes villes portuaires et administratives de France (Toulon, Marseille, Cherbourg, Brest mais aussi Lyon et Paris ou on dénombre pas moins de 1200 fumeries en 1914) (annexe 14).

Les dérivés de l'opium développés aux cours du siècle précédent, sont très en vogue également on l'a vu chez les soldats revenant des champs de bataille. Ils seront également consommés au cours du début du XX^{ème} par l'aristocratie et les milieux culturels du fait d'un prix plus élevé. On peut ainsi citer : Edgar Allan Poe, Paul Verlaine, Arthur Rimbaud, Charles Baudelaire, Jean Cocteau (1920 Opium : journal d'une désintoxication), Edith Piaf... qui consommaient la « fée grise ».

A noter une série de peintures de Georges Moreau de Tours appelée «morphinées » qui représentait une catégorie féminine de la population, le plus souvent femme de médecin ou notable, qui pour tromper son ennui s'adonnait à la morphine. Un phénomène identique fut observé aux Etats-Unis principalement dans la population féminine de la middle class, conséquence d'une prescription immodérée de morphine par bon nombre de médecins comme anti dépresseur (notamment pour le post-partum) ou en sédatif à l'usage des mamans et des enfants. (annexe 15)

Ainsi que l'on le retrouve dans l'article de Biggam(37) les voies d'absorption retrouvées à cette époque font état d'absorption per os, d'inhalation mais aussi on retrouve les premiers témoignages d'utilisation par voie intraveineuse.

Dans les années 70 on retrouve pour l'anecdote différents modes de consommation moins connus. La « soupe polonaise ou compote polski » issue de pavot bleu originaire de Pologne qui était bouilli, « l'encre berlinoise » fabriquée par les usagers eux même à partir d'opium brut et d'acide acétique portés à ébullition puis filtrés lors du passage dans l'aiguille par un filtre à cigarette, enfin la « paille de pavot » importée pour les compositions florales dont il était en vogue de faire infuser la paille comme du thé.

Héroïne et milieux musicaux :

Depuis les années 30, on repère l'héroïne dans un certain nombre de groupes minoritaires. « On dit que : « le Be-Bop tire sa force de l'héroïne », qu'elle permet aux musiciens de s'isoler, de se ressentir envelopper par la musique. Le Be-bop légua à la nouvelle génération sa consommation de drogues et les écrivains de la Beat Génération comme Jack Kerouac, Allen Ginsberg ou Williams Burroughs, dont l'ouvrage : junky paru en 1953 rapporta ses expériences comme opiomane et morphinomane, vouaient un véritable culte aux grands junkies du jazz comme Charlie Parker. « Le jazz était la référence ultime des Beatniks, pourtant et peut-être à cause de ça, peu d'entre eux étaient des musiciens ». C'est du jazz qu'ils tirent le mythe de l'artiste solitaire, dépressif et torturé, qui joue en compagnie des autres mais demeure toujours seul. Ils parlaient la langue du jazz, vénéraient avec ferveur les musiciens décédés, et construisaient des rites communautaires autour des drogues chères aux jazzmen. Pour eux, le comble de la liberté, c'était « le musicien dont l'art avait causé sa perte ».

L'héroïne fut essentiellement associée à deux périodes musicales : le rock des années 70 et le grunge de la fin des années 80. Nombres d'artistes rock furent associées à l'héroïne, non pas pour leur consommation mais pour leur mort. Jimi Hendrix mourut d'une overdose de barbituriques, Janis Joplin succomba à un mélange fatal de tequila et d'héroïne et Jim Morrison mourut dans des circonstances étranges, on dit qu'il serait mort d'une overdose d'héroïne et qu'on l'aurait plongé

dans un bain pour le réanimer. Sa femme mourut également d'une overdose en 1975. Le mouvement grunge se fit aussi remarquer par ses « morts célèbres » : Andrew Wood, chanteur des Mother Love Bone, mourut d'une overdose, en 1990 ; Stéfanie Sargeant des 7 Years Bitch, y succomba en 1993 et Kurt Cobain une semaine avant de se suicider fit une overdose. »

B. Evolution du Cadre législatif

Grâce au travail de François Chast(38) nous pouvons replacer l'évolution du cadre législatif dans le contexte culturel de l'époque.

« Pour comprendre le besoin de l'homme de poser un cadre législatif dans le domaine des produits stupéfiants il faut comprendre que ces substances appelées « poisons » ou « substances vénéneuses » inquiètent rapidement la sécurité publique et les gouvernants par leur usage. Dans ce domaine il y a une catégorie particulière dont l'usage conduit à une consommation irrépessible et des troubles du comportement, caractéristiques. L'opium est l'archétype de ces poisons sources d'addiction.

Dès 1635 un document officiel porte le titre de « règlements, statuts et ordonnances que les maitres apothicaires observeront ». Ce document précise, que l'apothicaire ne peut délivrer un poison que s'il en connaît la destination (le but recherché), un arrêté de police datant de 1664 prévoit même une condamnation à 400 livres d'amende. Louis XIV promulguera en juillet 1682 un édit prévoyant la peine de mort « pour la punition des maléfices, empoisonnements et autres crimes » devant une série d'empoisonnements qui agite Paris et la cour. En 1777 le monopole pharmaceutique sur le commerce des poisons est créé et empêche toute personne autre que les apothicaires à fabriquer, vendre ou débiter, aucuns sels, compositions, ou préparations entrantes dans le corps humain en forme de médicament, complété en 1803 par la notion de prescription médicale.

En 1840 éclate « l'affaire Lafarge » à l'occasion de laquelle une fille de notable de 26 ans est accusée (probablement à tort) d'avoir empoisonné son mari avec de l'arsenic et condamnée aux travaux forcés. Dans ce contexte nait le 19 juillet 1845 une « loi relative à la vente, l'achat et l'emploi de substances vénéneuses » avec

notamment la notion de mentions obligatoires devant figurer sur une ordonnance prescrivant une ou plusieurs substances vénéneuses et permettant de poursuivre les individus soupçonnés de détention ou de préparation d'opiacés, et de réprimer l'incitation à l'usage.

Les peines allaient d'une amende de 100 à 3000 francs et d'une peine de prison de 6 jours à 2 mois. Ce texte est accompagné d'une liste de 72 substances, définies comme « vénéneuses » dont plusieurs issues du pavot : acétate de morphine, chlorhydrate de morphine, la codéine et ses préparations, la laudanum, la morphine et ses composés, la narcéine, la narcotine, l'opium. »

A cette époque la consommation d'opium est encore largement acceptée et présente dans quasiment tous les milieux sociaux mais peu à peu l'opinion internationale, sur des considérations hygiénistes, voit dans ce phénomène un fléau social.

« L'affaire Ullmo (du nom d'un officier opiomane qui tentât de vendre des documents confidentiels à un agent allemand, démasqué il fonda sa défense sur une altération de sa personnalité liée à l'usage d'opium) marque un tournant dans la « tolérance » des pouvoirs publics à l'égard de la consommation libre de l'opium dans la métropole ainsi naît le 11 octobre 1908 un des premiers textes législatifs français. Il interdit : « la vente, l'achat et l'emploi d'opium ou de ses extraits » et permet de poursuivre les individus soupçonnés de détention ou de préparation d'opiacés.

En France, au sortir des guerres franco-prussiennes, se développe, on l'a vu, les premières « épidémies de toxicomanies ». On voit ce phénomène comme un danger social contagieux donc on lutte contre en passant par une répression et une pénalisation pour éviter la propagation de ce danger. Les peines de 1845 apparaissant trop douces, le 12 juillet 1916 est votée une nouvelle loi qui réprime l'usage public des stupéfiants. Mais elle ne porte pas mention de la santé de l'utilisateur ni de mesures sanitaires possibles. La loi précise de nouvelles obligations pour les médecins prescripteurs ainsi que pour les pharmaciens dispensateurs. Ainsi naquit l'obligation de prescription sur un carnet à souche ce qui découragea la prescription, contribuant à établir autour des médicaments opioïdes un « no man's land médical » qui aboutira malheureusement à un net recul de la prise en charge de la douleur

avec dans le même temps une expansion importante des phénomènes de toxicomanies. »

L'héroïne devient vite un problème de santé publique et dès 1918, la Société des Nations s'engage dans une campagne contre l'héroïne, avançant qu'un produit aussi dangereux doit être « supprimé » par une action internationale. En 1920, c'est le corps médical américain lui-même qui en demande la prohibition. En 1923, un premier texte international régleme l'usage d'héroïne.

L'Europe attendra 1931 pour reconnaître à son tour que le peu d'intérêt thérapeutique du produit ne compense pas son coût social.

En 1956, son usage médical est totalement interdit aux États-Unis ce qui ouvre la voie à la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

Ainsi au cours de la première moitié du 20^{ème} siècle le cadre législatif s'affine mettant en avant un abord répressif et criminaliseur de l'usager mais en occultant complètement l'aspect sanitaire de sa lutte anti-drogue.

Certains auteurs à cette période demandent déjà à reformuler les lois sur des bases médicales devant « le caractère pathologique des toxicomanes ». (notamment Bussel en 1936)

« Ainsi la loi du 24 décembre 1953 va intégrer pour la première fois un volet sanitaire dans la législation anti-drogue, en considérant l'usager de drogue comme un malade (Laquielle(39)). Les autorités judiciaires ont désormais la possibilité d'imposer aux consommateurs de stupéfiants une cure de désintoxication assortie de sanctions en cas de non-exécution.

Cette loi ne fut jamais appliquée en raison d'une mauvaise coordination entre ministères de la justice et de la santé. »

La convention unique sur les stupéfiants de 1961 convoquée par l'ONU fut ratifiée le 30 mars 1961 à New York. Elle comporte 183 signataires au 1er novembre 2005. Elle est entrée en vigueur en 1964 et fut modifiée par le protocole du 25 mars 1972. Elle est dite unique parce qu'elle remplace plusieurs conventions internationales.

Son objectif est de limiter la production et le commerce de substances interdites en établissant une liste de ces substances, qualifiées de « stupéfiants ».

Cette convention est à l'origine de la création de l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) qui est un organe indépendant responsable de la mise en œuvre des conventions de l'ONU sur les drogues.

La convention s'est aussi dotée de textes permettant d'inclure de nouvelles substances dans ces tableaux sous le contrôle de l'OMS.

La Convention unique sur les stupéfiants de 1961 porte principalement sur la coca, l'opium, le cannabis et leurs dérivés. L'héroïne sera progressivement interdite dans la plupart des pays à mesure qu'ils adaptent leur législation propre et, classée comme stupéfiant.

