



Les thérapies de substitution aux opiacés

Opioid substitution therapy

العلاج الاستبدالي للمواد الأفيونية

M. Sabir, F. El Omari, J. Mehssani, J. Toufiq

الملخص :

الإدمان على الأفيون هو ظاهرة المعقدة التي تتفاعل البيولوجية والنفسية والاجتماعية. الهيروين هو واحد من تلك المواد التي تسبب الإدمان للغاية أن بعض المستخدمين القيام صعبة للغاية لكشف. مدمني الأفيون التعبير عن الاحتياجات التي تتطلب استراتيجيات للرعاية الشاملة بما في ذلك استبدال الأدوية الأفيونية، الميثادون والبوبرينورفين، ولها مكانة بارزة. هذه العلاجات تسمح للمرضى لتقليل أو التوقف عن استخدام المواد الأفيونية غير المشروعة، وبالتالي تشجيع تغيير أنماط الاستهلاك وأساليب الحياة. وبالتالي الحد من الأضرار اللاحقة مختلف، هذه الاستراتيجيات تنوع أساليب الرعاية وتوفير فرص الحصول على نسبة كبيرة من الناس يعتمدون على الهيروين أو المواد الأفيونية لدعم المرتبطة مع الاستبدال، لتعزيز الرعاية الطبية الاندماج الاجتماعي والحد من استخدام الحقن العلاجية. توفر هذه المقالة لمحة عامة عن تاريخ هذه العلاجات، ومناقشة أهداف ونتائج هذه العلاجات والبيانات والسلبيات، والمؤشرات يتناول أخيرا طرائق الرعاية اللازمة لتنفيذها ورصدها.

الكلمات الرئيسية : العلاج الاستبدالي، تاريخ، نتائج، تكفل

Résumé :

La dépendance aux opiacés est un phénomène complexe où interagissent des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux. L'héroïne fait partie de ces substances qui causent une forte dépendance dont certains utilisateurs réussissent très difficilement à se défaire. Les personnes dépendantes des opiacés expriment des demandes qui appellent des stratégies de prise en charge globale parmi lesquelles les médicaments de substitution aux opiacés, méthadone et buprenorphine haut dosage, ont une place prépondérante.

Ces thérapies permettent aux patients de réduire ou cesser leur consommation d'opiacés illicites et favorisent ainsi la modification de leurs comportements de consommation et habitudes de vie. En réduisant ainsi les divers dommages induits, ces stratégies diversifient les modes de prise en charge et permettent de faire accéder une proportion significative des personnes dépendantes à l'héroïne ou aux opiacés à une prise en charge associée à la substitution, de favoriser leur suivi médical, leur insertion sociale et de réduire le recours à l'injection thérapeutique.

Cet article dresse un aperçu global de l'histoire de ces thérapies, discute les finalités et les résultats attendus de ces traitements, leurs indications et contre-indications et enfin aborde les modalités de prise en charge nécessaires à leur mise en œuvre et au suivi.

Mots clés : opiacés, substitution, historique, résultats, prise en charge

Abstract :

Opiate addiction is a complex phenomenon in which biological, psychological and social interact. Heroin is one of those substances that are highly addictive that some users do very difficult to unravel. Opiate addicts express requirements that require strategies for comprehensive care including medication opioid substitution, methadone and buprenorphine, have a prominent place.

These therapies allow patients to reduce or stop their illicit opioid use and thus promote change their consumption patterns and lifestyles. Thereby reducing the various consequential damages, these strategies diversify modes of care and provide access to a significant proportion of people dependent on heroin or opiates to support associated with the substitution, to promote their medical care their social inclusion and reduce the use therapeutic injection.

This article provides an overview of the history of these therapies, discuss the goals and outcomes of these treatments, their indications and cons-indications and finally addresses the modalities of care necessary for their implementation and monitoring.

Keywords : opioid substitution, historical, results, support

Tiré à part : M. Sabir : Hôpital Psychiatrique Universitaire Arrazi, - Salé. Maroc
Email : maria.sabir@hotmail.com

Introduction

La prise en charge des consommateurs d'opiacés est devenu un problème majeur de santé publique dans le monde.

