



Université  
de Liège

Services de psychiatrie  
et de criminologie

# **TADAM Protocole**

## **Annexe A : Pharmacologie et modes de prescription de la diacétylmorphine**

*Avril 2008*

## TABLE DES MATIÈRES

<b>Introduction</b> .....	<b>3</b>
<b>Pharmacocinétique de la diacétylmorphine</b> .....	<b>3</b>
<b>Formes pharmaceutiques</b> .....	<b>5</b>
<i>Comprimés LI de DAM HCl (libération immédiate)</i> .....	5
<i>Comprimés LP de DAM HCl (comprimé à libération prolongée, aussi dénommés «retard»)</i> .....	5
<i>Solution injectable de DAM</i> .....	6
<i>Autres formes pharmaceutiques</i> .....	6
<b>Action et effets secondaires de la diacétylmorphine</b> .....	<b>6</b>
<i>Remarques préliminaires</i> .....	6
<i>Action</i> .....	7
<i>Effets secondaires</i> .....	7
<i>Surdosage et effets toxiques</i> .....	7
<i>Syndrome de sevrage</i> .....	7
<i>Interactions médicamenteuses</i> .....	8
<i>Limitations et précautions d'emploi</i> .....	8
<b>Indications</b> .....	<b>8</b>
<b>Précautions à prendre en cas de prescription d'autres médicaments</b> .....	<b>9</b>
<b>Mesures à prendre en cas d'intoxication</b> .....	<b>10</b>
<b>Posologie de la diacétylmorphine</b> .....	<b>10</b>
<i>Posologie de la DAM – solution injectable</i> .....	11
<i>Posologie de la DAM – comprimés LI (libération immédiate)</i> .....	12
<i>Association de DAM et de méthadone</i> .....	13
<b>Passage de la DAM à la méthadone et inversement</b> .....	<b>14</b>
<i>Équivalences de doses</i> .....	14
<b>Referenzen</b> .....	<b>18</b>

# Pharmacologie et modes de prescription de la diacétylmorphine<sup>1 2</sup>

## Introduction

Les opiacés étaient utilisés dès l'Antiquité pour leurs propriétés analgésiques. Ceci n'est guère étonnant car les connaissances médicales étaient à l'époque relativement fort avancées. Des cas de dépendances aux opiacés, dont Marc Aurèle constitue un exemple fameux, étaient connus dès la Rome antique et leur usage abusif a perduré jusqu'à nos jours. La diacétylmorphine fut découverte en 1874. En 1898, la firme Bayer en réalisa pour la première fois la synthèse à partir d'opium brut et la mit sur le marché sous le nom d'héroïne. La diamorphine, l'acétomorphine et l'héroïne sont d'autres dénominations de la diacétylmorphine.

Les personnes dépendantes des opiacés consomment de l'héroïne pour diverses raisons. Certaines d'entre elles recherchent une expérience intense, aiguë («flash») – ce qui correspond à une saturation brutale des récepteurs aux opiacés – et s'administrent des quantités assez importantes à fréquence relativement faible pour stimuler ainsi artificiellement le système de récompense propre à l'organisme. D'autres, qui attendent un détachement émotionnel face à leurs problèmes psychiques et psychosociaux, s'administrent de plus faibles quantités à des fréquences plus élevées. La saturation des récepteurs aux opiacés est alors continue. Dans le milieu illégal de la drogue, on consomme l'héroïne selon trois voies principales d'administration. Les débutants ont le plus souvent recours à l'inhalation par voie nasale («sniff») ou fument l'héroïne qui se consume au moyen d'un feuillet enroulé en tubule («chasser le dragon»). Le passage ultérieur à la voie intraveineuse augmente la biodisponibilité et la vitesse d'apparition dans l'organisme à un point tel que l'effet recherché s'en trouve renforcé et que les coûts d'acquisition s'en trouvent réduits, du moins provisoirement. Une anamnèse approfondie permet de déterminer l'ancienneté de la dépendance aux opiacés, les modes et les fréquences d'administration antérieurs et actuels, l'effet recherché ainsi que l'association à d'autres substances et d'instaurer un traitement individuel adapté aux circonstances.

Les centres suisses de traitement avec prescription d'héroïne utilisent actuellement trois formes pharmaceutiques de diacétylmorphine (DAM): la solution injectable par voie intraveineuse (DAM i.v.), les comprimés à libération prolongée (DAM LP) et les comprimés à libération immédiate (DAM LI). Ces trois modes d'administration, associés ou non à la méthadone, permettent de proposer un traitement pharmacologique individualisé, adapté aux besoins de chaque patient. Les patients se présentent à la polyclinique une, deux ou trois fois par jour, voire davantage dans certains centres pour y recevoir leur traitement aux opiacés.

## Pharmacocinétique de la diacétylmorphine

Il y a essentiellement trois voies d'administration de la morphine pour le traitement des douleurs postopératoires : la voie orale, la voie rectale et la voie injectable (i.v., s.c., i.m. et périurale). En raison de son hyperosmolarité (DAM HCl à 10 %) l'injection s.c. ou i.m. de DAM comporte le risque de nécrose tissulaire et devrait dès lors être évitée. Après résorption, le catabolisme de la substance est identique, quels que soient les modes d'administration. Les différences résident seulement dans la vitesse d'absorption et la biodisponibilité. Lors de l'administration orale, la DAM est métabolisée, du moins partiellement, Déjà pendant et avant la résorption.

---

<sup>1</sup> Cet extrait reprend le chapitre « Pharmacologie et modes de prescription de la diacétylmorphine » (p.30-48) du Manuel suisse « Traitement avec prescription de diacétylmorphine » (OFSP, 2004).

<sup>2</sup> Dr Andreas Moldovanyi, Directeur médical des Centres Lifeline et Crossline à Zurich.

Formes de DAM	Durée de l'absorption	Concentration plasmatique max. en opiacés (Tmax)	Action max.	Biodisponibilité (DAM)	Biodisponibilité (opiacés)
Compr. à libération Immédiate	3 h	1 h	30 min	0%	20–40%
Compr. à libération Prolongée	12 h	0,5–4 h	2–3 h	0%	20–40%
Solution i.v.	–	immédiate	10 min	100%	100%

Tableau comparatif des formes pharmaceutiques de DAM. Les différents chiffres sont fournis à titre indicatif et ne reposent pas sur des études pharmacocinétiques propres. Ils reposent sur l'expérience empirique ou sont repris du rapport du Prof. Brenneisen (1997) ainsi que des données concernant les différentes formes de morphine. Étant donné que la DAM traverse plus rapidement que la morphine la barrière hématoencéphalique, il est également probable que son absorption gastrointestinale soit plus rapide.

La DAM est très rapidement métabolisée après la prise. Ainsi, lors de l'administration par voie orale, l'essentiel de la DAM est métabolisé en morphine avant d'atteindre les récepteurs aux opiacés. D'un côté la DAM est instable et sujette à une hydrolyse spontanée, de l'autre côté, son absorption prend néanmoins quelques temps. La diacétylmorphine est nettement plus lipophile que la monoacétylmorphine et la morphine ; par conséquent elle traverse plus rapidement la barrière hématoencéphalique.