C. Loi du 31/12/70

« C'est la loi du 31 décembre 1970 qui constitue actuellement la base de la politique française en matière de drogue. » Ainsi que le souligne Alexandre Bonord, « cette époque est marquée par les bouleversements sociaux de 1968, de « nouvelles toxicomanies » sont abordées plus dans un contexte socio-culturel que médical et psychologique. L'extension des trafics internationaux et, de ce fait, de la consommation est médiatisée, on parle d'épidémie de toxicomanie. C'est dans ce contexte que la loi est votée : loi n°070-1230 du 31 décembre 1970(40) relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et la répression du trafic et de l'usage illicite de toute substance classée comme stupéfiant. Elle fut complétée depuis par quelques circulaires mais globalement reste inchangée de nos jours.

Cette loi poursuit un double objectif : d'une part, la répression de l'usage et du trafic de drogue et d'autre part elle offre une série de soins car cette loi est insérée au Code de la santé publique.

Par son côté répressif elle criminalise pour la première fois l'usage simple de substances classées comme stupéfiantes, elle ne distingue ni l'usage public ou privé ni l'usage régulier ou occasionnel.

Le volet sanitaire de cette loi propose aux personnes interpellées pour usage simple de substances illicites, des mesures de soins alternatives aux sanctions pénales, la notion d'injonction judiciaire (article L3423-1 qui sera appelée

ultérieurement « injonction thérapeutique ») apparaît. Ce qui est exceptionnel pour l'époque c'est que le texte définit la gratuité des soins et l'anonymat dans le cadre d'une « demande spontanée du toxicomane ».

Ces dispositions sanitaires découlent directement de la pénalisation de l'usage des stupéfiants qui par définition risque de faire de toute personne se rendant dans un centre spécialisé en toxicomanie un délinquant. Il s'agit donc de mesures de protection des individus et d'incitation aux soins.

Centres de soins :

Suite à cette loi de 1970 les usagers sont donc naturellement orientés vers les centres de soins de psychiatrie et son secteur naissant. Cependant les cures hospitalières semblent peu adaptées aux toxicomanes et les institutions non spécifiques sont toujours rejetantes à l'égard de ce type de patients. Dans ce contexte le Docteur Olienvestein à Paris devient chef de service de l'hôpital Marmottan, première structure hospitalière dédiée aux soins spécialisés en toxicomanie.

A l'époque les premières offres de soins viennent des milieux associatifs : ouverture de centres d'accueil, de lieux de sevrage et de post cure. Ces structures sont très hétérogènes voire à la limite du mouvement sectaire parfois.

Dans le même temps on note l'apparition des premières thérapies dans le registre de la substitution (ex de la charité cure de désintoxication rapidement dégressives avec des extractions parégoriques à titre expérimental). »

Evolution de la prise en charge :

« Au cours des années 80, les dispositifs spécialisés se multiplient en nombre et essayent d'améliorer leur organisation.

Ainsi au niveau légal la circulaire du 29 juin 1992 clarifie les missions de ces centres de soins en mettant en place les centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST). Leur principale ligne directrice est la prise en charge socioéducative et médicosociale en vue de la réinsertion. Les soins se détachent du secteur psychiatrique et se spécialisent. »

II. A partir des années 1970

A. Usages et modes d'utilisation

Comme on l'a vu précédemment, depuis le début du 20^{ème} siècle on rapporte l'utilisation de la voie intraveineuse pour l'administration d'opiacés. Cette voie d'administration prend de l'ampleur au cours du siècle dans une probable recherche d'effets plus importants lors de la prise du produit. Devant ce mode d'utilisation qui se développe, l'état réagit en interdisant la commercialisation et l'accès au matériel d'injection (seringues et aiguilles) avec la loi du 13 mars 1972(41). Cette loi porte sur le commerce et l'importation des seringues et aiguilles destinées aux injections parentérales en vue de lutter contre l'extension de la toxicomanie.

Du fait de cette interdiction se développe des pratiques qui vont être un tournant dans les complications sanitaires liées à la consommation d'opiacés.

Tout d'abord la réutilisation de matériel : devant l'impossibilité de se fournir en matériel neuf l'utilisateur va utiliser en permanence le même matériel qui de ce fait se détériore et est à l'origine de complications au niveau des sites d'injection notamment infectieuses mais aussi de risques emboliques importants (infectieux ou mécaniques).

Ensuite, ce manque de matériel disponible va amener à une pratique malheureusement encore non disparue totalement et qui représente l'une des images les plus connues du public chez les consommateurs d'opiacés : l'échange de matériel. C'est à dire de s'injecter le produit recherché avec un matériel partagé avec ses « compagnons » de consommation, voire à plus grande échelle le revendeur du produit qui propose de l'administrer directement à son client avec du matériel utilisé alors par l'ensemble des clients...

On peut noter pour l'anecdote à l'époque l'utilisation du vaccin « rybomunyl injectable ® » contre les allergies dont les boîtes contenaient une seringue.

En 1981 aux Etats-Unis, puis en 1984 en France apparaissent les premiers cas de sida. On se rend progressivement compte que la contagion se fait par voie sanguine, dans ce contexte les usagers d'opiacés par voie intraveineuse sont

touchés par cette épidémie qui prend de l'ampleur rapidement du fait des comportements cités plus haut.

En 1987 en France le décret Barzach(42) (13/05/87) permet à nouveau la mise en vente libre en officine de seringues et aiguilles et fait apparaître la mention obligatoire d'usage unique sur les emballages de ces dispositifs.

En 1991, l'organisation « médecin du monde » lance un programme d'échange de seringues usagées contre des neuves de manière illégale, suivi en 1994 de la loi VEIL qui autorise la distribution de kit seringue et permet l'autorisation de mise sur le marché de la méthadone et la création de structures pour la prescription et la distribution de ces traitements. La buprénorphine sera elle, mise sur le marché en 1996, mais nous reviendrons par la suite sur l'historique de ces traitements de substitution.

B. Apparition des traitements de substitution

1. Concept de traitement de substitution

C'est un traitement qui n'est pas à visée curative. La substitution est différente d'une démarche « simple » d'abstinence.

Ce concept fait partie intégrante de la politique de réduction des risques, c'est à dire des conséquences de l'usage de drogues. Diminution des méfaits qui vont apparaître, ou sont apparus : risques sociaux, à visée d'accompagnement médical (limitation). Des effets dus au manque aigu (risque vital) et chronique, et limitation des risques liés à de leur mode de consommation (Overdose, risques infectieux IV, paille (VIH,VHB,VHC) risque psy IV...), de l'importance (risque surdose), de la fréquence de la consommation (item du concept d'addiction).

A noter que ces conséquences sont dépendantes de la personnalité et du contexte socio économique de chacun.

2. La substitution au cœur de la prise en charge du patient

Dans les années 1960 le concept de « pharmaco dépendance » est créé, il est préféré par l’OMS, et permet d’éviter de se focaliser sur la drogue, trop connotée, et donne une place centrale au produit et donc une explication mono-causale aux phénomènes toxicomaniaques.

Ce concept est accompagné d’un modèle théorique : le modèle intégratif ou « tri varié », qui tente de comprendre et de se représenter la toxicomanie à travers différents champs explicatifs.

Ce modèle se développe en France avec cette affirmation du Docteur Olienvestein(43) « la toxicomanie surgit à un triple carrefour : celui d’un produit, d’un moment socioculturel et d’une personnalité ». C’est le modèle bio-psycho-social, repris par la suite dans le modèle des addictions.

Actuellement les traitements de substitution sont largement acceptés et parfaitement intégrés dans les pratiques de soin par les professionnels de santé en addictologie et en médecine générale. Si les traitements de substitution étaient partie intégrante de la politique de réduction des risques dans les années 1990 avec la mise en place de structures adaptées, aujourd’hui ils sont devenus une modalité d’intervention clinique commune, une « philosophie » qui redéfinit complètement la relation thérapeutique pour les soins aux toxicomanes. Ils sont ainsi de plus en plus souvent utilisés hors des structures spécialisées (du moins pour la buprénorphine) c’est à dire à disposition du médecin généraliste pour la prise en charge de patients toxicomanes. Ces structures spécialisées sont réservées à des situations plus complexes nécessitant éventuellement la présence d’acteurs sociaux ou paramédicaux selon les risques liés à la consommation du produit (nature, mode de conso, milieu socio-éco, personnalité et pathologie psychiatriques intercurrentes).

Ainsi pour la suite de cette mise au point nous nous intéresserons surtout aux traitements substitutifs oraux et à leur histoire, laissant volontairement de côté les structures mises en place progressivement dans le cadre de la politique de réduction des risques malgré une évidente corrélation directe entre l’histoire de ces structures et l’histoire des traitements substitutifs oraux.

3. Place de ces traitements

Comme on le retrouve dans les recommandations HAS parues en 2004. Leurs indications telles qu'elles figurent dans leur autorisation de mise sur le marché (AMM) stipulent que ces molécules sont des « traitements substitutifs des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique ».

QUELS SONT LES FINALITÉS ET LES RÉSULTATS ATTENDUS DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION DES OPIACÉS ?

Ci dessous le texte issu des recommandations HAS 2004(44)

« La méthadone et la buprénorphine agissent en se fixant sur les récepteurs aux peptides opioïdes endogènes. Administrées par voie orale (méthadone) ou sublinguale (BHD), elles présentent une longue durée d'action, associée à l'absence d'effet pic. De ce fait, elles suppriment ou préviennent les signes de manque et sont dénuées d'effets renforçateurs.

Ces caractéristiques en font des outils pharmacologiques de substitution utilisables dans les stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés illicites.

Initialement, les objectifs généraux fixés à la diffusion des TSO ont été précisés lors de l'autorisation pour tous les centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) de prescrire de la méthadone.

Ils consistaient à :

- prévenir la survenue de problèmes sanitaires découlant de l'usage d'opiacés « en aidant à la réduction de la consommation de drogues issues du marché illicite et en favorisant un moindre recours à la voie injectable » ;

- favoriser l'insertion des usagers dans un processus thérapeutique et faciliter le suivi médical d'éventuelles pathologies associées à la toxicomanie, d'ordre psychiatrique et/ou somatique ;

- contribuer à l'insertion sociale des usagers ; l'objectif ultime étant de permettre à chaque patient d'élaborer une vie sans pharmacodépendance, y compris à l'égard des TSO. »

Aujourd'hui, le remplacement de la consommation d'opiacés illicites par un TSO, qui n'est pas strictement une équivalence ou « substitution vraie », a pour finalité principale 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 délétère du produit, pour recouvrer tout ou partie de leur liberté et globalement une meilleure qualité de vie. En réduisant ainsi les divers dommages induits, ces stratégies thérapeutiques sont également de nature à répondre aux attentes de la société.

En pratique, les TSO permettent aux patients de réduire ou cesser leur consommation d'opiacés et favorisent ainsi la modification de leurs comportements de consommation et habitudes de vie.