Le Maroc, ne dérogeant pas à cette règle, est confronté à cette occurrence avec un usage d'opiacés nettement plus répandu dans le Nord du Pays et une augmentation du traitement de la dépendance aux opiacés au cours des deux dernières décennies. La proximité géographique du Maroc avec l'Europe ainsi que les interactions multiples favorisées par les flux migratoires des populations contribuent, sans doute, non seulement à la diffusion de la consommation des drogues dures, notamment l'héroïne, mais aussi à la diversification des modalités de consommation (drogues injectables) [7-15]. La consommation d'opiacés est par ailleurs liée à de nombreuses conduites à risque qui exposent les usagers de drogues aux infections transmissibles par le partage de matériel d'injection (HIV, hépatites B et C, tuberculose), aux overdoses, mais aussi à des actes de délinquance.

Il y aurait, en effet, au Maroc, plus de 20 000 personnes vivant avec le VIH et 2000 personnes au stade Sida [16] .

Dans le monde, les médicaments de substitution aux opiacés (buprénorphine et méthadone), ont entraîné, en quinze ans, une réelle évolution dans la prise en charge sur le long terme des usagers de drogues , s'inscrivant à l'origine dans le milieu des années 1990, dans une politique de réduction des risques, notamment dans le contexte de la pandémie du Sida et de la transmission de l'hépatite C [2-5].

Dans ce sens, une politique de réduction des risques s'est mise en place au Maroc avec l'instauration d'un programme « méthadone » de substitution aux opiacés, depuis juin 2010.

Cet article se propose de répondre à plusieurs questions concernant les thérapies de substitution aux opiacés, à savoir comment sont apparus et que sont les médicaments de substitution aux opiacés, quels sont les finalités et les résultats attendus des traitements de substitution des

opiacés, quelles sont les indications et contre-indications des médicaments de substitution aux opiacés.

Historique de la substitution dans le monde [10] :

La substitution est tout à fait récente au Maroc mais elle a un long passé et il convient de s'inspirer des expériences étrangères.

Dans les années 1960, l'essor de la contre-culture impose la consommation de psychotropes comme un moyen de contestation. À partir de la fin des années 1960, les pays se dotent un arsenal législatif dont le but était de lutter contre la drogue, alors perçue comme un « fléau ». Ces législations pénalisent le plus souvent l'usage-simple et ne distinguent pas les différents produits. Face à ses législations rigides apparaissent les premiers centres de soin spécialisés pour les toxicomanes dès le début des années 1970, alors considéré comme des marginaux s'occupant de marginaux. C'est l'apparition du SIDA dans les années 1980 qui change la vision de ces politiques qui s'imposent alors comme indispensables pour enrayer l'épidémie. Elle apparaît d'abord aux Pays-Bas puis en Grande-Bretagne.

■ Grande-Bretagne :

En Grande-Bretagne, dès les années 1924-1926, une commission présidée par Sir Humphry Rolleston permet aux médecins de prescrire des drogues aux usagers de drogues incapables de parvenir à l'abstinence afin qu'ils puissent être insérés et de limiter les effets secondaires de leur dépendance.

Dans le milieu des années 1980, certaines villes développent des programmes d'échange de seringues et des campagnes d'information sur le sujet.

En 1987, un rapport officiel déclare que le sida est un danger plus grand que la toxicomanie, plaçant ce problème au cœur des préoccupations.

En 1990 à Liverpool se tient la première conférence internationale sur réduction des risques liés à aux addictions.

■ France :

Cette politique de réduction des risques a été mise

en œuvre à partir de 1987 avec la mise en vente libre des seringues en pharmacie par décret du ministre de la santé. Ce dispositif a par la suite été complété par d'autres programmes comme les programmes dits d'échange « actif » de seringues (à partir de 1989 sous l'impulsion de Médecins du monde) ou les distributeurs automatiques de seringues (à partir de 2001) ou encore les stéribox (à partir de 1994), ou les programmes de substitution (à partir de 1994).

■ Maroc : pionnier dans le monde arabe en matière de substitution aux opiacés

La décision prise par les responsables marocains d'introduire la méthadone en juin 2010 est venue en réponse à une situation devenue préoccupante ces dernières années vues l'augmentation du nombre d'usagers d'héroïne. Des mafias internationales spécialisées dans le trafic des drogues ont commencé à utiliser le pays comme une zone de transit pour acheminer les drogues vers les pays européens. Une partie de ces drogues, dont les opiacés, est écoulée dans le marché local.