Les cholinestérases plasmatiques et hépatiques déacétylent la DAM en quelques minutes (2 à 30) en 6-MAM (monoacétylmorphine) et en morphine. Après glucuronoconjugaison hépatique, le métabolite est finalement éliminé, essentiellement par voie rénale (90 %) mais aussi par voie hépatique (10 %). Une petite partie de la fraction excrétée par le foie peut être hydrolysée dans l'intestin et réabsorbée sous forme de morphine via le

cycle entérohépatique. La normorphine est un catabolite qui résulte de la déméthylation et n'existe qu'à l'état de traces. Le morphine-6-O-glucuronide s'est révélé être, en expérimentation animale, deux fois plus actif que la morphine du point de vue analgésique et même cent fois plus puissant lorsqu'il est administré dans les ventricules cérébraux.

La liaison de la DAM aux protéines plasmatiques atteint 40 %, le volume de distribution 25 à 40 litres et la clairance sanguine  $30,8 \pm 2,1$  ml/kg/min.

La DAM et ses métabolites passent dans le lait maternel et traversent la barrière placentaire.

La plus grande partie de la diacétylmorphine trouvée dans l'urine est sous forme de morphine glucuronoconjuguée, surtout du morphine-3-O-glucuronide. On y trouve aussi de la morphine et de la normorphine ainsi que de la monoacétylmorphine (seulement pendant un court laps de temps après une injection). Les métabolites sont décelables pendant 2 à 4 jours, mais une plus longue persistance a aussi été observée.

Mise en garde : Une accumulation de glucuronides actifs de la morphine peut se produire en cas d'insuffisance rénale.

**Remarques: L'héroïne de la rue contient pratiquement toujours de l'acétylcodéine. De l'acétylcodéine et son métabolite actif, la codéine, sont par conséquent décelables dans l'urine. Cela n'est jamais le cas avec la DAM distribuée dans les policliniques. Avant de tirer de l'analyse des urines des conclusions erronées, il convient d'exclure l'administration sous prescription d'une préparation contenant de la codéine.**

## **Formes pharmaceutiques**

### ***Comprimés LI de DAM HCl (libération immédiate)***

Ces comprimés commencent déjà à se désagréger dans la bouche et se dissolvent complètement dans l'estomac. En raison de leur caractère fort amer, on ne peut qu'avaler les comprimés directement (cela réduit par ailleurs le risque de détournement). L'absorption est nettement plus rapide qu'avec les comprimés à libération prolongée. L'effet est maximum après 30 à 60 minutes. Bien que cette forme ne produise pas de "flash", de nombreux patients décrivent comme bien perceptible l'afflux de la substance dans l'organisme. Les avantages des comprimés LI de DAM résident dans leur simplicité d'emploi et dans le peu de risques que comporte cette forme d'administration du point de vue des effets principaux et secondaires. Lorsque la prise a lieu en présence du thérapeute, le risque de trafic est plus faible qu'avec les comprimés LP. (...) Les comprimés LI de DAM actuellement disponibles contiennent 200 mg ou 100 mg de substance active et sont l'un et l'autre sécables.

### ***Comprimés LP de DAM HCl (comprimé à libération prolongée, aussi dénommés «retard»).***

De par l'enrobage du comprimé, la libération de la DAM est étalée dans le temps, ce qui se traduit par une absorption plus lente et un effet plus long par rapport aux comprimés à libération immédiate. À une phase brève de libération rapide induite par le milieu acide de l'estomac succède une phase de libération prolongée, avec effet maximum 1 à 2 h après la prise. Le «flash» n'a pas lieu, la perception de l'afflux progressif de la substance le remplace. Il est possible, en théorie, d'obtenir une concentration sérique en opiacés relativement constante avec 2 prises par jour à cause de la réabsorption de la morphine via le cycle entérohépatique. Il s'agit certainement du mode d'administration présentant le moins de risques du point de vue des effets secondaires. La fabrication de ces comprimés revient actuellement assez cher en raison des faibles quantités produites. Les comprimés ne se dissolvent pas dans la bouche, ce qui peut favoriser le détournement de l'utilisation par rapport aux comprimés LI. Il est en principe possible d'en extraire la DAM en les dissolvant. La DAM pourrait ainsi être utilisée à d'autres fins (injection, inhalation de la fumée, sniff, en cocktail avec de la cocaïne, revente...).

### ***Solution injectable de DAM***

La solution injectable est la forme pharmaceutique de DAM la plus fréquemment utilisée dans les centres de traitement avec prescription d'héroïne. Il s'agit ici de DAM pure, contrairement à celle qu'on se procure dans la rue, et elle n'est donc ni allongée ni associée à de la codéine. La pharmacocinétique avec ce mode d'administration est celle qui a été la mieux étudiée et il s'agit d'une forme d'emploi bien maîtrisée. Son apparition extrêmement rapide dans le sang et sa biodisponibilité totale assurent une sensation vive et intense (flash) mais cela provoque aussi plus d'effets secondaires qu'avec la DAM par voie orale. Il existe un risque d'intoxication en cas de consommation des produits en dehors des centres. Tout comme les solutions de morphine, la solution de DAM peut en principe être administrée par voies intraveineuse, sous-cutanée et intramusculaire. Il s'agit toutefois ici d'une solution de DAM HCl à 10 % (alors que les solutions de morphine ou d'héroïne utilisées dans la prise en charge de la douleur sont des solutions à 1 %) qui, en raison de son hyperosmolarité, peut entraîner des nécroses tissulaires en cas d'injection sous-cutanée ou intramusculaire. Ces nécroses se manifestent cliniquement sous forme d'indurations cicatricielles. La solution injectable est par conséquent réservée à l'injection intraveineuse.

### ***Autres formes pharmaceutiques***

Les policliniques faisaient usage, dans les premières années, de cigarettes à base d'aspérule odorante et contenant de l'héroïne (appelées " reefers " ou encore " sugarettes "). Ces cigarettes ont été retirées. Près de 90 % de la DAM était détruite par combustion ou s'échappait en fumée, ce qui en réduisait fortement l'efficacité et rendait nécessaire l'utilisation d'un grand nombre de cigarettes (consommées sur place ou emportées) avec tous les inconvénients que cela comportait.

Nous ne ferons que mentionner d'autres formes pharmaceutiques ou modes d'administration comme les aérosols contenant de la DAM en poudre ou en solution dont l'emploi est resté limité, les appareils adéquats n'ayant pas été mis au point. Quant aux suppositoires de DAM, ils ne présentaient aucun avantage par rapport aux comprimés. (...)

## **Action et effets secondaires de la diacétylmorphine**

### ***Remarques préliminaires***

Les frontières entre l'effet recherché par le patient (« flash »), celui recherché par les thérapeutes (absence de symptômes de manque) et les effets secondaires (particulièrement les effets toxiques) sont mouvantes. L'action et les effets dépendent de la dose et du degré de tolérance du patient.

On ne trouve, dans la littérature, que peu de données sur la fréquence des effets secondaires énumérés ci-dessous. Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont généralement bénins (constipation, sécheresse de la bouche, etc.) Certains des effets secondaires documentés, rarement observés, n'ont été décrits que dans le cadre d'une consommation illégale d'héroïne. Après plus de six ans d'observation clinique et de traitement de plus de 1.700 patients des deux sexes, la plupart des effets secondaires exposés ci-dessous n'ont pas été observés. Nous les détaillons dans le souci d'être complets et de sensibiliser médecins prescripteurs et personnel soignant à ces éventualités.