La demande d'un TSO est un moyen pour le patient dépendant de rencontrer un professionnel de santé et de nouer avec lui une relation de confiance dans le respect mutuel. Pour inscrire le TSO dans une prise en charge globale somatique, psychologique et sociale, il sera maintenu aussi longtemps que nécessaire, voire indéfiniment. Cependant, après une phase de stabilisation avec arrêt de la consommation d'opiacés et une évolution personnelle, la diminution très progressive du traitement, décidée d'un commun accord par le patient et ses soignants, pourra conduire au sevrage complet et à l'arrêt d'éventuels mésusages d'autres substances psychoactives.

Cette finalité est de nature à répondre aux attentes :

- des personnes dépendantes elles-mêmes ;
- des professionnels de la santé et notamment des intervenants spécialisés ;
- de la société.

HISTOIRE DE L'APPARITION DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION

Comme nous avons pu le voir précédemment la recherche de traitement de substitution aux opiacés a parfois amenée à la fabrication de produits encore plus addictifs. (Par exemple l'héroïne)

Mais nous allons nous pencher sur les thérapeutiques et les méthodes utilisées au cours du XXème siècle pour aboutir à la mise sur le marché de thérapeutiques spécifiques que sont la méthadone et la buprénorphine.

I. Essai de traitement de substitution années 1920 Angleterre

Entre 1920 et 1950, seules 50 à 100 personnes recevaient de l'héroïne pour traiter leur dépendance et, jusqu'en 1968, tous les médecins étaient habilités à le faire.

II. La buprénorphine

La buprénorphine est un agoniste partiel (activité opiacée intrinsèque faible) qui présente une haute affinité pour les récepteurs opiacés « mu » et est également un antagoniste des récepteurs opiacés « k ». Elle va, de ce fait, produire des effets semblables aux opiacés, réduire le manque, diminuer le craving et réduire les effets des autres opiacés sans produire d'euphorie marquée. Les effets secondaires sont semblables à ceux des autres opiacés mais induisent moins de transpiration et de dépression respiratoire.

Elle a été élaborée dans les années 1970 en essayant de trouver un analgésique ne créant pas d'accoutumance. En 1978 elle a été enregistrée et rendue disponible au Royaume-Uni sous le nom de Temgesic®, qui entre sur le marché

comme antalgique à 0.2mg, d'abord sous forme injectable puis en comprimé sublingual.

Comme J Kempfer(45) le rapporte : « A cette époque en France pour toute substitution, les usagers n'avaient que les codéinés et, parfois, le controversé Palfium. Les plus audacieux néanmoins allaient voir au-delà des frontières et apprennent en 1985, qu'à Bruxelles, le Docteur Reisinger prescrivait depuis peu un nouveau médicament impossible à trouver en France et qui supprimait le manque : le Temgésic®.

Quelques usagers de drogues français se rendirent alors régulièrement à Bruxelles. Les posologies prescrites d'environ 10 comprimés ne soulageaient que les patients les moins dépendants, pour les autres le manque était toujours présent ce qui ne les satisfaisait pas.

Certains patients détournèrent l'usage des comprimés sublinguaux (appelés glossettes), en les utilisant par voie IV. Du coup, le Docteur Reisinger pour enrayer ce phénomène leur prescrivit des pralinés au Temgésic spécialement préparés et mis sous blister par le pharmacien (à noter qu'il y eut quelques patient qui tentèrent quand même de s'injecter le praliné) Ce n'était pas légal, mais les autorités firent semblant de ne rien voir.

Au cours des années 80 devant ces pratiques naissantes de substitution de l'héroïne une étude en phase II puis en phase III est menée avec des héroïnomanes.

En 1987, peu après le décret Barzach qui légalisa la vente des seringues, le Temgésic® fut disponible en France mais uniquement sous forme injectable. D'abord au tableau B de la classification des psychotropes, il passa au tableau A (ordonnance normale) sur recommandation de la commission des stupéfiants.

Le Temgésic® étant un anti-douleur très efficace et très sûr, il fallait encourager l'utilisation en analgésie. Trop de médecins pensaient encore qu'ils prescrivaient de la dynamite lorsqu'ils utilisaient leur carnet à souche. Rapidement, de nombreux usagers utilisèrent du Temgésic® injectable. Qui à l'époque permit d'améliorer certains aspects de leur addiction. Les usagers pouvaient s'injecter un produit propre, adapté à l'injection, qui permettait de vivre normalement et de plus, dissuadait de prendre de l'héroïne, vu que la buprénorphine bloque l'effet euphorisant recherché.

En 1990, le Temgésic® sous la forme de comprimés sublinguaux de 0,2 mg arrive sur le marché hexagonal et remplace la formule injectable, réservée alors à la pharmacie hospitalière. Accessible avec une simple ordonnance, le Temgésic® sublingual fut largement plébiscité. Si certains médecins rechignèrent à prescrire les plusieurs dizaines de comprimés par jour requis en substitution et surtout illégaux car sans AMM pour la substitution. Le médicament permit à de très nombreux usagers d'améliorer leurs conditions de vie.

Mais arriva ce qui était aisément prévisible : le Temgésic® sublingual fut détourné et injecté. Ayant bénéficié au départ du même produit sous forme injectable, bon nombre d'usagers continuèrent à vouloir prendre les glossettes de la même manière.

Seuls, ceux qui étaient fermement décidés à décrocher ou à arrêter l'injection respectèrent la voie sublinguale. Les héroïnomanes qui " sniffaient " vidaient les petites ampoules de Temgésic® sous la langue.

Les autres souvent, dissolvaient les comprimés directement dans la seringue, sans aucune filtration, ce qui occasionna de nombreux abcès.

La commission des stupéfiants s'inquiéta. Bernard Kouchner, déjà ministre de la santé à l'époque, signa le décret reclassant le Temgésic® sublingual au tableau 1 (prescription sur carnet à souches pour 28 jours maximum). Le fameux carnet fut rebaptisé " carnet pour prescriptions spéciales " pour l'occasion.

Pas mal de médecins rechignant à l'idée de se servir des " bons toxiques ", de nombreux toxicomanes s'en retournèrent vers l'héroïne et ses galères et pour la première fois apparut le marché noir du Temgésic®.

La presse médicale parla de plus en plus du Temgésic®, qui n'avait pas d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour la substitution (qui d'ailleurs n'existait pas officiellement) et le Conseil de l'Ordre des médecins se mit à inquiéter les praticiens qui osaient encore en prescrire. Quelques-uns furent poursuivis et condamnés, notamment la Docteur Carpentier, un des pionniers de la substitution au Temgésic® en France, plus tard chargé par le ministère de la santé de former les généralistes français à la substitution.

Pendant ce temps, aux Etats-Unis, la buprénorphine était utilisée dans des programmes expérimentaux de sevrage et de substitution en comparaison avec la méthadone. Le dosage moyen se situait autour de 8 mg. Les usagers venaient

chercher quotidiennement leur glossette dans un centre spécialisé où ils bénéficiaient d'un suivi psychosocial adapté. Les usagers de drogue américains n'ayant pas connu le Temgésic® injectable et la délivrance de BHD (Buprénorphine Haut Dosage) étant sévèrement encadrée, il n'y eut pas de détournements. La situation sanitaire et sociale des personnes bénéficiant du traitement s'améliora sensiblement. Notons également que les usagers de drogues de Baltimore où eut lieu une de ces évaluations consommaient entre 25 et 55 mg d'héroïne pure par jour, c'est-à-dire moins d'un dixième de gramme.

L'étude américaine servit de référence et, en février 96, le Subutex® fut disponible en France. »

III. La méthadone

La méthadone est un opioïde analgésique. D'après le travail d'Andrew Preston(46), « l'histoire de la méthadone débute avec son précurseur la péthidine (en France le Dolosal®). Créée en 1937 par deux scientifiques allemands : Max Eisleb et Gustav Schaumann, la péthidine permit de soulager rapidement les douleurs liées à l'accouchement chez des milliers de femmes. L'usine de la compagnie qui les fabriquait (IG Farben) étant située à Höchst-am-Main, la péthidine fut baptisée du numéro de série : Höchst 8909. Plus tard elle fut appelée Dolantin®.

Comme beaucoup de recherches dans le domaine des antalgiques on était à la recherche d'une molécule efficace mais ne présentant pas de risques d'accoutumance et de dépendance comme ceux des opiacés connus. Ils crurent avoir réussi avec la péthidine...

Des collègues de Eisleb et Schaumann, les Docteurs Max Bockmühl et Gustav Ehrhart continuèrent leur recherches sur la structure moléculaire du principe actif du Dolantin®, espérant créer un analgésique suffisamment différent de la morphine pour proposer une alternative aux opiacés dont la prescription avait très mauvaise réputation dans l'Allemagne nazie.

En 1938, parmi leurs 300 créations, ils mirent au point la formule telle que nous la connaissons actuellement de la Méthadone, cette dernière fut enregistrée sous le label « Höchst 10820 » et plus tard fut baptisée Polamidon®.

Les chercheurs de Höchst firent suffisamment de recherches pour démontrer les qualités analgésiques de la méthadone. Pour ne pas se faire déposséder, le 25 septembre 1941, Max Bockmühl et Gustav Ehrart remplirent un formulaire afin de breveter leur découverte. Après ça, ils remirent leur produit aux militaires sous le nom de code « Amidon » pour une série de tests plus vastes. Les tests militaires ne furent pas concluants et dans ce contexte de guerre aucune production ne fut lancée, les recherches pour mettre au point de nouveaux médicaments analgésiques continuèrent.

Les accords signés à la fin de la guerre obligèrent l'Allemagne à remettre tous ses brevets, découvertes et marques déposées aux alliés. Le pays fut partagé par les vainqueurs ; la société Höchst se trouvait dans le secteur sous contrôle américain. Les autorités américaines dépêchèrent une équipe de quatre personnes – Kliederer, Rice, Conquest et Williams – afin d'évaluer les travaux des chercheurs de Höchst durant la guerre. En 1945, leur rapport fut publié par le United State Department of Commerce.

Ce fut une des premières publications documentant les effets de la méthadone. Cette drogue, bien que chimiquement différente, avait des effets analgésiques proches de la morphine. Tout le stock des créations chimiques de Höchst fut saisi par les américains et les formules des inventions furent distribuées librement dans le monde entier. La méthadone ainsi que d'autres produits débutèrent ainsi une carrière commerciale dans l'industrie pharmaceutique. Les bénéficiaires purent choisir le nom commercial ou de marque déposée qu'ils voulaient.

La compagnie pharmaceutique US Eli-Lilly choisit le nom de « Dolophine® » que de nombreuses personnes prétendirent inspiré par le prénom de Adolph Hitler. Mais ce nom fut probablement inspiré par le nom français « douleur » lui même dérivé du latin « dolor » et phine proviendrait de « fin », le tout donnant l'idée de « fin de la douleur ».