La situation est d'autant plus préoccupante qu'une faible diffusion des connaissances et outils permettant de réduire les risques encourus parmi les usagers des informations est relevée. Les résultats de l'Enquête Nationale de Prévalence des Troubles Mentaux et Toxicomanies réalisée en 2003 et celle de l'Evaluation Rapide des Risques VIH/Sida en rapport avec l'usage des drogues injectables réalisée en 2005, montrent que l'usage de ces deux substances est en augmentation depuis quelques années, avec une recrudescence des risques encourus par cette consommation : overdoses et transmission du VIH et hépatites sans oublier l'impact sanitaire, psychique et économique de la dépendance aux opiacés [15, 16].

Dans les villes du Nord, à titre d'exemple, où le prix d'une dose d'héroïne (1/10ème de grammes) ne dépasse guère les 20-30 dirhams, le nombre des personnes s'adonnant aux opiacés a sensiblement augmenté [15, 16].

Alerté par ces constats, devant l'insuffisance de l'approche sécuritaire et afin de répondre aux besoins des usagers de drogues injectables quant à la prévention du

VIH/Sida et des hépatites virales, le Ministère de la Santé Marocain a opté pour l'adoption de la politique de réduction des risques parmi cette tranche de la population avec la mise en place de trois centres pilotes « méthadone » dont deux résidentiels aux Centres Hospitaliers Universitaires Arrazi et Ibn Rochd et l'un ambulatoire à Tanger (Centre Hasnouna).

Propriétés et caractéristiques des médicaments de substitution aux opiacés :

Le traitement de substitution fait principalement appel à deux médicaments différents : la méthadone et la buprénorphine.

● La Méthadone :

La méthadone est un morphinique de synthèse, agoniste pur des récepteurs endogènes Mu et Kappa des peptides opioïdes endogènes [9].

Seule la forme lévogyre est active, bien qu'elle soit présentée sous forme de sirop comprenant les deux formes racémiques, associées à du xylose. Ceci explique qu'il n'est pas possible de s'injecter directement la méthadone en raison de sa consistance très sirupeuse [4- 9].

L'absorption est digestive à 90 % et un phénomène de premier passage entraîne son stockage au niveau hépatique, à partir duquel elle sera progressivement larguée [4- 9].

Les effets de la méthadone :

La méthadone contrôle le syndrome de manque aux opiacés, les dépressions du sevrage et les pathologies amotivationnelles. L'appétence aux opiacés disparaît si les posologies sont correctement adaptées.

En diminuant, voire en annulant les effets des opiacés pris en même temps, la méthadone permet de prévenir les rechutes. Cependant, certains sujets sont susceptibles de continuer à consommer des opiacés et/ou d'autres drogues. En effet, le traitement agit sur les aspects neuro-biologiques de la pharmacodépendance et en révèle les dimensions psychologiques et sociales.

Précautions d'emploi de la méthadone :

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses et importantes à connaître.

Les inducteurs enzymatiques accélèrent son catabolisme hépatique : carbamazépine, rifampicine, phénitoïne, griséofulvine, alcool et barbituriques.

L'amitriptyline diminue les concentrations sériques de la méthadone.

Les agonistes ou antagonistes morphiniques peuvent entrer en compétition avec les sites de fixation de la méthadone : buprénorphine, pentazocine, nalbuphine, naltrexone, naloxone.

Les effets centraux de la méthadone sont majorés par les carbamates, les antihistaminiques, les barbituriques, les benzodiazépines, les neuroleptiques et les antidépresseurs tricycliques.

Les autres dérivés morphiniques entraînent un risque de surdosage.

Certains antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, en particulier (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, mais pas le citalopram), de même que la cimétidine, la ramitidine et le ketoconazole sont des inhibiteurs du cytochrome P 450. La méthadone interagit sur le métabolisme de certains médicaments, en potentialisant l'effet des neuroleptiques et en augmentant les taux plasmatiques des antidépresseurs tricycliques (ceux de la désipramine seraient doublés).

La méthadone majore de 30 à 40 % la bio disponibilité de l'AZT (Rétrovir®).

Des précautions d'emploi sont nécessaires avec le gamma-hydroxybutyrate de sodium (Gamma OH), le dextropropoxyphène (Diantalvic®).

Les IMAO sont strictement contre-indiqués.