La fréquence et l'intensité de l'action et des effets secondaires sont inversement corrélés en partie au degré de tolérance. Ce phénomène est particulièrement prévisible en cas d'administration régulière à posologie constante, ce qui est le cas dans les centres de traitement. La consommation illégale d'héroïne, par contre, se caractérise par une alternance de périodes de privation et d'intoxication, ainsi que par la prise d'héroïne associées à différents produits (produits de coupage, acétylcodéine, autres substances psychotropes) susceptibles de favoriser l'apparition d'effets secondaires graves.

### **Action**

La DAM est analgésique, anxiolytique, sédatrice et antitussive et enphorisante. A petites doses, la DAM peut être euphorisante. Elle possède des propriétés antipsychotiques aspécifiques. Elle prévient l'apparition des symptômes de sevrage en cas d'accoutumance.

### **Effets secondaires**

Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont les effets secondaires classiques des opiacés. Il s'agit en l'occurrence de constipation, de nausées et d'effets médiés par l'histamine ainsi que de la sédation, surtout en cas d'association avec des substances tranquillisantes. Des effets secondaires plus graves ont également été décrits : crises épileptiformes, thrombocytopenie, pertes de connaissance, arythmies et hypotension orthostatique. Dans le but d'en donner un relevé systématique, voici, indépendamment de leur fréquence, les effets secondaires observés :

**Système nerveux central:** Sédation, nausées, vomissements, céphalées, vertiges, myosis (ce qui peut définitivement affecter la vue, en cas de glaucome), diminution de la libido, troubles de la concentration, détérioration des fonctions cognitives et des réflexes, perturbations de l'EEG, dépression respiratoire (avec diminution de la fréquence et des volumes respiratoires entraînant une hypoxie), modifications de l'appétit.

**Système nerveux végétatif, système digestif et système urogénital :** transpiration, constipation, hypertonie du cholédoque et de la vésicule biliaire, sécheresse de la bouche, rétention urinaire, perturbations de la fonction hépatique et de la fonction rénale, troubles des fonctions sexuelles.

**Effets secondaires relevant de l'histamine:** Prurit, urticaire, rubéfaction faciale, rougeurs locales (notamment faciales) ou généralisées, oedème des extrémités, oedème de la face (oedème de Quincke).

**Système cardio-vasculaire et système respiratoire:** Bradycardie, extrasystoles, hypotension, syncopes, vasoconstriction périphérique, oedème pulmonaire, bronchoconstriction, asthme.

**Autres effets secondaires:** Tolérance, dépendance psychique et physique, altération du système immunitaire, hypotonie musculaire, modifications de la température centrale (hypo ou hyperthermie), modifications de couleur de la langue, altérations endocriniennes diverses (axe hypothalamo-gonadique et hypothalamo-surrénal, ADH).

On décrit encore dans la littérature d'autres troubles associés à la consommation d'héroïne: leucoencéphalopathies, crises d'épilepsie, ischémie cérébrale, myélopathies, myoclonies, neuropathies affectant les troncs nerveux et les plexus, rhabdomyolyse atraumatique, cardiomyopathies, infarctus du myocarde, thrombocytopenie.

### **Surdosage et effets toxiques**

Troubles de la conscience, coma, apnée, hypoxie sévère (ces effets indésirables peuvent en un deuxième temps entraîner une rhabdomyolyse traumatique, une parésie musculaire par compression de troncs nerveux, des lésions organiques par hypoxie), oedème pulmonaire, arrêt cardiaque, décès. Un myosis marqué et une vessie pleine et tendue sont des signes pathognomoniques de surdosage.

Chez les sujets non accoutumés aux opiacés, la dose de DAM potentiellement mortelle se situe aux alentours de 30 mg par voie intraveineuse et de 100 mg par voie orale.

### **Syndrome de sevrage**

Le syndrome de sevrage est caractérisé par les symptômes suivants : bâillements, agitation, craving (besoin irrépressible de drogue), tremblements, frissons, sudations, rhinorrhée, crampes musculaires, syndromes douloureux (myalgies, arthralgies, etc.), nausées, vomissements, diarrhées, anxiété, hyperthermie, manque d'appétit, troubles du sommeil, tachycardie, hypertension artérielle. Les symptômes apparaissent 6 heures environ après la dernière prise et peuvent durer une semaine entière.

### ***Interactions médicamenteuses***

La DAM potentialise l'action des substances sédatives et myorelaxantes. La prise simultanée d'hypnotiques et de certains neuroleptiques peut fortement accentuer la sédation et la dépression respiratoire. On connaît aussi quelques interactions avec des médicaments antirétroviraux (voir plus loin).

### ***Limitations et précautions d'emploi***

La prescription de la DAM est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à l'héroïne.

Des précautions d'emploi sont de rigueur en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, de pathologies respiratoires, de pathologies cérébrales et donc de traumatisme cérébral. On ne dispose encore que de peu de données concernant son emploi chez la femme enceinte ou qui allaite, sa tératogénéicité générale ou encore les possibles conséquences à long terme pour les enfants exposés pendant la grossesse.

Un traitement de substitution ne peut en aucun cas être associé à un traitement antidépresseur comportant des inhibiteurs de la MAO, comme le moclobémide par exemple.

La conduite de véhicules n'est pas autorisée en cas de traitement avec DAM. Les travaux à une certaine hauteur au-dessus du sol ainsi que l'utilisation d'outils dangereux devraient également être déconseillés.

En cas de pathologies sous-jacentes comme des troubles de la conduction cardiaque, l'épilepsie essentielle ou post-traumatique, l'hypothyroïdie, l'insuffisance surrénale et autres pathologies, il convient d'établir si les bénéfices du traitement surpassent les risques encourus.

En cas de consommation concomitante d'alcool, de benzodiazépines, de métaqualone, de barbituriques, de GHB et d'autres sédatifs du SNC, il convient d'opter pour les mesures de précaution appropriées à chaque cas.

### **Indications**

L'indication principale de la diacéylmorphine est le traitement avec prescription d'héroïne chez les personnes dépendantes des opiacés. Quelques toxicomanes disent avoir commencé à consommer l'héroïne de la rue pour ses propriétés antalgiques. Leur dépendance est la conséquence de douleurs importantes présentes, par exemple, dans le décours d'une longue hospitalisation pour un polytraumatisme, après laquelle seule l'héroïne est parvenue à les soulager.

Le tableau ci-dessous reprend les indications des différentes formes pharmaceutiques actuellement disponibles.