En 1947, une équipe américaine, qui expérimenta largement la méthadone, sous la direction du Dr Isbell, publia un résumé de ses travaux. Mais ils firent comme les militaires allemands et employèrent des doses bien trop élevées de méthadone. A certains volontaires on injecta jusqu'à 200 mg quatre fois par jour. A de telles doses, Isbell observa « un rapide développement d'une tolérance ainsi qu'une euphorie » et probablement quelques décès qui furent passé sous silence. On dut diminuer les doses car les volontaires souffraient de « toxicité...inflammation

cutanées... profonde narcose... » et une apparence clinique de malaise général. Mais tout le monde ne trouva pas la méthadone sans intérêt ni attrait. Des médecins affirmèrent que : « des personnes dépendantes de la morphine répondent positivement à la méthadone. »

Ces expériences amenèrent les chercheurs US à mettre sévèrement en garde contre le potentiel addictif de la méthadone : « Nous pensons que si la fabrication et l'utilisation de la méthadone (déjà appelée ainsi) ne sont pas strictement contrôlées, la dépendance à ce produit deviendra un grave problème de santé publique. »

Alors que les scientifiques US récoltèrent la renommée, les créateurs allemands de la méthadone ne présentèrent leur travail original qu'en juillet 1948 et il ne fut pas publié avant 1949.

Les premières publications d'après-guerre voulurent démontrer que, par rapport aux autres analgésiques centraux, les avantages de la méthadone étaient minimes comparés à ses inconvénients tels que : nausées, dépression respiratoire et devant le danger d'une forte dépendance.

Seule l'armée américaine faisait une très parcimonieuse utilisation expérimentale de la méthadone en tant qu'antidouleur quand en 1965, les médecins américains Marie Nyswander et Vincent Dole, en relisant la littérature spécialisée, eurent l'idée d'employer le produit pour un nouvel usage. Ce couple, à présent célèbre, cherchait un médicament pour traiter les personnes dépendantes de l'héroïne. Ils espéraient trouver un traitement de type opiacé qui puisse être utilisé par voie orale et qui n'entraînerait pas une augmentation des doses pour maintenir l'effet recherché. »

Ainsi Touzeau et Bouchez(47) nous rapportent que : « Vincent Dole, interniste spécialisé dans les maladies métaboliques recevait en 1962 la responsabilité de développer à l'Université Rockefeller de New-York, le conseil de recherche sur les toxicomanies. Il devait assumer des fonctions administratives tout en s'intéressant à un domaine clinique dont il ignorait tout. Marie Nyswander qui rejoignit assez vite son équipe, n'était pas une inconnue à New-York, puisqu'elle avait publié en 1956 le livre " the drug addict as a patient " qui retraçait les expériences cliniques menées dans son centre d'accueil où elle traitait de nombreux musiciens de jazz, et les limites d'une approche purement psychologique. A l'époque, les premières prescriptions de morphine faites à des toxicomanes avaient permis de mener une série

d'observations scientifiques et de constater que les patients parlaient, dans des contextes cliniques variables, de leur besoin de consommer de l'héroïne et de leur désir de se procurer la stricte dose pour calmer leur envie de ne plus être en manque. Dole et Nyswander en conclurent alors que les toxicomanes pourraient stabiliser leur mode de vie, si la prescription d'un agoniste opiacé leur permettait de ne plus ressentir ce besoin itératif de drogues. Ils commencèrent par expérimenter des opioïdes avec une durée de vie limitée, essais qu'ils abandonnent assez vite pour tester l'intérêt du recours à la méthadone, d'action plus durable, n'entraînant pas de phénomène de tolérance, bien que donnée à des posologies régulièrement croissantes. D'où, en 1967, l'hypothèse que la toxicomanie bouleverse profondément le métabolisme créant ce besoin « physiologique » d'opiacés, rendant difficiles (pour ne pas dire impossibles) les objectifs d'abstinence à court terme. L'héroïnomane, en « déficience » métabolique avait, dans cette hypothèse, besoin de ses opiacés, comme un diabétique insulino-dépendant de son insuline... Depuis, cette façon d'appréhender les rechutes et de proposer une nouvelle approche thérapeutique est devenue un modèle repris dans le monde entier. Mais la déception des patients était fréquente aux Etats-Unis, du fait de l'encadrement psychosocial insuffisant, de l'inadaptation des doses et des durées de traitement, et surtout, de la bureaucratisation rapide des « programmes ».

En 1952, la France découvrait le premier neuroleptique, découverte bientôt suivie de celle de familles entières de tranquillisants (méprobamate, diazépam). En 1957, le premier antidépresseur développé initialement comme antituberculeux est mis sur le marché... C'est bien dans ce contexte général marqué par le développement des approches pharmaco-thérapeutiques de troubles longtemps pris en charge exclusivement par des techniques psychothérapeutiques que les hypothèses de Dole et Nyswander trouvèrent un « renfort » et une application.

De ce fait, la méthadone apparaissait comme un traitement de choix, puisqu'il suffisait d'une prise orale quotidienne pour stabiliser le comportement du toxicomane, réduire son envie de prendre de l'héroïne, lui permettre de faire des démarches pour s'insérer (" s'acheter des ice-creams et fréquenter les cours du soir "). De plus, elle n'avait pas, en prise régulière, d'effets euphorisants.

Pour tester l'hypothèse d'un blocage des récepteurs opiacés par la méthadone, l'équipe de Dole administrait alors, par voie intraveineuse, de la morphine à certains toxicomanes, alors que derrière la porte, une étudiante, Mary Jeanne Kreek, attendait, une seringue remplie d'un antagoniste, à la main, prête à pallier en urgence le surdosage d'opiacés ! Mais, la méthadone bloquait bien les effets de l'héroïne, phénomène qui s'explique pharmacologiquement.

Dès 1970, le traitement par la méthadone est reconnu aux Etats-Unis, qui en étendront l'usage. Malheureusement, les différentes pratiques furent souvent discutables. L'élargissement des indications débouchent secondairement sur des résultats qui, de loin, ne sont pas aussi positifs que les premiers obtenus par Dole, qui proposait des indications de traitement et des règles précises : plus de quatre ans de dépendance avérée ; des échecs aux modalités classiques de prises en charge ; plus de 21 ans ; induction hospitalière de traitement... La méthadone est vendue au marché noir et provoque alors des cas de décès. Les modalités pratiques du suivi du traitement sont alors discutées dans des contextes sanitaires et de politiques fédérales assez variables. Dans les années 80, les évaluations sont aussi nombreuses, que contradictoires. »

Les évaluations de Sell et Simpson de 74 et 76 ont comparé 11 000 patients sous traitement de méthadone à 12 000 sous d'autres traitement. La méthadone donne de meilleurs résultats en ce qui concerne la diminution de consommation d'héroïne et la réduction des actes délictuels.

Selon Mary Jeanne Kreek, à la fin des années 80, 150 000 personnes ont suivi aux Etats-Unis un traitement de méthadone, de 55 à 80 % d'entre eux ont poursuivi le traitement au delà de deux ans, et pour ceux là, 5 à 10 % continuaient à prendre de l'héroïne.

« Cooper en 83 fait un rapport complet sur les programmes méthadone aux Etats-Unis pour le compte du NIDA. Il analyse notamment le rôle des programmes de soutien, des mesures d'insertion professionnelle et de différentes méthodes psychothérapeutiques éprouvées, associées à la méthadone. Les pratiques de dispensation restent différentes, tout comme les services associés dans les programmes ou les adaptations posologiques.

Toutefois, c'est aux études de Ball et Ross(48) que l'on doit d'avoir mis à jour les différences de résultats obtenus par les centres, essentiellement liés à la qualité des programmes et non en priorité à l'évolution de la toxicomanie sous traitement de substitution.

En comparant cinq centres de New York, Baltimore et Philadelphie, ils ont pu mettre en évidence que la consommation de drogue diminuait lorsque la durée du traitement était plus longue, puisqu'après dix mois d'interruption de la méthadone, 82 % des patients étaient redevenus dépendants. Parmi les patients qui suivaient régulièrement le traitement, la délinquance avait diminué de 80 %. Les résultats variaient d'un centre à l'autre mais leur efficacité semblait liée à la qualité de la direction des programmes, au travail d'équipes expérimentées et stables, à l'offre de services associés bien intégrés et à des posologies de méthadone suffisantes.

Ils se sont intéressés aux facteurs prédictifs de réussite des programmes et ont pu montrer que la durée de rétention était liée à la qualité de l'accompagnement psychosocial, aux actions de réinsertion menées, aux orientations thérapeutiques prises, vers des cures de long terme et toujours aux dosages de méthadone suffisants (pas moins de 60 mg par jour) ainsi qu'à une équipe compétente, stable et connaissant les produits. Ces critères de qualité de programmes semblent influencer plus sur l'efficacité du traitement méthadone que les consommations plus ou moins «sévères» et les actes de délinquance des patients. L'importance de l'accompagnement a été soulignée dans une étude de Mac Lellan(49) comparant à dose identique de méthadone, avec des services identiques, trois modalités d'encadrement différents. Il arrive aux mêmes conclusions que Ball et Ross.

En France dès 1973, deux centres sur les quatre sollicités, décident d'utiliser la méthadone dans le cadre de maintenances thérapeutiques : Sainte Anne sous l'impulsion du Professeur Pierre DENICKER et Fernand-Widal avec le Professeur Etienne FOURNIER. Son utilisation reste expérimentale dans le cadre d'un protocole élaboré par la Direction Générale de la Santé pour préserver le caractère rigoureux et confidentiel de cette démarche de soin, compte tenu des réserves des spécialistes en toxicomanies et des tergiversations des autorités de tutelles. En 1987, ce protocole est revu et assoupli. Une seule équipe, dans le cadre du centre Pierre Nicole, développe un nouveau programme complémentaire des précédents, l'Action Méthadone Insertion, conçu pour des usagers n'arrivant pas à mener un travail sur

eux-mêmes, dans des situations de crise (rechutes multiples), souhaitant élaborer un projet de vie sans drogue.

En 1994, après la conférence interuniversitaire de Châtenay-Malabry sur « Intérêts et limites des traitements de substitution dans la prise en charge des toxicomanes » rédigée par Christoforov(50), on note que le développement des traitements de substitution a répondu à un double objectif de réduction des risques et d'amélioration de la prise en charge sanitaire et sociale des toxicomanes. Des premiers projets extrahospitaliers comme celui de la Clinique Liberté ont alors vu le jour et d'autres ont suivi (Médecins du monde, Mutualité Française...). La plupart des centres spécialisés ont développé des programmes de traitements, se sont « médicalisés » et ont participé à des réseaux de soins ambulatoires construits sur le modèle des réseaux V.I.H. ville-hôpital. »

L'AMM de la méthadone est délivrée en 1995.

IV. Buprénorphine-naloxone

Ce nouveau traitement, associant la buprénorphine à la naloxone (Suboxone®) a été introduit en janvier 2012. Composé de buprénorphine qui sature les récepteurs opiacés, et de naloxone qui est un antagoniste direct de ces récepteurs. Il permet de dissuader l'usage détourné par administration intraveineuse (IV) de la buprénorphine haut-dosage.