Les acidifiants urinaires augmentent l'élimination de la méthadone, alors que les alcalinisants la retardent.

Les effets secondaires et contre-indications de la méthadone :

Les effets secondaires de type opiacés sont peu spécifiques du produit en lui-même et associent somnolence,

euphorie, baisse de la vigilance, vertiges, baisse de la libido et impuissance, myosis, nausées et vomissements, sécheresse buccale et complications dentaires, constipation tenace, prurit.

On observe également des phénomènes de flush et rougeurs du visage, des bradycardies, hypotension et palpitations, des sueurs profuses, des œdèmes et des allergies.

On a aussi décrit des augmentations du flux du liquide céphalo-rachidien, des insuffisances surrénaliennes rares, quelques cas de thrombocytemies réversibles et des états confusionnels.

Une prise de poids importante et une dysurie sont fréquemment observées.

La méthadone n'a pas d'effet tératogène ni mutagène.

S'il n'existe pas de contre-indication formelle, il existe cependant des contre-indications médicales à la mise en place d'une substitution à la méthadone. Ce sont : l'insuffisance respiratoire sévère, l'âge inférieur à 15 ans et l'hypersensibilité à la méthadone. De même, l'utilisation de la méthadone doit être prudente dans les situations médicales suivantes : asthme, insuffisances rénale, hépatique, surrénale ou thyroïdienne, hypertrophie prostatique, troubles du rythme cardiaque d'étiologie inconnue et enfin le diabète (sirop très concentré).

Les surdosages entraînent dans les 3 ou 4 heures suivant la prise, euphorie modérée, tachypsychie, désinhibition, sensation de bien-être, somnolence et quelques signes objectifs à type de myosis.

Les signes de sous dosage comprennent irritabilité, dépression, insomnie, forte envie de consommer des opiacés, symptomatologie de sevrage au réveil, mydriase, rhinorrhée, frissons et larmolement.

• La buprénorphine :**Les effets de la buprénorphine :**

La buprénorphine est un agoniste morphinique mixte. C'est un agoniste partiel des récepteurs Mu et un antagoniste partiel des récepteurs Kappa.

Après avoir été utilisée, à faible dose, comme antalgique, elle est maintenant proposée, à posologie plus élevée, en traitement de substitution aux opiacés.

Comme la méthadone, la buprénorphine n'agit que sur les aspects biologiques de la dépendance. Elle nécessite donc également un suivi médicopsychologique et socio-éducatif.

La buprénorphine est absorbée par voie sublinguale, car l'absorption digestive est très faible.

Elle présente une affinité élevée pour les récepteurs Mu, ce qui lui confère une action importante, stable et prolongée. Elle diminue, voire bloque les effets de l'héroïne.

Il existe une relation dose-effet sans risque d'overdose en monothérapie.

En usage prolongé elle entraîne un syndrome de dépendance modéré.

Précaution d'emploi de la buprénorphine :

La buprénorphine possède un effet sédatif mais peu d'effet narcotique.

L'expérience acquise montre une bonne tolérance du produit à doses élevées.

Les effets secondaires et contre-indications de la buprénorphine :

Les effets secondaires sont peu nombreux et surviennent le plus souvent en début de traitement. On peut observer : constipation, céphalées, insomnie, asthénie, nausées, sécheresse buccale.

L'existence d'une somnolence témoigne d'une posologie trop forte ou de la prise simultanée d'alcool, de tranquillisants, d'hypnotiques ou de sédatifs. A forte dose, on peut observer des hallucinations. Des décès ont été rapportés lors d'association avec les benzodiazépines.

Les contre-indications formelles à la prescription de buprénorphine sont les suivantes : âge inférieur à 15 ans, insuffisance respiratoire sévère, hypersensibilité à la buprénorphine, intoxication alcoolique aiguë, association avec un IMAO.

L'asthme n'est pas une contre-indication, car les effets

dépressogènes respiratoires sont modérés, même à dose élevée

Aucun effet tératogène n'a été rapporté, son usage n'est pas contre-indiqué chez la femme enceinte. Il est nécessaire de rappeler que la molécule passe dans le lait maternel dont il diminuerait la sécrétion.

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévères, il est nécessaire d'adapter les posologies.

Les risques de détournement et de toxicomanie intraveineuse sont fréquents et ne vont pas sans poser de graves problèmes, en particulier chez les injecteurs.