Forme pharmaceutique	Mode d'administration	Indications	Indications secondaires
DAM solution	Voie intraveineuse	Patients consommant des opiacés par voie i.v.	
DAM comprimés LI	Voie orale	Patients qui fument ou sniffent, exclusivement ou en alternance avec le mode i.v. Patients recevant de l'héroïne i.v. pendant leur programme de traitement et qui souhaitent un mode d'administration comportant moins de risques Patients recevant de l'héroïne i.v. pendant leur traitement et pour lesquels les injections sont devenues médicalement contre-indiquées	
DAM comprimés LP	Voie orale	Obtention d'une concentration sérique stable en opiacés Symptômes de sevrage apparaissant dans l'intervalle des administrations Alternative à la méthadone pour les patients chez qui le catabolisme de la méthadone est accéléré	Traitement d'appoint des schizophrènes avec dépendance aux opiacés Traitement adjuvant des troubles du sommeil associés à une dépendance aux opiacés

## Précautions à prendre en cas de prescription d'autres médicaments

Plusieurs médicaments interagissent avec la DAM. Certains en potentialisent les effets secondaires. Il convient par conséquent de pratiquer un choix en tenant compte des effets secondaires. Les groupes de substances particulièrement concernés sont:

- Les **antidépresseurs**: les antidépresseurs, surtout les tricycliques, peuvent engendrer des troubles de la conduction cardiaque, abaisser le seuil épileptigène et favoriser des perturbations des hormones thyroïdiennes. Il est recommandé, en cas de doute, de pratiquer un EEG et un ECG et de contrôler la fonction thyroïdienne. Certains ISRS, comme la fluoxétine (Fluctine®) et la fluvoxamine (Floxyfral®), peuvent influencer le catabolisme de la méthadone, ce dont il faut en tenir compte en cas de passage à la méthadone, en substitution ou en association avec la DAM.
- Les **neuroleptiques**: de possibles modifications de l'EEG avec risque accru de convulsions doivent ici aussi retenir l'attention, par exemple avec la clozapine (Leponex®). Les neuroleptiques peuvent en outre exercer une activité sédatrice marquée. Un EEG est recommandé en cas de doute.
- Les **médicaments antirétroviraux**: Le ritonavir (Norvir®) entraîne une diminution de 50 % de la concentration sérique de la DAM, ce qui peut en modifier les effets, bien qu'une augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique ait été relatée avec ce produit. Les interactions avec d'autres médicaments antirétroviraux restent encore à déterminer. La névirapine (Viramune®) et le ritonavir (Norvir®) peuvent induire une diminution marquée de la concentration sérique de méthadone et une adaptation des doses, pouvant aller jusqu'à une augmentation de 45 %, s'impose (communications du service de traitement du VIH du CHU de Zurich).
- Les **benzodiazépines** : les benzodiazépines qui s'avèrent utiles sont en général ceux qui sont inconnues ou peu répandues dans le milieu de la drogue. Notons par ailleurs qu'il est préférable d'utiliser des

benzodiazépines à absorption lente et à longue demi-vie, comme par exemple le diazépam (Valium®), le clonazépam (Rivotril®), le prazépam (Demetrim®) ou le clobazam (Urbanyl®). On peut éviter un renforcement de la sédation si la prise des benzodiazépines prescrites a lieu en même temps que la DAM ou immédiatement après son administration.

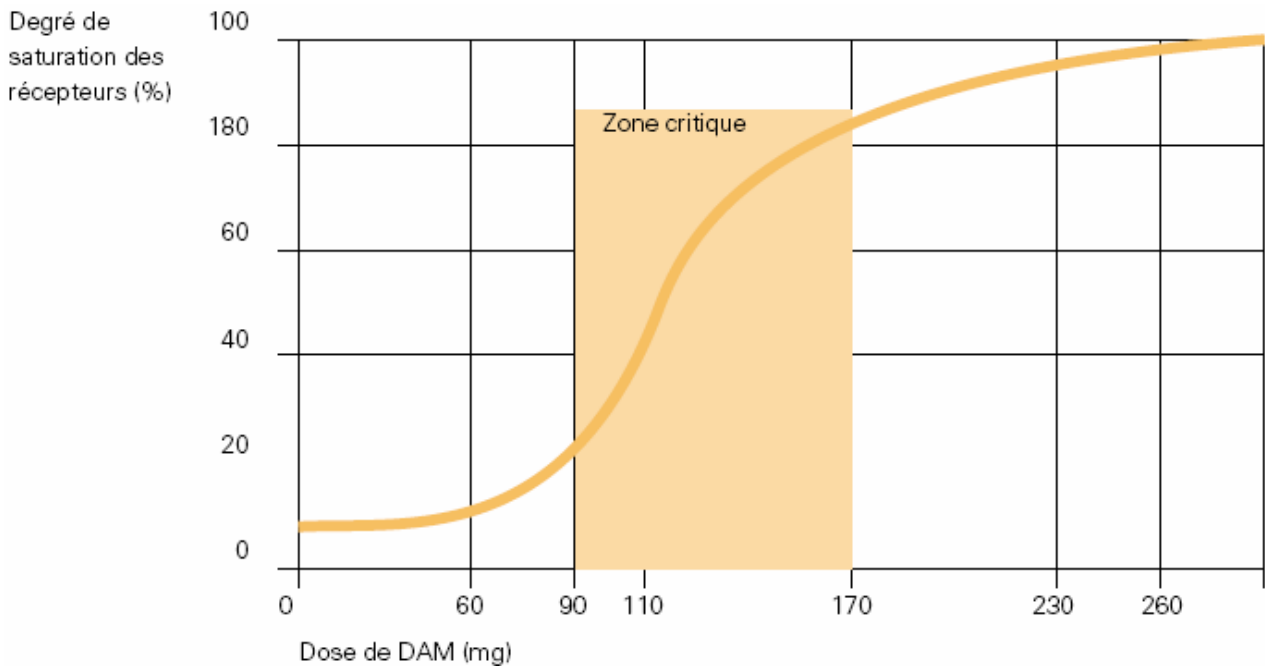
- Les **antiépileptiques**: l'emploi de barbituriques s'avère bien souvent problématique en raison de leur action sédative. Lorsqu'un traitement à long terme aux barbituriques ou aux benzodiazépines est médicalement requis pour le traitement d'une épilepsie, il faut surveiller le patient et adapter la posologie, le cas échéant.

## **Mesures à prendre en cas d'intoxication**

Il faut disposer correctement le patient, assurer la liberté des voies aériennes, le ventiler si nécessaire et lui fournir de l'oxygène, lui administrer de la naloxone (p.e. 2 ampoules en intramusculaire et par voie intraveineuse) et surveiller son évolution. Il faut exclure une intoxication mixte (par exemple à l'alcool ou aux benzodiazépines) ou une intoxication à but suicidaire. Une réanimation cardio-pulmonaire est parfois nécessaire, mais c'est rarement le cas. Le patient doit être hospitalisé si son état physique ou psychiatrique l'exige.

## **Posologie de la diacétylmorphine**

Il n'existe pas de règles fixes permettant de déterminer la posologie de la DAM dans le traitement de substitution chez les toxicomanes. Au cours des années, les différentes policliniques prescrivant de l'héroïne ont développé leurs propres schémas posologiques d'instauration de DAM et de traitement d'entretien ainsi que des tableaux d'équivalences entre DAM et méthadone. Lors de l'instauration du traitement, on commencera toujours avec de faibles doses. Le degré de saturation des récepteurs aux opiacés n'est pas en relation linéaire avec la dose de DAM (voir figure 1). Dans la zone moyenne de la courbe, de faibles modifications de doses entraînent de fortes variations du degré de saturation. C'est à ces doses limites que surviennent à la fois une action marquée (analgésie et flash) et des effets indésirables importants (sédation et dépression respiratoire). Les doses mentionnées sur la figure sont purement indicatives car la courbe peut se déplacer vers la gauche comme vers la droite en fonction de la sensibilité individuelle et du degré d'accoutumance.