La suboxone® (chlorhydrate de buprénorphine et chlorhydrate de naloxone) est un comprimé sublingual, distribué en deux dosages : 2 mg de buprénorphine/0,5 mg de naloxone et 8 mg de buprénorphine/2mg de naloxone.

Du fait de sa récente mise à disposition, nous avons peu de recul sur l'association buprénorphine/naloxone. On sait à l'heure actuelle grâce au travail de Collin, Tricotel et Courné(51) que « les seules données disponibles (échantillon généraliste des bénéficiaires de l'assurance maladie) témoignent d'une faible pénétration de la Suboxone® sur le marché. Depuis janvier 2012, moins de 1,5 % des sujets sous TSO auraient bénéficié d'au moins un remboursement. D'autres études comme l'étude épidémiologique mise en place dans le cadre du plan de gestion des risques national et l'étude Observation des pharmacodépendances en

médecine ambulatoire (Opema), enquête nationale transversale conduite annuellement auprès d'un réseau de médecins généralistes, permettront de compléter ces données en apportant des informations sur les caractéristiques sociodémographiques, les co-consommations de produits et l'état de santé des patients traités.

Si la méthadone s'adresse plus particulièrement à des patients présentant une dépendance sévère, ayant des difficultés à renoncer à l'injection, en grande précarité, ayant une poly-consommation de drogues et présentant des comorbidités psychiatriques importantes et suivis essentiellement en centres de soins spécialisés, la buprénorphine, elle a permis d'introduire et d'élargir la prise en charge des patients toxicomanes en cabinet médical de ville. La place de l'association buprénorphine/naloxone dans la stratégie thérapeutique reste à définir.

On pourrait effectivement s'interroger sur l'opportunité du maintien de deux formes de buprénorphine sur le marché français. D'autres pays, dans lesquels l'association buprénorphine/naloxone est commercialisée depuis plus longtemps, ont fait part de leur expérience. Aux États-Unis, où la buprénorphine et la buprénorphine/naloxone ont été mises à disposition simultanément en avril 2003, l'association est la forme majoritairement utilisée (>75 % des patients sous buprénorphine) ; comparée aux usagers de buprénorphine seule, son administration par voie IV est moins fréquente. En Australie, les deux traitements de buprénorphine sont disponibles depuis 2006. La proportion d'injections de buprénorphine/naloxone s'est stabilisée en 2009, avec environ quatre fois moins d'injections chez les usagers de buprénorphine/naloxone. L'expérience malaisienne est différente puisque l'introduction de l'association buprénorphine/naloxone, en janvier 2007, s'est simultanément accompagnée du retrait de la buprénorphine seule .

Il est difficile d'interpréter les résultats de ces études et de les transposer aux patients français traités par TSO. La grande hétérogénéité, au niveau international, des politiques sanitaires de prise en charge de la dépendance aux opiacés, notamment en termes de conditions de prescriptions et de délivrances des traitements de substitution, et des caractéristiques intrinsèques des patients ne permet pas de conclure.

On note que les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques de la naloxone, qui limiteraient le recours à la voie IV chez les usagers, confèrent un avantage non négligeable à l'association buprénorphine/naloxone. L'association, de

par ses propriétés, se destinerait finalement aux patients en cours de traitement « intermittents » (prise en charge occasionnelle) ou « naïfs » aux traitements de substitution, mais est-elle pour autant une alternative à proposer aux deux-tiers des patients suivis et stabilisés par la buprénorphine seule? Le peu de données publiées tend à montrer que le passage de la buprénorphine seule à la buprénorphine/naloxone paraîtrait bien accepté et toléré par les patients, avec un contrôle satisfaisant du syndrome de sevrage. Cependant, une étude australienne réalisée chez 17 patients suggère que ce passage nécessiterait une augmentation posologique. Cette adaptation pourrait potentiellement exposer le patient à un syndrome de sevrage.

Les principales contre indications du Suboxone® sont :

- hypersensibilité à une des substances actives
- insuffisance respiratoire sévère
- insuffisance hépatique sévère
- intoxication alcoolique aiguë ou délirium tremens

En conclusion, dans l'état actuel des connaissances, l'association buprénorphine/naloxone apparaît comme un traitement supplémentaire dans la prise en charge médicamenteuse de la dépendance aux opiacés, pour lequel l'expérience française est encore modeste et dont les données de sécurité doivent encore être renforcées avant toute prise de décision sanitaire. »

DISCUSSION

On l'aura vu au cours des siècles, l'homme a découvert les propriétés du pavot à opium, et surtout a acquis la possibilité d'en extraire les principes actifs. Ces découvertes ont pu avoir différents impacts sur la pratique médicale du moment et également des impacts socio-culturels importants.

La découverte progressive des propriétés de la plante va modifier les habitudes de vie des populations au niveau local en développant bien sûr des sites de culture adaptés. Mais surtout l'opium va être rapidement source d'échanges commerciaux. Ces échanges commerciaux et les grands conflits de chaque époque permettent une diffusion large et rapide de l'opium. Ainsi dans quasiment chaque société ou civilisation on retrouve des modes d'utilisations voire des indications thérapeutiques spécifiques mais ayant d'évidents points communs.

Outre ses utilisations thérapeutiques, l'opium a bien sûr été utilisé de manière récréative. Ce qui aboutira à la fin du 20^{ème} siècle à la mise en place des traitements de substitution, au cœur de la politique de réduction des risques mises en place par les gouvernements.

Ainsi pour élargir le champ de ce travail et l'utiliser dans notre pratique quotidienne, il apparaît intéressant de nous pencher sur les modalités pratiques d'utilisation de ces molécules.

Retour sur la buprénorphine :

Comme nous l'avons vu précédemment la buprénorphine est un traitement de substitution par voie orale très utilisé en pratique du fait de ces propriétés. Nous allons maintenant nous pencher sur une approche pharmacologique et pratique de ce traitement afin de mieux en adapter les modalités d'utilisation.

Il s'agit donc d'un agoniste opiacé partiel avec une affinité élevée pour les récepteurs opiacés. Par conséquent, ses effets et effets secondaires sont similaires à ceux des opiacés. Ainsi il va prévenir les symptômes de sevrages et diminuer le craving. Mais la buprénorphine va diminuer les effets des autres opiacés, du fait de

son agonisme partiel pour les récepteurs opiacés il y a donc moins de risques de surdosage. Cependant il n'est pas dénué d'effets secondaires : Le risque de surdosage (majoré si la prise de buprénorphine est associée avec la prise de benzodiazépine) est représenté surtout par les risques respiratoires et classiques des opiacés. Les principales précautions sont la surveillance de l'apparition d'une détresse respiratoire et la mise en place de mesures de prévention du risque d'inhalation bronchique. En théorie sans dépasser la dose de 16mg par jour il y a très peu de risques de surdosage. Les autres effets secondaires sont classiques comme les troubles du sommeil, les céphalées, la constipation, les nausées, et la sécheresse buccale lors des premiers jours de prise du traitement. Il paraît évident qu'il existe une contre indication formelle avec la Méthadone et les analgésiques morphiniques pallier 3. L'association est déconseillée avec la naltrexone, la codéine, et les analgésiques pallier 2. Ses autres contres indications formelles sont l'hypersensibilité à la buprénorphine, l'âge de moins de 15 ans, les insuffisances respiratoires et /ou hépatiques sévères

Le risque de somnolence est majoré on l'a vu en cas de surdosage ou de prise simultanée d'alcool (contre indiqué) et d'anxiolytique ou hypnotiques, qui nécessiteront, de ce fait, des adaptations posologiques s'ils sont utilisés de manière concomitante.

Concernant la grossesse et l'allaitement, son utilisation est possible durant la grossesse avec adaptation des posologies, mais il peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage du nourrisson souvent retardé de quelques heures à plusieurs jours après la naissance.

La durée d'action de la buprénorphine est plus longue, ce qui est utile dans un contexte de prise unique journalière, afin de diminuer les habitudes de répétitions de consommations. Le profil de sevrage est généralement plus léger mais sa facilité d'utilisation en fait un traitement de référence.

Voyons maintenant ses formes galéniques. Le subutex® (chlorhydrate de buprénorphine) est un comprimé sublingual, disponible en 0,4 mg, 2 mg et 8 mg.

Mais ces formes galéniques permettent malheureusement des mésusages notamment par voie IV ou nasale. Ainsi il apparaît qu'un certain nombre de consommateurs détournent la forme galénique initiale du produit afin de pouvoir se l'injecter, il s'agit bien souvent de patients ayant eu l'habitude de l'utilisation de la voie IV pour la prise d'héroïne, à la recherche d'effets plus importants ou par souvenir de l'injection (la dépendance au geste de l'injection est appelée *kentomanie*). Ce mode d'utilisation est très dangereux et amène de nombreuses complications car le produit n'est pas fabriqué pour être injecté. Il y a ainsi un risque de phlébites ou embolies pulmonaires très important en plus des risques habituels de l'injection.

L'absorption par voie nasale existe également chez les usagers ayant eu l'habitude de ce type de prise. Ce mode prise est peu efficace et il comporte peu de risques locaux.

« L'enquête Opema complète les dispositifs de surveillance et d'évaluation de la pharmacodépendance déjà existants, dont ceux de l'enquête Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse (Oppidum). Cette dernière, qui recueille des informations sur l'usage de substances psychoactives auprès de sujets hospitalisés dans des structures de soins ou en ambulatoire, est certainement, en France, l'outil le plus adapté pour apporter des éléments de réponse à la problématique du mésusage, concernant notamment le recours à la voie IV de la buprénorphine, seule ou associée à la naloxone. Les données Oppidum 2009 montrent que l'utilisation de la voie IV pour les patients sous buprénorphine est stable depuis 2007 et concerne 7 % des patients sous protocole médical et 16 % hors protocole médical. »

Retour sur la méthadone :

La Méthadone est un agoniste des récepteurs opiacés. C'est l'autre traitement de référence dans la prise en charge des addictions aux opiacés. Son mode d'action fait que la prise d'une dose suffisante empêche l'apparition d'un syndrome de manque et bloque l'effet de l'héroïne consommée parallèlement par saturation des récepteurs aux opiacés. Compte tenu de sa demi-vie longue (de 24 à 36 heures en moyenne avec pourtant des variations individuelles importantes) elle permet une prise unique journalière qui est compatible avec une vie sociale et professionnelle

normale. En prise régulière, l'effet euphorisant de la méthadone est quasi-inexistant et n'entraîne pas de modification de la conscience ou des capacités intellectuelles. Elle est dépourvue de phénomène de tolérance qui peuvent entraîner une augmentation des posologies au cours d'un traitement durable. Cependant prise en dehors du cadre de substitution, elle entraîne, une dépendance de même type que les autres opiacés.