Il est important de rappeler la possible survenue d'un syndrome de sevrage en cas de consommation de dérivés morphiniques avant celle de buprénorphine, que l'association avec l'alcool, les benzodiazépines et les hypnotiques peut entraîner une dépression respiratoire, des décès et des risques de complications en cas d'injection de mélanges à base de comprimés écrasés.

Lors du suivi de l'efficacité du traitement, il est important de savoir que la buprénorphine ne possédant pas une structure morphinane, ne donne pas de réaction positive lors de la recherche des dérivés morphiniques dans les milieux biologiques.

• Les autres traitements :

La suboxone® :

La spécialité Suboxone® (buprénorphine + naloxone) serait moins à même d'être injectée par voie intraveineuse que la spécialité Subutex® du fait de l'association de la naloxone, antagoniste complet au niveau des récepteurs morphiniques à la buprénorphine.

L'ajout de la naloxone n'altère pas l'efficacité de la buprénorphine par voie sublinguale et réduit le risque de l'administration par voie intraveineuse.

Le rapport optimal de l'association de la naloxone à la buprénorphine, qui permet de limiter au mieux l'usage abusif par voie intraveineuse est de 1/4.

Le profil de tolérance de la Suboxone® et du Subutex® est comparable.

Le lévo-alpha-acétyl-méthanol (LAAM) :

Le LAAM est également un morphinique de synthèse, agoniste pur, spécifique et sélectif des récepteurs Mu aux peptides opioïdes endogènes.

Son intérêt majeur réside dans sa pharmacodynamie, proche de celle de la méthadone et, surtout, dans sa pharmacocinétique. En effet, son métabolisme conduit à l'obtention de deux dérivés déméthylés successifs et actifs : le norLAAM et le dinorLAAM, qui lui confèrent une longue durée d'action.

Les demi-vies plasmatiques du LAAM, du norLAAM et du dinorLAAM sont respectivement de 2 jours, 2,6 jours et de 4 jours. Dans ces conditions, une administration, au maximum trois fois par semaine, permet d'obtenir les effets voulus.

L'arrêt brutal du LAAM entraîne des signes de sevrage, comme avec les autres opiacés. Ils sont d'apparition progressive durant deux semaines.

Les interactions et les précautions d'emploi sont identiques à celles de l'utilisation de la méthadone.

Le LAAM bloque les principaux anesthésiques et analgésiques opiacés, aussi, il importe que les patients soient détenteurs d'une carte d'information en cas d'intervention chirurgicale ou même de problèmes médicaux.

Le LAAM a été retiré du marché en 2001 en Europe.

La naltrexone :

La naltrexone (Revia®) est un antagoniste stéréospécifique des récepteurs aux opiacés. Bien tolérée, elle n'engendre aucun syndrome de dépendance, mais est responsable d'un syndrome de sevrage.

Il s'agit de préciser que la naltrexone n'entre pas dans les traitements de substitution ; elle ne fait que bloquer les effets (euphorisants) liés à la prise éventuelle de dérivés morphiniques par le patient.

La naltrexone, dérivé de la naloxone à demi-vie longue, est utilisée dans la prévention des rechutes des toxicomanes aux opiacés.

Les sujets sous naltrexone doivent, eux aussi, détenir une carte destinée aux anesthésistes, en cas d'intervention chirurgicale (anesthésie générale sans morphinique).

Le patient doit savoir que l'héroïne, à doses habituelles, sera sans effet, ce qui risque de l'inciter à augmenter les doses et, ainsi, d'aboutir à un surdosage toxique. Cette molécule ne doit être prescrite qu'en milieu spécialisé.

Les autres produits :

Les morphines retard ont été proposées, mais leur prescription ne se justifie qu'en présence d'un échec à la méthadone ou à la buprénorphine.

Les autres dérivés morphiniques sont strictement interdits, leur effet s'apparentant plus à ceux de l'héroïne qu'à ceux des produits de substitution.

Conclusion

Les traitements de substitution sont une des options thérapeutiques offertes aux personnes dépendantes aux opiacés. Ils consistent à prescrire des médicaments à base de dérivés morphiniques, qui ont une activité pharmacologique similaire à celle de la substance psychoactive à l'origine de la dépendance.