Relation entre le pourcentage d'occupation des récepteurs aux opiacés et la dose de DAM

Le rectangle indique la zone critique où actions et effets indésirables se chevauchent. Les doses mentionnées sont purement indicatives. La courbe peut se déplacer vers la gauche comme vers la droite en raison des différences de constitution, des pathologies associées et d'interactions médicamenteuses. Le mode d'instauration de la posologie peut certes être établi à l'avance à condition qu'une concertation quotidienne ait lieu avec les patients afin d'évaluer les actions et les effets indésirables. Les patients ainsi que le personnel soignant peuvent (après avoir pris l'avis d'un médecin) ajuster les doses selon que l'action apparaît adéquate ou que se manifestent effets secondaires ou signes d'intoxication. Chez les nouveaux patients ou chez ceux qui ne sont plus venus depuis un certain temps, une posologie d'instauration prudente permet d'éviter, ou du moins de réduire, une sédation excessive ou encore les effets indésirables (tout particulièrement ceux médiés par l'histamine).

**Un médecin doit être présent, au moins les premiers jours, pendant la phase d'instauration de la posologie et il est donc plus pratique de commencer le traitement en début de semaine. Lors des premières administrations, les patients doivent en outre rester en observation dans la polyclinique pendant 30 minutes au moins après la prise du traitement.**

Les schémas d'instauration de la posologie figurant ci-dessous sont utilisés depuis des années dans les polycliniques Lifeline et Crossline et peuvent être pris comme modèles. D'autres modèles existent, ceux établis par Seidenberg par exemple.

### **Posologie de la DAM – solution injectable**

Instauration de la posologie chez les patients n'étant pas en traitement préalable à la méthadone

jour 1	30 (evtl. 15)–30–30 mg i.v.
jour 2	40–40–40 mg i.v.
jour 3	50–50–50 mg i.v.
jour 8	100–100–100 mg i.v.
jour 9	100–100–100 mg i.v. (période de statu quo posologique)
jour 10	110–110–110 mg i.v.
jour 14	150–150–150 mg i.v.
dès le jour 15	à déterminer cas par cas
	300–300–300 mg i.v. (posologie maximum)

Afin d'éviter les symptômes de sevrage et la consommation de drogue acquise clandestinement qui en résulte, de la méthadone peut être prescrite en plus pendant l'instauration du traitement à la dose initiale de 30 mg per os, à augmenter ensuite si nécessaire par paliers de 10 mg. Le même schéma s'applique quand les patients ne peuvent ou ne veulent venir que deux fois par jour à la policlinique. Une prescription complémentaire de méthadone est à recommander dans ces cas.

L'accroissement des doses peut (ou doit) être arrêté ou suspendu à tout moment en tenant compte de la demande du patient ou en cas d'intolérance ou d'apparition de troubles de la conscience.

#### *Instauration de la posologie chez les patients préalablement sous méthadone*

Le schéma est le même que pour les patients ne recevant aucun traitement de substitution préalable. Dans la mesure où la prise régulière de méthadone est bien établie, la même dose de méthadone peut être administrée le premier jour et répartie le cas échéant en deux prises, en tenant compte de la demande des patients. À partir du troisième jour, la dose de méthadone peut être réduite de 10 mg tous les trois jours. La réduction de la dose peut être suspendue à tout moment et il est raisonnable dans certains cas de prescrire une éventuelle dose d'appoint de 10 à 40 mg.

#### *Posologie d'entretien:*

La dose finale de la phase d'instauration du traitement peut être reprise comme posologie d'entretien. Il existe de multiples possibilités quant aux adaptations posologiques ultérieures. Les policliniques Lifeline et Crossline de la ville de Zurich ont opté pour la politique suivante : la posologie établie peut être modifiée chaque semaine à la demande des patients. Les souhaits des patients d'accroître les doses sont discutés lors des comptes rendus hebdomadaires en tenant compte de l'action et des effets secondaires observés par le personnel soignant, mais seul un médecin est autorisé à modifier la prescription. Par la suite, une posologie fixe mais dont l'administration est fractionnée différemment selon les jours.

Si la fréquence des passages au centre est modifiée (par exemple réduite de trois à deux fois par jour), on dispose de trois possibilités:

- suppression de la dose concernée, sans substitution ;
- report progressif d'une partie de la dose non reçue en l'administrant aux autres moments ;
- prescription complémentaire d'opiacés à plus longue durée d'action (méthadone, comprimés LP de DAM).

#### ***Posologie de la DAM – comprimés LI (libération immédiate)***

##### *Instauration rapide de la posologie*

On peut appliquer le schéma posologique suivant aux patients qui sont déjà en traitement à la méthadone, avec prise régulière à dosage constant, et qui présentent par conséquent une tolérance aux opiacés.

jour 1	100–100–100 mg p.o.
jours 2 u. 3	200–200–200 mg p.o.
jour 4	300–300–300 mg p.o.
jours 5 u. 6	400–400–400 mg p.o.
jour 7	500–500–500 mg p.o.
jour 8 u. 9	600–600–600 mg p.o.
jour 10	700–700–700 mg p.o.
jour 11	800–800–800 mg p.o.

Grâce aux nouveaux comprimés sécables à 100 mg de DAM, il est possible d'encore affiner la posologie. Une pause de plusieurs jours dans l'accroissement des doses est fréquemment souhaitable.

### *Instauration lente de la posologie*

On peut appliquer le schéma posologique suivant aux patients qui ne participent pas à un programme de traitement à la méthadone ou qui bien qu'y participant ne la prennent pas de manière régulière et certaine. Il s'agit donc de patients dont la tolérance aux opiacés n'est pas établie.

jours 1 u. 2	100–100–100 mg po
jours 3 u. 4	200–200–200 mg po
jours 5 u. 6	300–300–300 mg po
jours 7 u. 8	400–400–400 mg po
jours 9 u. 10	500–500–500 mg po
jours 11 u. 12	600–600–600 mg po
jours 13 u. 14	700–700–700 mg po
jours 15 u. 16	800–800–800 mg po

### *Posologie d'entretien*

On peut reprendre comme posologie d'entretien la dose maximale atteinte en fin de phase d'instauration. Il est également possible, avec ce traitement, de répartir autrement la dose totale quotidienne ou de la faire varier selon les jours.

### *Association de DAM en solution injectable et de comprimés LP*

Si les patients remplissent les conditions requises ou s'il existe une indication médicale impérative, on peut prescrire des comprimés LP à condition de réduire transitoirement l'administration de DAM en solution i.v. ou compr. LI.

Exemple d'instauration d'une association

DAM sol.: 140–160–150 mg i.v.
Phase de transition:
DAM sol.: 140–160–120 mg i.v.
DAM compr. LP: 0–0–100 mg p.o.
Posologie finale:
DAM sol.: 140–160–150 mg i.v.
DAM compr. LP: 0–0–100 mg p.o.