La méthadone agit sur des sites cérébraux, elle se fixe sur les récepteurs opiacés et peut induire des effets directement liés à l'occupation des sites récepteurs opiacés :

Ainsi on retrouve un effet central sédatif : analgésie, sédation, atténuation des réflexes de toux, voire dépression respiratoire en cas de surdosage.

Un effet central stimulant : vomissement (effet initial si absence de tolérance aux opiacés), myosis (pupilles rétrécies), bradycardie (rythme cardiaque ralenti) et une action sur les systèmes hormonaux : modifications des productions d'hormones hypophysaires (avec retentissement sur les hormones en aval thyroïdiennes, cortico-surréaliennes, sexuelles).

Mais aussi une action périphérique : constipation, baisse de la tension artérielle, prurit par libération d'histamine, difficultés à uriner.

Ces phénomènes sont particulièrement marqués chez des sujets qui n'ont développé aucune tolérance aux opiacés. En revanche, chez les patients dépendants de longue date, ils agissent davantage sur les dis-régulations des récepteurs et des systèmes hormonaux.

Ce traitement est initié uniquement par des médecins exerçants en centre spécialisé de soins aux toxicomanes, sur la base du volontariat et avec contrôle urinaires périodiques (de 1 à 2 fois par semaine lors des 3 premiers mois de prescription, puis passé cette période de 2 fois par mois)

Au moment du relais avec le médecin de ville la dernière ordonnance issue d'un centre spécialisé devra comporter le nom du médecin de ville qui suivra le patient.

Les posologies d'initiation du traitement sont de 20 à 30 mg selon le niveau de dépendance physique et doit être prise au moins 10 heures après la dernière prise

d'opiacés. L'adaptation posologique se fera progressivement par palier de 10 mg par semaine pour obtenir une dose d'entretien de 60 à 100 mg par jour.

L'étude australienne de Caplehorn et Bell(52) a permis de montrer que « les posologies inférieures à 60 mg sont considérées comme insuffisantes ; ce qui permet de clore un débat qui a duré dix ans aux Etats-Unis. Ces doses sont en effet associées à une moindre compliance au traitement et à des prises plus régulières d'héroïne. Les résistances de certaines équipes aux adaptations posologiques fortes se retrouvent surtout parmi celles qui ont défini des objectifs plutôt idéologiques aux programmes et sont moins pragmatiques car elles ne privilégient pas les données cliniques. Les adaptations cliniques ne peuvent être effectuées qu'en relation étroite avec le patient sur des signes souvent subjectifs qu'il faut pouvoir saisir pour les prendre en compte. »

Le traitement doit être administré en une prise unique quotidienne et sa diminution se fera également très progressivement par paliers de 5 à 10 mg.

La méthadone existe sous forme sirupeuse, saturée en sucre (xylose spécifique de la fabrication française), et sous forme de gélule. En France la forme sirupeuse est toujours celle prescrite d'emblée cependant il arrive qu'au bout d'un certain temps on propose au patient la forme gélule ainsi comme nous le rappelle la commission de transparence de l'HAS en décembre 2007(53) : La forme gélule sera d'emblée prescrite à la posologie correspondant à la posologie d'entretien atteinte avec la forme sirop. La première prise de gélule doit avoir lieu le lendemain de la dernière prise de sirop, à l'heure habituelle. La posologie se situe habituellement entre 60 et 100 mg/jour, même si des doses supérieures peuvent être nécessaires chez certains patients. Les modifications de posologies ultérieures seront fondées, comme pour la forme sirop, sur la réévaluation clinique du patient en tenant compte des prises en charges associées.

Pour aider le clinicien à adapter les posologies, on dispose de données pharmacologiques :

« Les taux de méthadonémie résiduelles, que l'on peut analyser. Elles sont encore sujettes à discussions, car les variations individuelles sont importantes, mais il faut retenir que des concentrations résiduelles inférieures à 100 ng/ml sont insuffisantes, qu'à partir de 200 ng/ml, les signes de manque ont une forte probabilité d'être inexistant dans la journée ; qu'aux alentours de 400 ng/ml, l'appétence pour l'héroïne est réduite et la plupart des patients stabilisés. Il n'en reste pas moins vrai que Khan (54) suggère une fenêtre thérapeutique située entre 400 et 600 ng/ml pour obtenir les meilleurs résultats cliniques. Ces données restent toutefois des indications sur lesquelles le clinicien peut s'appuyer davantage pour orienter les adaptations de posologies que pour les organiser. Pour les patients « métaboliseurs rapides », l'alternative est de prescrire des doses fractionnées, réparties sur 24 heures.

La tendance actuelle à prescrire des posologies élevées se justifie par le désir de se conformer à un modèle nouveau. En évitant d'adapter sa pratique clinique d'un point de vue uniquement pharmacologique, mais en s'appuyant sur l'évaluation objective que de fortes posologies sont souvent bénéfiques pour le patient et cela d'autant plus, que l'on a diagnostiqué chez lui des signes patents de troubles psychiatriques associés, une codépendance avérée à l'alcool ou à d'autres substances illicites. La méthadone agirait alors indirectement par ses effets anxiolytiques et antipsychotiques. »

De même les conditions d'arrêt du traitement sont précises, si une tentative d'interruption du traitement de substitution est décidée, une décroissance posologique très progressive est impérative, en respectant un intervalle d'au moins une semaine entre chaque diminution (de 1 à 5 mg) de la posologie. Une prudence particulière est recommandée pendant toute cette période, et le suivi sera rapproché afin de détecter, d'une part tout symptôme clinique évoquant un syndrome de sevrage (à compenser immédiatement par un retour au palier posologique précédent), et d'autre part toute reprise des conduites addictives, qui serait incompatible avec la poursuite du traitement par la forme gélule.

Les intoxications à la méthadone peuvent apparaître entre 30 mn et 120 mn après la prise orale : pupilles rétrécies ne réagissant pas à la lumière, état de somnolence ou de coma, détresse ou arrêt respiratoire, vomissement parfois, hypotension, et parfois œdème pulmonaire. Ces signes sont traités par les antagonistes opiacés qui permettent une amélioration immédiate de l'état clinique. Comme on le retrouve dans le travail d'Eliez(55) La dose létale de méthadone chez des sujets non dépendants est de 0.8 à 1.5 mg/kg de poids corporel (50 mg chez l'adulte en moyenne et 10 mg chez l'enfant). La méthadone entraîne une dépendance, interrompue brutalement, des signes de manque peuvent apparaître 24 heures plus tard : état de faiblesse, sueurs, douleurs, vomissements et diarrhées, troubles du sommeil.

La prise régulière de méthadone peut s'accompagner d'effets secondaires essentiellement au cours des six premiers mois de traitement, résolutifs en majorité mais ré-émergeant au cours des augmentations de posologies avec notamment des accès de sueur, une constipation, des troubles sexuels (baisse de la libido, des performances sexuelles, anéjaculation parfois), des difficultés de concentration ou de sommeil (souvent liées à des posologies inadéquates). Les effets sur le sommeil semblent plus durables avec une diminution de la qualité globale du sommeil sous méthadone sur les enregistrements électro-encéphalographiques de nuit. Les variations de l'humeur sous méthadone ne sont pas difficiles à objectiver, mais il semble difficile de les rattacher à un effet spécifique du traitement plutôt qu'à des phénomènes réactionnels.

Il est important de connaître les interactions de la méthadone avec d'autres médicaments.

La rifampicine et la phénytoïne accélèrent la clairance de la méthadone par induction du cytochrome p450, en réduisant son action nécessitant des augmentations de posologies.

Les médicaments qui bloquent la cytochrome-oxydase vont à l'inverse augmenter l'effet de la méthadone, comme la cimétidine, ou l'antidépresseur fluvoxamine d'après l'étude de Bertschy, Bauman et Eap (56)(57)

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase sont déconseillés.

Les initiations de traitement par antiprotéases sont soumises, dans certains centres, à une surveillance pharmaco clinique.

Les benzodiazépines peuvent potentialiser l'inhibition des fonctions respiratoires comme les hypnotiques ou l'alcool avec la méthadone. En pratique clinique, des patients peuvent utiliser ces phénomènes de potentialisation centrale, des effets sédatifs en consommant de l'alcool avec des benzodiazépines, mais la durée d'action de la méthadone est alors souvent plus courte.

Les consommations de cocaïne régulières exposent à des complications multiples y compris des manifestations psychiatriques d'ordre psychotiques. Les examens d'urine prennent toute leur importance pour les diagnostiquer ou lors des rechutes. Malheureusement, il n'existe aucune stratégie de traitement qui fasse l'unanimité. Le recours à des antidépresseurs sérotoninergiques peut sembler utile, mais leur action est transitoire et partielle.

« Au total, il semble raisonnable de privilégier l'adaptation du traitement méthadone aux besoins des patients, plutôt que de réduire les doses dispensées ou limiter les offres de soins. Quant à l'alcool, il est souvent consommé en plus, mais « oublié », alors qu'il est responsable d'une mauvaise compliance au traitement méthadone. Il faut alors pouvoir, le cas échéant, fractionner les prises. Attention ! L'alcool contribue surtout per os au développement de complications psychiatriques secondaires, manifestations phobiques, attaques de paniques, éléments dépressifs, troubles du caractère avec agressivité. Ces difficultés nécessitent des soins spécifiques. Des observations récentes amènent à observer sous des posologies de méthadone plus élevées (plus de 100 mg/j), des réductions de certaines conduites de poly- usages. »

Les contre-indications absolues sont l'âge inférieur à 15 ans, les insuffisances respiratoires graves, évidemment l'hypersensibilité au produit et la prise d'un traitement concomitant par un agoniste antagoniste morphinique (pentazocine, buprénorphine, nalbuphine), par un antagoniste morphinique (naltrexone) ou par le sultopride.

Les effets de la méthadone sur la femme enceinte et sur l'enfant qu'elle porte ont été largement étudiés dans la littérature. La mise en place d'un traitement par la méthadone en cours de grossesse permet :

- de limiter les risques de syndromes de manque répétés sous héroïne
- de favoriser un suivi médical et obstétrical pour la grossesse

- de réduire les consommations de substances illicites
- de développer les compétences maternelles

Malheureusement, ce médicament de substitution expose le nouveau-né à un syndrome de sevrage inconstant. Dans 50 % des cas le recours à un traitement par opiacés est nécessaire. Le retentissement, à terme sur le développement de l'enfant, est en pratique inexistant au regard des conditions de vie et éducative.

Cependant deux points de discussion apparaissent : les suivis réalisés directement à partir des services d'obstétrique montrent des résultats plus probants, soulignant sans doute la nécessité d'un accueil spécifique pour les femmes toxicomanes. En revanche, chez les femmes enceintes qui inhalent l'héroïne sans l'injecter, les bénéfices de la substitution semblent moins nets.