Les traitements de substitution à la méthadone sont considérés comme un moyen efficace de réduire la consommation d'opioïdes, l'abus d'autres intoxicants, l'activité criminelle et le taux de mortalité. Ils ont également fait leurs preuves en matière de réduction des comportements à risques liés à l'usage des drogues injectables, notamment les comportements présentant des dangers de transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), du virus de l'hépatite C et des infections sexuellement transmissibles (IST).

Par conséquent, le traitement de substitution à la méthadone améliore la santé physique, mentale, la vie en société et la qualité de vie.

Ainsi, le Programme de Traitement de Substitution aux Opiacés (TSO au Maroc s'inscrit dans le cadre du dispositif de réduction des risques infectieux liés à l'usage de drogues injectables.

Un consensus unanime entre professionnels de santé et intervenants en matière de toxicomanies a été à l'origine de l'implantation d'un projet pilote de substitution.

Références

- 1- Alho H, Sinclair D, Vuori E, Holopainen A. Abuse liability of buprenorphine- naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug Alcohol Depend*, 2006 ; 88 : 75-8.
- 2- Auriacombe M, Daulouède JP. Comment s'inscrivent ces traitements dans les finalités générales des soins aux personnes toxicomanes ? *Alcoologie et Addictologie*, ISSN 1142- 1983, 2004 ; 26 : 13S-16S.
- 3- Auriacombe M, Fatséas M. Chapitre 30. Thérapeutiques de substitution en addictologie : concepts et principes généraux. *Traité d'addictologie sous la direction de Michel Raynaud*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2006 ; 223-228.
- 4- Conférence de Consensus. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. ANAES, 2004.
- 5- Costes JM, Cadet- Tairou A, Thirion X. Du point de vue de la santé publique, quels sont les résultats positifs que l'on peut attribuer aux traitements de substitution aux opiacés en terme de prise en charge médicale, psychologique et sociale des usagers et quels sont leurs effets défavorables ou non souhaités (mésusages...) ? *Alcoologie et Addictologie*, ISSN 1142- 1983, 2004 ; 26 : 38S-54S.
- 6- Déglon JJ, Wark E. Methadone : a fast and powerful anti-anxiety, anti-depressant and antipsychotic treatment. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*, 2008, 10, 47-54.
- 7- Dispositifs de réduction des risques liés à l'usage des drogues injectables dans la région de Tanger - Tétouan. Service de la Santé Mentale et des Maladies Dégénératives. Royaume du Maroc : Direction de l'Epidémiologie et de lutte contre les maladies, 2008.
- 8- Ehret GB, Voide C, Gex-Fabry M et al. Drug-induced long QT syndrome in injection drug users receiving methadone. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 87-280.
- 9- Galliot-Guilley M. Chapitre 84. Pharmacologie des opiacés et autres drogues illicites. *Traité d'addictologie sous la direction de Michel Raynaud*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2006 ; 539-546.
- 10- Gibier L. Prises en charge des usagers de drogues. *Rueil-Malmaison : Doin*, 1999 ; 341.
- 11- Goisset P. D'un point de vue clinique et pharmacologique, y t-il un intérêt à disposer d'autres molécules ou d'autres formes pharmaceutiques et avec quels objectifs. *Alcoologie et Addictologie*, ISSN 1142- 1983, 2004 ; 26 : 132S-141S.
- 12- Jacques JP, Figiel C. Drogues et substitution : traitements et prise en charge du sujet. 1ère édition. Bruxelles : De Boeck, 2006 ; 427.
- 13- Martell BA, Arnsten JH, Krantz MJ, Gourevitch MN. Impact of methadone treatment on cardiac repolarization and conduction in opioid users. *Am J Cardiol* 2005; 95 : 8-915.
- 14- Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence. technology appraisal 114. London : National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007.
- 15- Programme de maintenance à la méthadone au Maroc. Service de la Santé Mentale et des Maladies Dégénératives. Royaume du Maroc : Direction de l'Epidémiologie et de lutte contre les maladies, 2008.
- 16- Programme de réduction des risques VIH parmi les usagers de drogues injectables 2008-2011. Service de la Santé Mentale et des Maladies Dégénératives. Royaume du Maroc : Direction de l'Epidémiologie et de lutte contre les maladies, 2008.
- 17- Wedam EF, Bigelow GE, Johnson RE, Nuzzo PA, Haigney MCP. QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. *Arch Intern Med* 2007; 177 : 75-2469.