### *Association de DAM et de méthadone*

En dépit des fortes réserves d'un grand nombre de toxicomanes vis-à-vis de la méthadone, les raisons suivantes devraient nous inciter à l'associer au traitement:

- Le risque d'effets indésirables est modéré
- Le passage à la méthadone est plus aisé lorsque les patients doivent s'absenter
- La transition est plus aisée en cas d'option pour un programme de traitement à base de méthadone
- Le risque d'état de manque après une consommation parallèle illicite en est éventuellement réduit
- Les patients disposent d'une plus grande liberté
- Le prix de la méthadone est moins élevé

Il existe plusieurs possibilités d'administration de la méthadone. On peut la donner à emporter ou à prendre sur place en contrôlant la prise. On peut la prescrire en une ou plusieurs fois par jour ou en prescrire une dose d'appoint à utiliser en cas de besoin

## Passage de la DAM à la méthadone et inversement

Dans les policliniques Lifeline et Crossline de la ville de Zurich, nous avons pu constater que la transition de la DAM vers la méthadone se déroulait le plus souvent sans difficulté, du moins en ce qui concerne l'établissement des doses. Tous les cas d'insatisfactions résultent en général de la vitesse différente de l'afflux plasmatique et du rejet de la méthadone en soi. Les patients que l'on met provisoirement, partiellement ou totalement, sous méthadone en raison de leur manque de compliance, tolèrent souvent moins bien la transition que ceux qui la prennent en vacances. Le passage à la méthadone ou son emploi provisoire en tant que substitut requiert au préalable de connaître les différentes formes galéniques et les équivalences de doses entre substances.

Selon les circonstances et le sens de la transition, différents facteurs doivent être pris en considération afin d'éviter un surdosage accidentel. Prenons le cas d'un patient revenant de vacances. Il est possible qu'il ait été privé de traitement pendant celles-ci, délibérément ou accidentellement (confiscation, vol, perte, revente de la méthadone, séjour à l'hôpital ou en prison, etc. ou encore refus du centre de remettre la substance à emporter lorsque le lieu des vacances est un pays où l'introduction de méthadone est illicite). Cela se traduit par une disparition possible de la tolérance et un risque d'intoxication grave à la reprise du traitement au dosage antérieur aux vacances.

### Équivalences de doses

L'établissement d'un facteur de conversion est indispensable pour passer de la méthadone à la DAM et inversement. Il faut s'efforcer de maintenir le taux moyen d'occupation des récepteurs aux opiacés (par des opiacés ou des opioïdes) pour éviter d'une part l'apparition d'un syndrome de sevrage avec consommation parallèle de drogues illicites et prévenir d'autre part un surdosage par accumulation. Il faut également, lors de la transition, tenir compte de la biodisponibilité des opiacés de chaque forme galénique en particulier. On considère que la biodisponibilité de la DAM en solution injectable est de 100 % (qu'elle soit administrée par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire). La dose d'opiacés efficace recherchée est le critère fondamental du calcul. Les doses efficaces de diacétylmorphine selon la forme galénique sont données dans le tableau qui suit.

Forme galénique	Mode d'administration	Biodisponibilité des opiacés (%)	Dose administrée	Dose efficace
DAM solution inj.	voie intraveineuse	100	10 mg	10 mg
DAM compr. LI	voie orale	30	10 mg	3 mg
DAM compr. LP	voie orale	30	10 mg	3 mg

Biodisponibilité de la DAM

**Attention: Lors du passage d'une forme galénique à une autre (et donc aussi d'une voie d'administration à une autre), il faut tenir compte des différentes vitesses d'absorption et de la variation des effets secondaires qui en résulte (voir ci-dessous).**

### Calcul des équivalences de doses d'après Seidenberg et Honegger

En 1997, Seidenberg et Honegger ont introduit la notion d'équivalent-méthadone (EM) permettant l'interconversion entre doses unitaires de deux opioïdes dont un est la méthadone, et la notion d'équivalent-méthadone par jour (EMJ) permettant l'interconversion entre doses quotidiennes totales. Nous résumons brièvement ici ces données qui constituent un modèle possible. C'est sur cette base que différentes policliniques ont élaboré leurs modèles propres reposant sur l'expérience acquise en cours de traitement. Ces équivalents reposent sur la satiété en opiacés qui permet d'éviter le syndrome de sevrage et ne se préoccupent pas de la vitesse de l'afflux plasmatique responsable du flash. Seidenberg et Honegger partirent du principe que des doses unitaires de méthadone ou de DAM sont, à peu de chose près, également efficaces pour assurer une saturation en opiacés permettant d'éviter le syndrome de sevrage. Ils considèrent en outre qu'il convenait d'administrer la DAM i.v. (tout comme la morphine i.v.) à raison de trois fois par jour, les

comprimés LP de morphine à raison de deux fois par jour et la méthadone (p.o. et i.v.) une fois par jour. Étant donné que l'héroïne, par exemple, doit être prise trois fois par jour et que les doses unitaires empêchant l'apparition d'un syndrome de sevrage sont identiques pour la DAM et la méthadone, ils arrivèrent à la conclusion qu'il convenait d'attribuer à une dose quotidienne totale de DAM i.v. un facteur dénominateur proche de 3 pour obtenir l'EMJ. Ils postulèrent en outre que les facteurs de conversion permettant de calculer les EM et les EMJ restaient utilisables tels quels, que la fréquence d'administration soit de deux ou encore de quatre fois par jour. En se basant sur ces modes d'administrations standard et sur ces postulats, ils calculèrent les équivalences de doses en termes d'EMJ qu'ils rassemblèrent en un tableau.

1 mg de méthadone par voie orale (dose quotidienne) équivaut à	1	EMJ
1 mg de méthadone injectable (dose quotidienne) équivaut à	1	EMJ
1 mg de méthadone injectable (dose unique) équivaut à	1	EMJ
100 mg de méthadone (dose quotidienne) équivalent à	100	EMJ
100 mg de méthadone en une seule prise équivalent aussi à	100	EMJ
3 mg de DAM injectable (dose quotidienne) équivalent à	1	EMJ
1 mg de DAM injectable (dose unique) équivaut à	1	EM
4,5 mg de morphine injectable (dose quotidienne) équivalent à	1	EMJ
1,5 mg de morphine injectable (dose quotidienne) équivaut à	1	EM
9 mg de DAM p.o. (dose quotidienne) équivalent à	1	EMJ
3 mg de DAM p.o. (dose unique) équivalent à	1	EM
4,5 mg de DAM compr. LP (dose unique) équivalent à	1	EM

Données de base pour le calcul des équivalences de doses permettant d'obtenir une saturation en opiacés évitant le syndrome de sevrage (d'après Seidenberg et Honegger). Le tableau a été établi avant qu'on ne dispose des formes orales de DAM et comprenait la forme fumable. Avec l'abandon de la forme fumable de DAM et l'apparition de la forme orale, le tableau a été actualisé et complété (bas du tableau). Les comprimés de morphine ont eux aussi été retirés du tableau.

Les données concernant la DAM par voie orale reposent sur les éléments suivants: biodisponibilité de la DAM per os (33 % de la DAM i.v.), fréquence d'administration de la DAM i.v. (3 fois par jour), fréquence d'administration de la DAM compr. LI (3 fois par jour) et fréquence d'administration de la DAM compr. LP (2 fois par jour).

Les chiffres concernant les comprimés de DAM valent aussi pour les comprimés de morphine.

	Dénominateur de calcul de l'EMJ	DAM i.v.	DAM p. o.	Methadon p.o.	Methadon i.v.
DAM i.v.	3		0,33	0,33	0,33
DAM p.o.	9	0,33		0,11	0,11
Methadon p.o.	1	3	9		1
Methadon i.v.	1	3	9	1	

Tableau de conversion pour les doses quotidiennes (d'après Seidenberg et Honegger). Les données concernant la forme fumable de DAM et les préparations de morphine ont été supprimées et celles concernant la DAM par voie orale y ont été substituées.