CONCLUSION

Pour conclure ce travail, nous avons donc revu les différentes utilisations historiques de l'opium, antalgiques, mais aussi hors thérapeutiques qui ont participées à la naissance de l'addictologie. Et par delà à la création et à la mise en place de traitements de substitution. Après avoir revu les modalités pratiques d'utilisation de ces traitements. Il peut paraître intéressant de noter que les traitements de substitution ne seraient absolument pas apparus si l'homme n'avait pas cherché à produire les opiacés de manière synthétiques (opioïdes). Afin d'améliorer le rendement commercial en diminuant éventuellement les couts de production mais aussi en permettant de développer des nouvelles molécules afin de mieux cibler les effets recherchés et de diminuer certains effets indésirables. L'homme s'est donc dès qu'il le pouvait lancé dans une recherche frénétique concernant les opioïdes ce qui permettra de développer des molécules de mieux en mieux adaptées et puissantes pour notamment la prise en charge de la douleur. (fentanyl®, sufentanyl®...)

De nombreux auteurs décrivent que les opiacés de synthèses apparus au 20ème siècle furent à la base de ce qu'on appelle « nouveaux produits de synthèse». Ainsi à la suite des premiers grands textes internationaux régissant l'opium on a vu rapidement apparaître des dérivés opiacés de synthèse afin de contourner la loi et de continuer de répondre à une demande (dibenzoinemorphine et acétylpropionylmorphine très vites interdites).

Les drogues de synthèses sont dénommées ainsi car leur synthèse est la plupart du temps effectuée en laboratoire par un chimiste et leur composition est variable selon les produits ou effets recherchés. Mais ces composants sont identifiés la plupart du temps d'un point de vue chimique et ainsi existent au point de vue législatif puisqu'ils sont inscrits aux différents tableaux des stupéfiants.

Les « nouveaux produits de synthèse » qui bien que stricto sensu font partie des drogues de synthèse, ne doivent leur existence que par ce qu'ils sont élaborés en utilisant des composants non encore identifiés par les textes législatifs. Ainsi ils sont le plus souvent regroupés sous le terme « légal highs » ou « research chemical (RC)» et profitent d'un vide juridique. C'est ainsi que dans les années 1990 grâce au développement d'internet on a vu apparaître un marché en ligne pour ce type de produits présentés comme des sels de bain ou du cannabis synthétique. Ils sont

principalement dérivés des tryptamines et des phényléthylamines. Au fur et à mesure des années apparaissent les pipérazines, les analogues de la catinone et les pyrovalérone mais aussi des cannabinoïdes synthétiques, au fur et à mesure de leur apparition la loi se modifie et les inclus dans les tableaux des stupéfiants. Mais elle reste toujours avec un pas de retard.

En 2004 une importante opération est menée par la DEA américaine et aboutit à la fermeture de la plupart des sites marchands, qui ne mettront que quelques mois à se reformer sous d'autres nationalités. Il existe même actuellement un commerce physique de ces RC dans les smart shop néerlandais. Le réel risque actuel avec ces produits c'est que les vendeurs essayent de banaliser ces substances sous couvert de leur « inexistence légale » mais ils sont très puissants.

Lors de la création des RC ils s'adressaient vraiment à des publics avertis et habitués à ces substances très puissantes, type LSD ou MDMA. Ainsi que le décrivent Alexander et Ann Shulgin dans leurs ouvrages : TiHKAL(58) et PiHKAL(59) (littéralement Tryptamines i have known and loved et Phényléthylamines i have known and loved).

L'histoire des opioïdes et de ces produits se recoupe puisque qu'on désigne également ces produits sous le terme : « désigners drogues » c'est à dire drogues faites sur mesure, utilisé notamment par Gary L.Henderson pour désigner des analogues synthétiques du fentanyl présents sur le marché sous le nom de « china white », qui furent à l'origine des premières victimes directes de ces nouveaux produits de synthèse, une synthèse ratée provoqua chez quelques consommateurs des syndromes parkinsoniens irréversibles.

Ainsi pourquoi ne pas imaginer que sous couvert d'une rentabilité financière prometteuse, il ne serait pas intéressant pour les trafiquants d'essayer de développer de nouveaux opioïdes voire de découvrir de nouveaux alcaloïdes naturels de l'opium permettant de contourner les lois et de venir substituer en pratique la consommation d'héroïne ou d'autres produits opiacés ou opioïdes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bonord A, Révillion J-J. La politique de réduction des risques liés à l'usage de drogues en France : réflexions sur le rôle et la place du soin psychiatrique. Université droit et santé Lille 2; 2008.
2. Chouvy P-A. Le pavot à opium et l'homme : origines géographiques et premières diffusions d'un cultivar. 2001 Mar;(N° 618):pp. 182–194.
3. Veselovskaya MA. The Poppy: Its Classification and Importance as an Oleiferous Crop. 1976;
4. Krikorian AD. Were the Opium Poppy and Opium Known in the Ancient Near East? 1975;8(1):95–114.
5. Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Jun 15;90(12):5391–3.
6. Keller-DiDier C. De la thériaque à la thérapie cellulaire ou comment le médicament spécialisé prit la place de la panacée galénique.
7. Heydari M, Hashempur MH, Zargaran A. Medicinal aspects of opium as described in Avicenna's Canon of Medicine. Acta Medico-Hist Adriat AMHA. 2013;11(1):101–12.
8. López-Muñoz F, Alamo C, García-García P. "The herbs that have the property of healing...": the phytotherapy in Don Quixote. J Ethnopharmacol. 2006 Jul 19;106(3):429–41.
9. Dorrington KL, Poole W. The first intravenous anaesthetic: how well was it managed and its potential realized? Br J Anaesth. 2013 Jan;110(1):7–12.
10. Quincey De T. Confessions d'un mangeur d'opium anglais. London Gazette. 1821.
11. Miranda M, Williams A-M, Garcia-Borreguero D. Thomas de Quincey and his restless legs symptoms as depicted in "Confessions of an English Opium-Eater." Mov Disord Off J Mov Disord Soc. 2010 Oct 15;25(13):2006–9.
12. Jourdan A-J-L. Pharmacopée universelle ou Conspectus des Pharmacopées d'Amsterdam, Anvers, Dublin etc: ouvrage contenant les caractères essentiels et la synonymie de toutes les substances citées dans ces recueils, ... J. -B. Baillière; 1828. 762 p.
13. McNicoll A. Drug Trafficking: A north-South Perspective. 1983;

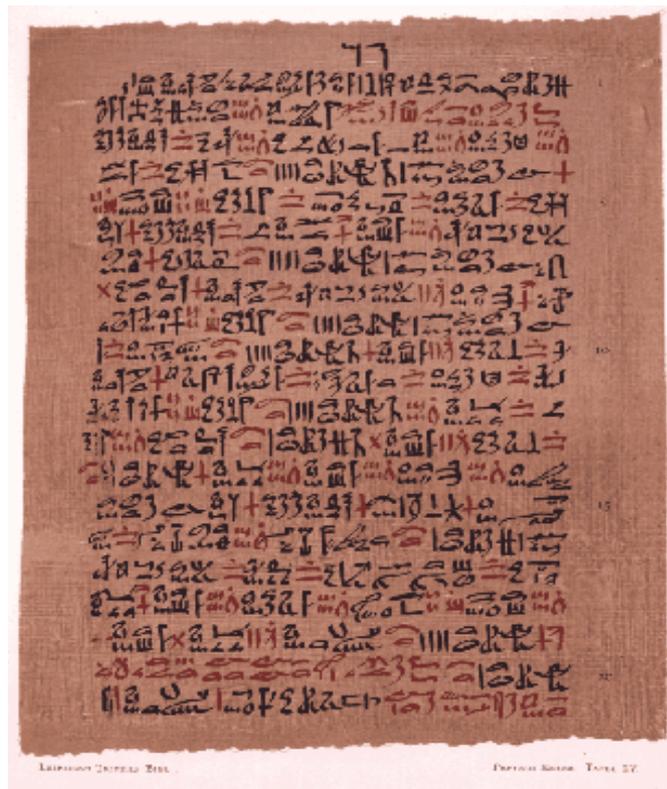
14. Hussein A, Sharma JR. The Opium Poppy. 1983;(25).
15. Lewin L. Phantastica. Park Street Press : 34.; 1929.
16. Lu L, Fang Y, Wang X. Drug abuse in China: past, present and future. *Cell Mol Neurobiol.* 2008 Jun;28(4):479–90.
17. Jurna I. [Sertürner and morphine--a historical vignette]. *Schmerz Berl Ger.* 2003 Aug;17(4):280–3.
18. SERTUENERER F. Ueber das Morphium, eine neue salzfähige Grundlage, und die Mekonsäure, als Hauptbestandtheile des Opiums. 1817;(55):56–89.
19. Magendie F. Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments tels la noix vomique, la morphine, etc. Méquignon-Marvis. 1822.
20. Queneau P. Stupéfiante morphine ! Deuxième partie : morphine et endorphines. 2008;4(7):332–3.
21. Dorveaux P. Le sirop pectoral de Charlard chanté par Casimir Delavigne. *Bull Société Hist Pharm.* 1921;9(29):281–5.
22. Trousseau A. Clinique médicale de l'hôtel-dieu Pris. 1861. 413 p.
23. Maugeais P. Sainte Morphine, fléau de l'humanité. *Hist Économie Société.* 1988;7(4):587–608.
24. Yvorel J-J. La morphinée. *Communications.* 1993;56(1):105–13.
25. Wood A. A New Method for Treating Neuralgia by the Direct Application of Opiates to Painful Points. 1855;
26. Roques J. *Phytographie médicale, histoire des substances héroïques et des poisons.* B. Cormon & Blanc; 1835. 632 p.
27. Jones JD, Vosburg SK, Manubay JM, Comer SD. Oxycodone abuse in New York City: characteristics of intravenous and intranasal users. *Am J Addict Am Acad Psychiatr Alcohol Addict.* 2011 Jun;20(3):190–5.
28. Aubron A. *Drogues store.* Edition du seuil; 2012. 324-326 p.
29. Pourchon F. Histoire de l'héroïne | ASUD [Internet]. [cited 2014 Mar 7]. Available from: <http://www.asud.org/2013/01/23/histoire-5/>
30. Crocq M-A. Historical and cultural aspects of man's relationship with addictive drugs. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9(4):355–61.
31. Campbell R. *psychiatric dictionary.* 7th ed. Oxford University Press; 1954. 198-200 p.
32. DSM-II. DSM-II [Internet]. Scribd. [cited 2013 Nov 5]. Available from: <http://www.scribd.com/doc/14532307/dsmii>

33. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
34. Pull CB, CIM-10 OM de la S. Classification Internationale des Maladies - Dixième révision - Chapitre V (F): troubles mentaux et troubles du comportement: descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. Genève; Paris: OMS ; Masson; 1993.
35. Liste de codes CIM-9 [Internet]. Wikipédia. 2014 [cited 2014 Mar 7]. Available from: http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Liste_de_codes_CIM-9&oldid=98602402
36. O'Brien MD, Ph.D. ,Charles, Volkow MD, Nora, Li MD TK. What's in a Word? Addiction Versus Dependence in DSM-V. *Am J Psychiatry*. 2006 mai;163(5):764–5.
37. Biggam A. Malignant malaria associated with the administration of heroin intravenously. 1929;(23):147–53.
38. Chast F. Les origines de la législation sur les stupéfiants en France.
39. Laquielle. Prise en charge de la toxicomanie à travers la loi de 1970. 1999;
40. Loi n°70-1318 du 31 décembre 1970 PORTANT REFORME HOSPITALIERE. 70-1318 décembre, 1970.
41. Décret n°72-200 du 13 mars 1972 réglementant le commerce et l'importation des seringues et des aiguilles destinées aux injections parentérales en vue de lutter contre l'extension de la toxicomanie. 1972.
42. Décret n°87-328 du 13 mai 1987 portant suspension des dispositions du décret n°72-200 du 13 mars 1972 réglementant le commerce et l'importation des seringues et aiguilles destinées aux injections parentérales en vue de lutter contre l'extension de la toxicomanie : [décret dit "Barzach", du nom de Michèle Barzach, alors ministre de la Santé. 1987.
43. Olienvestein C. La drogue ou la vie. Robert Laffont. 1983. p265-273 p.
44. HAS. recommandations HAS concernant les modalités et résultats attendus des traitements de substitutions aux opiacés. 2004.
45. Kempfer J. Subutex: au commencement était le temgésic injectable [Internet]. Available from: http://www.pistes.fr/swaps/10_4.htm
46. Preston A, Ashton M. histoire de la méthadone. 1996;(1).
47. Touzeau D, Bouchez J. La méthadone [Internet]. 1998. Available from: http://www.cirddalsace.fr/docs/revue_toxibase/pdf/dossier_metha2.pdf
48. Ball J, Ross C. A effectiveness of methadon treatment: patients programm, services and outcomes. 1991;
49. Mc Lellan A, Ardnt L, Metzger D. Effect of psychocial services in substance abuse. 1993;269:19–59.

50. CHRISTOFOROV B. Intérêts et limites des traitements de substitution dans la prise en charge des toxicomanes. 1994;145:6–104.
51. Collin C, Tricotel A, Courné M-A. À propos du traitement de substitution aux opiacés. Rev D'Épidémiologie Santé Publique. 2013 Apr;61(2):93–4.
52. Caplehorn J, Bell J. Methadone dosage and retention of patients in maintenance treatment. 1991;(154):60–1.
53. HAS. avis de la commission de la transparence de l'HAS du 19 décembre 2007 [Internet]. 2007. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5198_methadone.pdf
54. Khan R. Methadone serum study. Phoenix, Arizona; 1995 p. 1–4.
55. Eliez C. Décès par surdosage en méthadone. 1997;3.
56. Bertschy G. Pratique des traitements à la méthadone. Masson; 1995. 113 p.
57. Bertschy G, Bauman P, Eap C. Probable metabolic interaction between methadone and fluvoxamine in addict patient.
58. SHULGIN A, SHULGIN A. Tryptamines i have known and loved: the continuation. berkeley: transform press; 1997.
59. SHULGIN A, SHULGIN A. Phényléthylamines i have known and loved: a chemical love story. berkeley: transform press; 1991.

ANNEXES

Annexe 1 : Reproduction du papyrus d'Ebers



Annexe 2 : Représentation de Sainte Hildegarde



Annexe 3 : Représentation de Paracelse



Paracelse 1493-1541

Annexe 4 : Représentation de Thomas Sydenham



Thomas Sydenham 1624-1689

Annexe 5 : Représentation de Thomas De Quincey



Thomas de Quincey (1785-1859)

Annexe 8 : Représentation Friedrich Sertuner



Friedrich Sertuner 1783-1841

Annexe 9 : Représentation Pierre Jean Robiquet



Pierre Jean Robiquet 1780-1840

Annexe 10 : Illustrations, publicité Elixir Parégorique

PAREGORIC U. S. P.

Contains 0.18 gr. anhydrous Morphine per fl. oz.
Warning—May be habit forming.

Average Dose: Adults, 1 teaspoonful; Children over 2 years, ¼ teaspoonful; Infants over 6 months, 5 drops, over 1 year, 8 drops. Do not take more than 3 doses in any 24 hour period and avoid continued use.

DISTRIBUTED BY NET CONTENTS FLD. OZS.



DRUG STORE
THE *Rexall* STORE
PHONE 3271 RICHWOOD, OHIO

(eBay = 4babyboomers - 4boomers) AS SEEN ON AncientPoint.com

(eBay = 4babyboomers - 4boomers)



PAREGORIC

POISON! ALCOHOL 46% CAUTION!

OPIUM 1.9 grs. per fluid ounce

Dose—Two days old, 2 drops; one week old, 5 drops; one month old, 6 drops; one year old, 10 drops; five years, 20 drops; adults, a teaspoonful.

Antidote—Emetics or Stomach Pump; dash cold water in face; keep in motion; Strong Coffee; Artificial Respiration; Galvanic Battery.

WARNING: MAY BE HABIT FORMING.

PAUL A. BYRNES, PHARMACIST

NARCOTIC REGISTRATION No. 1683

NUNDA, (4boomers) NEW YORK

CANNOT BE REFILLED
UNDER THE HARRISON LAW, THIS PREPARATION CAN BE DUPLICATED ONLY BY OBTAINING A NEW PRESCRIPTION FROM YOUR PHYSICIAN.

(eBay = 4babyboomers - 4boomers)

(Formerly Syrup Cocillana Compound)
FOR COUGHS DUE TO COLDS

Each fl. oz. contains: Codeine Sulfate ¼ gr. Warning—May be habit forming.

Alcohol 6% by volume, Tr. Cocillana, Tr. Euphorbia Pilulifera, Syr. Wild Lettuce, F. E. Squill, F. E. Senega, Antimony and Potassium Tartrate, Menthol, Cascarin in a palatable syrup.

DOSE: Adults, 1 teaspoonful every 3 hours if necessary.

WARNING: Not to be used when abdominal pain, nausea, vomiting or other symptoms of appendicitis are present.

CAUTION: Coughs may be symptoms of more serious ailments. If no improvement is noted within ten days, consult physician.

"C"	NET	FL. OZS.	BOTTLED BY
-----	-----	----------	------------



Clayton & Edward

CHEMISTS

1148 THIRD AVE., COR 67th ST N. Y.

PHONE: REGENT 7-1147

EDW. T. MAZILASKAS, PH. G.

Annexe 11 : Publicité BAYER Héroïne

— 34 —

L'ASPIRINE

HÉROÏNE
(Diacétylmorphine)

Agit remarquablement contre la *dyspnée* et contre la *toux* des *Phthisiques* et *Tuberculeux*, ainsi que dans les affections des *Voies respiratoires*, *Bronchites*, *Laryngites*, *Pharyngites*, *Asthmes bronchiques*, etc...

Pas d'accoutumance. Pas d'habitude.

Recommandée pour soigner les morphinomanes ou les personnes susceptibles de le devenir.

Doses. — *Usage interne* : 6 à 10 comprimés de 0 gr. 0025 Héroïne pure, par jour, pour adultes.

En *injections* : 0 gr. 003 à 0 gr. 01 de Chlorhydrate d'Héroïne.

Pas de douleur. Action presque immédiate.

Comprimés d'Héroïne - Vicario dosés à 0 gr. 0025.

Comprimés de Chlorhydrate d'Héroïne-Vicario dosés à 0 gr. 005 pour injections hypodermiques.

Demander Brochure et Echantillon, envoyés gratuitement.

Annexe 12 : Flacon héroïne



Annexe 13 : La leçon d'Anatomie Rembrandt



Annexe 14 : Fumerie d'Opium



Annexe 15 : Les Morphinées



AUTEUR : Nom : DELEPORTE

Prénom : Pierre

Date de Soutenance : 27 mai 2014

Titre de la Thèse : Opiacés et médecine : Revue de littérature historique de l'utilisation de l'opium et de ses dérivés à la naissance de l'addictologie et à l'apparition des traitements de substitution aux opiacés.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Thèse pour l'exercice de docteur en médecine

DES + spécialité : médecine générale

Mots-clés : Opium, opiacés, opioïdes, addictologie, traitements de substitution aux opiacés, buprénorphine, méthadone.

La consommation d'opiacés fait partie intégrante de notre pratique médicale actuelle, dans un cadre thérapeutique adapté notamment pour la prise en charge de la douleur, ou dans un cadre hors thérapeutique à des fins récréatives. Aujourd'hui il existe différentes possibilités à proposer aux patients. Mais il n'en a pas toujours été de même. Ainsi ce travail de revue de littérature revient sur les différents types de consommations apparus au cours des siècles. Celles adaptés à des indications médicales mais aussi les modes de consommations dits récréatifs qui permettront la naissance de l'addictologie et la mise en place récente des produits de substitution aux opiacés.

Depuis environ 5000 ans l'homme a découvert et apprivoisé le pavot somnifère dont est issu l'opium. Au cours des siècles avec la mise en place d'échanges commerciaux et également par le biais des grands conflits propres à chaque époque, l'opium est devenu un produit de consommation dans un contexte médicinal mais aussi progressivement dans un cadre hors thérapeutique appelé récréatif. Ce type de consommation mettant en évidence les problèmes liés au produit en lui même avec l'apparition des concepts de mésusage puis de pharmacodépendance aboutissant à la naissance de l'addictologie qui utilisera le modèle archétypal des opiacés. La naissance de cette discipline, conjointement à la diffusion rapide et exponentielle des dérivés des opiacés et par delà des phénomènes de consommation à but récréatif qui se généralisent, permettra le développement au cours du 20ème siècle de modes de prise en charge mieux adaptés aux spécificités de la consommation de ces produits. Ainsi les services hospitaliers se spécialisent et on assiste aussi à l'apparition de centres ambulatoires de soins. Au cœur de notre prise en charge actuelle il y a différents produits de substitution découverts rapidement mais dont la mise en place fut délicate étant donné les barrières législatives et surtout sociétales. De ce fait ces produits représentés principalement par la buprénorphine et la méthadone n'arriveront qu'à la fin du 20ème siècle. Le développement de ces produits de synthèse opioïdes dont l'homme a rapidement compris et utilisé les bénéfices, nous permet cependant de nous interroger sur l'avenir de la consommation d'opiacés. Celle ci pourrait s'orienter vers ces produits de synthèse qui au delà de leurs effets pharmacologiques peuvent éventuellement permettre de contourner les lois mises en place et ainsi de participer pleinement à l'essor de ces produits et à leur utilisation.

Composition du Jury :

Président : Professeur Cottencin

Assesseurs : Professeur Thomas, Docteur Messaadi, Docteur Rolland