La table de conversion de Seidenberg et Honegger comporte l'inconvénient de se fonder sur un rapport géométrique linéaire qui conduit fort rapidement à un surdosage en méthadone.

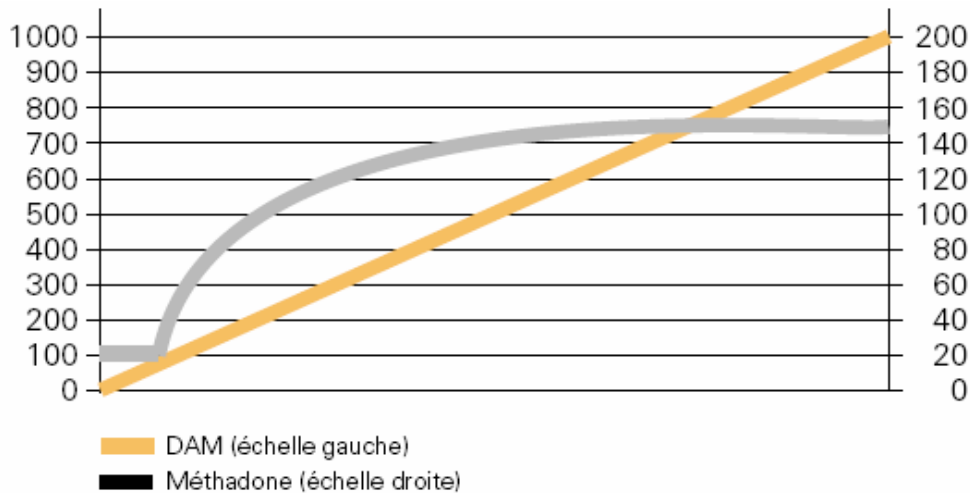
#### Tableau pratique de conversion DAM-Méthadone

En se basant sur le fait qu'à vitesse d'absorption et d'élimination normale 150 mg de méthadone entraînent une saturation quasi totale des récepteurs, on peut tabler sur une courbe ascendante qui s'horizontalise lorsque les doses sont plus élevées. Le graphique suivant repose sur cette supposition de conversion non linéaire. On peut déduire du tableau la dose équivalente de méthadone à partir de la dose totale biodisponible de DAM. La dose de méthadone, établie sur base du traitement préalable, peut être augmentée jusqu'à un maximum de 150 mg. En cas de traitement à doses élevées, il est préférable de passer à la méthadone



quelques jours avant le départ du patient. On peut ainsi prescrire une dose légèrement supérieure que l'on réduit de 10 mg par jour, ce qui rassure bien souvent le patient.

**Exemple pratique: Un patient part en vacances pour une semaine. Sa dose totale de DAM est de 1000 mg/j. La conversion donne une dose équivalente de 150 mg de méthadone par jour. Grâce au tableau suivant, on a la possibilité de changer de traitement trois jours avant le départ et de donner au patient, sous surveillance, une dose plus élevée de méthadone, par exemple 180 mg, que l'on réduit chaque jour de 10 mg.**



Conversion DAM-Méthadone: croissance non linéaire des doses équivalentes de méthadone

En se basant sur ces considérations et de longues années d'expériences, les policliniques Lifeline et Crossline ont élaboré une table de conversion qui a été affinée régulièrement et a donné des résultats probants. Elle est donnée ici à titre d'exemple. Une table de ce type facilite en outre les rapports avec les patients. D'autres policliniques utilisent la table de conversion de Seidenberg et Honegger.

Dose de DAM (par jour)	Dose de méthadone	Dose de DAM	Dose de méthadone	Dose de DAM	Dose de méthadone
20	20	341-360	100	681-700	135
21-40	20	361-380	105	701-720	140
41-60	20	381-400	105	721-740	140
61-80	25	401-420	110	741-760	140
81-100	30	421-440	110	761-780	145
101-120	35	441-460	110	781-800	145
121-140	40	461-480	115	801-820	150
141-160	50	481-500	115	821-840	150
161-180	60	501-520	120	841-860	150
181-200	65	521-540	120	861-880	150 (160)
201-220	70	541-560	120	881-900	150 (160)
221-240	75	561-580	125	901-920	150 (160)
241-260	80	581-600	125	921-940	150 (170)
261-280	80	601-620	130	941-960	150 (170)
281-300	85	621-640	130	961-980	150 (170)
301-320	90	641-660	130	981-1000	150 (180)
321-340	95	661-680	135	>1000	150 (180)

Tables de conversion DAM – méthadone. Pour les hautes doses, les valeurs hors parenthèses pour la méthadone correspondent à la dose définitive souhaitable et celles entre parenthèses à la dose d'instauration que l'on pourra ramener en 1 à 3 jour à 150 mg.



**Pour éviter un surdosage en cas de passage progressif à la méthadone, il faut à chaque étape recalculer la dose de méthadone en se basant sur la dose initiale de DAM.**

Exemple n° 1: Cas d'un patient recevant 720 mg (dose biodisponible) de DAM qui désire réduire cette dose de 60 mg par jour et y substituer de la méthadone afin de ne prendre finalement que de la méthadone.

	DAM (dose totale)	Réduction par étape	Conversion basée sur la sommation des doses retrans- chées individuelle- ment converties (sans dépasser 150)	Réduction totale	Conversion basée sur la réduction totale
Ausgangsdosierung	720				
Tag 1	660	60	20	60	20
Tag 2	600	60	40	120	35
Tag 3	540	60	60	180	60
Tag 4	480	60	80	240	75
Tag 5	420	60	100	300	85
Tag 6	360	60	120	360	100
Tag 7	300	60	140	420	110
Tag 8	240	60	150	480	115
Tag 9	180	60	150	540	120
Tag 10	120	60	150	600	125
Tag 11	60	60	150	660	130
Zieldosierung	0	60	150	720	140

Exemple n° 2: Conversion d'un traitement usuel aboutissant à une dose de méthadone < 150 mg

	Matin	Midi	Soir	Dose totale	Dose totale biodisponible	Méthadone
DAM sol. i.v.	170	150	170	490	490	
DAM compr. LI	0	0	0			
DAM compr. LP	0	0	100	100	30	
					DAM (sub- total) 520 <sup>1</sup>	120 <sup>2</sup>
Méthadone p.o.	0	0	20			20
				Méthadone (théorique)		140
				Méthadone délivrée		140

<sup>1</sup> total de la dose biodisponible  
<sup>2</sup> conversion d'après les tables

Exemple n° 3: Conversion d'un traitement usuel aboutissant par calcul à une dose de méthadone > 150 mg. On peut dans ce cas passer d'emblée à 150 mg de méthadone ou opter pour une dose transitoire supérieure que l'on réduit ensuite.

	Matin	Midi	Soir	Dose totale	Dose totale biodisponible	Méthadone
DAM-Lsg i.v.	270	270	270	810	810	
DAM-IR p.o.	0	0	0			
DAM-SR p.o.	100	0	200	300	90	
					DAM (sub- total) 900 <sup>1</sup>	150/160 <sup>2</sup>
Methadon p.o.	0	0	20			0
				Méthadone (théorique)		150/160
				Méthadone délivrée		150

<sup>1</sup> total de la dose biodisponible  
<sup>2</sup> conversion d'après les tables

### Passage de la méthadone à la DAM

La conversion des doses de méthadone en DAM a lieu en principe selon les règles décrites ci-dessus. La dose finale après transition est en général la même que celle qui était prescrite avant le départ du patient. Comme nous l'avons déjà mentionné ci-dessus, le surdosage accidentel est le risque essentiel de la transition. En plus

de l'anamnèse, il convient avant la transition de s'assurer de l'état des patients (état de santé, imprégnation aux opiacés):

1. la méthadone leur a été remise et la prise, qui a eu lieu sous surveillance, est attestée (hôpital, prison, voyage avec un accompagnateur chargé du traitement, autre policlinique...)
2. ils ont reçu la méthadone à emporter et ils ont géré eux-mêmes leur traitement (vacances, lieu de travail éloigné...)
3. ils n'ont pas reçu de méthadone (vacances dans un pays n'autorisant pas son introduction, absence inopinée...)

Dans le premier cas, la transition a lieu sans grand problème. Lorsque l'on passe à la DAM en injection, on court le risque d'une sédation excessive ou d'une réaction de type histaminique car le patient n'est plus accoutumé à l'afflux sanguin rapide de la substance. Il est donc nécessaire d'augmenter les doses par étapes. On peut accroître les doses au cours d'une même journée (contrairement à la transition inverse). La première dose sera d'environ le tiers de la dose finale à atteindre sans toutefois dépasser 70 mg.

Exemple: le patient revient d'un séjour hospitalier après 10 jours

Traitement avant son absence	Matin	Midi	Soir	Dose de DAM biodisponible	Équivalence de dose en méthadone
DAM sol. i.v.	170	150	170	490	
DAM compr. LP			200	60	
Méthadone			20		140
Traitement par Méthadone p.o. pendant son absence		140			
Posologie j 1					
DAM sol. i.v.	60	80	110	250	
DAM compr. LP			200	60	90
Méthadone	30		20		
Posologie j 2					
DAM sol. i.v.	130	150	170	450	
DAM compr. LP			200	60	120
Méthadone			20		
Dès le jour j 3, rétablissement du traitement d'origine					

Dans le second cas, la tolérance aux opiacés doit être préalablement contrôlée. On peut le faire en fractionnant la première dose. Si la tolérance est avérée, on pratique comme dans le premier cas. Dans le cas contraire, se référer au schéma appliqué dans le troisième cas.

Dans le troisième cas, il est impératif de présumer qu'il n'y a plus de tolérance aux opiacés. L'instauration de la posologie a lieu comme pour un nouvel arrivant ne recevant pas de traitement de substitution préalable. Pendant l'accroissement de la posologie, on peut dans certains cas et sur base d'une observation minutieuse opter pour une démarche plus rapide et prescrire un accroissement des doses au cours d'une même journée.

## Referenzen

1. Brenneisen R et al: Analytik, Galenik, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Diacetylmorphin. Bern, 1997.
2. Bundeli P: Die hochdosierte Heroin-Injektion: spezielle pharmakologische, klinisch-chemische, physiologische und analytischtoxikologische Fragestellungen im Rahmen der Versuche zur ärztlich kontrollierten Verschreibung von Betäubungsmitteln. Diss. med. Bern, 1998
3. Elliot HW, Parker KD, Wright JA et al: Actions and metabolism of heroin administered by continuous intravenous infusion to man. Clin Pharmacol Ther 1971; 12: 806–814.

4. Fishmann AJ: Thrombocytopenia and heroin (letter). *Ann Intern Med* 1981; 94: 280–281.
5. Geistlich S: Bericht zu Schwangerschaftsverlauf und Entzugssymptomen Neugeborener in der diversifizierten Opiatabgabe. Diss. med. Zürich, 1997.
6. Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*; Ninth Edition; McGraw-Hill, NY
7. Gyr E: Heroin-Retardtabletten, -Kapseln und -Suppositorien: Invitro- und In vivo-Studien. Diss. med. Bern, 1998.
8. Hug I: Epileptiforme Störungen bei opiatabhängigen Patienten unter intravenöser Substitutionstherapie mit Heroin, Morphin und Methadon. Diss. med. Basel, 1997.
9. Inturrisi CE, Max MB, Foley KM et al: The pharmacokinetics of heroin in patients with chronic pain. *N Engl J Med* 1984; 310: 1213–1217.
10. Inturrisi CE, Schultz M, Shin S et al: Evidence from opiate binding studies that heroin acts through its metabolites. *Life Sci* 1983; 33: 773.
11. Jasinski DR, Preston KL: Comparison of intravenously administered methadone, morphine, and heroin. *Drug Alcohol Depend* 1986; 17: 301–310.
12. Jayawardena B, Hill DJ: Myoclonic spasms after epidural diamorphine infusion. *Anaesthesia* 1991; 46: 473–474.
13. Kaiko RF, Wallenstein SL, Rogers AG et al: Analgesic and mood effects of heroin and morphine in cancer patients with postoperative pain. *N Engl J Med* 1981; 304: 1501–1505.
14. Martin WR, Sloan JW: Neuropharmacology and neurochemistry of subjective effects, analgesia, tolerance, and dependence produced by narcotic analgesics. In *Handbook of Experimental Pharmacology*; Vol 45/1, Drug Addiction 1: Morphine, Sedative/ Hypnotic and Alcohol Dependence. Springer-Verlag, Berlin, 1977, pp 43–158.
15. Lockridge O, Mottershaw-Jackson N, Eckerson HW et al: Hydrolysis of diacetylmorphine (heroin) by human serum cholinesterase. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 215: 1–8.
16. Osborne R, Joel S, Trew D, Slevin ML: The analgesic activity of morphine-6-glucuronide. *Lancet* 1988; 1: 828.
17. Paul D, Standifer KM, Inturrisi CE, Pasternak GW: Pharmacological characterization of morphine-6b-glucuronide, a very potent morphine metabolite. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251: 477–483.
18. Robinson SL, Rowbotham DJ, Smith G: Morphine compared with diamorphine. A comparison of dose requirements and side effects after hip surgery. *Anaesthesia* 1991; 46: 538–540.
19. Sawynok J: The therapeutic use of heroin: a review of the pharmacological literature. *Can J Physiol Pharmacol* 1986; 64: 1–6.
20. Seidenberg A, Honegger U: *Methadon, Heroin und andere Opiode*. Verlag Hans Huber, Bern 1998.
21. Staritz M: Pharmacology of the sphincter of Odi. *Endoscopy* 1988; 20 (suppl 1): 171–174.
22. Turner D: Diamorphine toxicity. *Anaesthesia* 1992; 47: 168 - 169.
23. Twycross RG: Choice of strong analgesic in terminal cancer: diamorphine or morphine? *Pain* 1977; 3: 93–104.
24. Twycross RG: Clinical experience with diamorphine in advanced malignant disease. *Int J Clin Pharmacol* 1974; 9: 184–198.
25. Twycross RG: Morphine and diamorphine in the terminally ill patient. *Acta Anaesth Scand* 1982; 74 (suppl): 128–134.
26. Wallenstein SW, Houde RW, Portenoy R et al: Clinical analgesic assay of repeated and single dose of heroin and hydromorphone. *Pain* 1990; 41: 5–13.
27. Williams FM: Clinical significance of esterases in man. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 392–403.