

les effets secondaires des traitements de substitution et des médicaments psychotropes

Pr Paul LAFARGUE

Membre de l'Académie Nationale de Pharmacie

1. LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION

92 160 ANTONY

La décision d'une substitution incombe, normalement, au toxicomane. En effet, ce doit être un acte volontaire d'un patient motivé, souhaitant interrompre sa dépendance physique, acte pouvant être facilité par la circonstance d'hospitalisation.

C'est la première étape de sortie de la toxicomanie et les modalités de la substitution doivent être librement consenties par le patient. Ce contrat de soins entre soigné et soignant fixe d'emblée les limites de ce qui est acceptable par chacun.

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

La mise en route d'une thérapie de substitution répond à plusieurs objectifs.

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 (Antalvic, Diantalvic).

Les IMAO sont strictement contre-indiqués.

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

1.1.3. Les effets secondaires

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 flus et rougeurs du visage, des bradycardies, hypotension et palpitations, des sueurs profuses, des oedèmes et des allergies.

On a aussi décrit des augmentations du flux du liquide céphalo-rachidien, des insuffisances surrénales rares, quelques cas de thrombocytémies 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 :

1.1. LA METHADONE

Rappelons que la méthadone est un morphinique de synthèse, agoniste pur des récepteurs endogènes Mu et Kappa des peptides opioïdes endogènes. 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. 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.

1.1.1. 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, un sujet sur deux continue à prendre des drogues. Le traitement agit sur les aspects neuro-biologiques de la pharmacodépendance et en révèle les dimensions psychologiques et sociales.

1.1.2. Précautions d'emploi

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.

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, état convulsif, syndrome douloureux abdominal d'étiologie inconnue et enfin état diabétique (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.

1.2. LA BUPRENORPHINE

1.2.1. Les effets de la buprénorphine

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

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

Comme la méthadone, la buprénorphine n'agit que sur les aspects biologiques de la dépendance. Elle nécessite donc également un suivi médico-psychologique 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.

1.2.2. Précaution d'emploi et effets secondaires

La buprénorphine possède un effet sédatif mais peu d'effet narcotique. L'expérience acquise depuis 1996 montre une bonne tolérance du produit à doses élevées. 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.

Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été rapporté, son usage est 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 compulsifs.

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.

1.2.3. Travaux récents

Les travaux de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, à laquelle j'ai l'honneur d'appartenir, vient de présenter un rapport sur le Subutex (buprénorphine). Les principaux effets indésirables sont les suivants :

• Atteintes hépatiques

Des études expérimentales, non encore publiées, ont montré que la buprénorphine agit sur l'activité mitochondriale (inhibition de la bêta-oxydation, déplétion en glutathion et en ATP, augmentation des transaminases par inhibition du cytochrome CYP3A). L'association de pathologies (SIDA, hépatite C, etc.) et de médicaments (antirétroviraux, etc.) est fréquente parmi les cas rapportés. L'hypothèse qu'une toxicité hépatique par d'éventuelles interactions médicamenteuses entre le Subutex et d'autres médicaments semble être particulièrement intéressante et mérite d'être étudiée.

• Dépression respiratoire

D'autres études montrent que la dose létale moyenne chez le rat est fortement abaissée lorsque le flunitrazépam est associé à la buprénorphine par voie intraveineuse. Ces résultats suggèrent que l'association de benzodiazépines à la buprénorphine et l'administration par voie intraveineuse faciliterait l'apparition des dépressions respiratoires.

• L'apnée du sommeil

L'association de benzodiazépine aux opiacés semble favoriser la survenue d'apnées du sommeil.

1.2.4. Abus et mésusage

• La revente de Subutex

L'importance de ce trafic est mal connue, mais la proportion de Subutex vendu au marché noir serait de l'ordre de 35 %.

Le Subutex est le troisième produit figurant au palmarès national des médicaments cités sur les ordonnances suspectes, après le flunitrazépam et le bromazépam.

• L'injection de Subutex

L'injection intraveineuse de Subutex concerne une proportion non négligeable de patients. Selon les données de l'OPPIDIUM, la proportion des «injecteurs» varie de 10 % pour les patients sous protocole à 43 % pour les patients hors protocole. Elle est voisine de 25 % pour les patients suivis par un médecin généraliste. Des problèmes ischémiques et oedémateux locaux sont fréquemment rapportés.

Une étude en cours est chargée de déterminer l'incidence des candidoses systémiques chez les usagers de drogues par voie intraveineuse et pour identifier le ou les produits ainsi que la ou les pratiques associées à la survenue de ces infections. A ce jour, 12 cas de candidose systémique, dont 8 oculaires et 2 articulaires ont été collectés.

• *Association de benzodiazépines au Subutex*

Bien que très vivement déconseillée du fait de l'apparition de dépression respiratoire, cette association concerne une partie non négligeable des sujets sous traitement de substitution. Elle serait de l'ordre de 17 % pour les patients sous protocole et de 36 % pour les patients hors protocole.

1.2.5. Mortalité et décès liés au Subutex

Les données de la pharmacovigilance et la collecte des cas médico-légaux rapportent 122 décès de patients traités par le Subutex. Sur 96 cas, la concentration plasmatique ou urinaire de la buprénorphine était faible, sauf dans 6 cas où un surdosage a été identifié.

L'association d'autres molécules, et en particulier de benzodiazépine, est quasiment toujours retrouvée.

Afin d'éviter que le Subutex ne devienne une drogue de rue et de limiter les risques liés au mésusage et à l'abus de cette spécialité, la Commission souhaite que l'Administration envisage de nouvelles dispositions réglementaires qui permettraient l'amélioration du cadre de prescription et d'assurer la traçabilité des patients, et qu'elle adopte de nouvelles stratégies afin de mieux adapter l'offre de soins aux toxicomanes tout en réduisant les risques de toxicité (surdosage, interactions médicamenteuses, effets indésirables) et d'usages détournés (revente et injection intraveineuse).

Enfin, la Commission souhaite également voir évoluer cette situation de façon favorable par la mise sur le marché de la spécialité SUBOXONE (naloxone + buprénorphine), qui serait moins à même d'être injectée que le Subutex.

1.3. 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 sont comparables.

Il est nécessaire de rappeler que la difficulté de développement galénique de la spécialité Suboxone est lié à l'instabilité de l'association de ces deux molécules. Il semble que les Laboratoires SCHERING-PLOUGH soient arrivés à mettre au point une forme qui donne maintenant satisfaction.

La Commission demande de prendre en considération le problème potentiel de l'injection intraveineuse compte tenu de la posologie quotidienne retenue particulièrement élevée (16 mg de buprénorphine et 4 mg de naloxone) et des pratiques que les toxicomanes pourraient mettre au point pour limiter l'effet de la naloxone.

1.4. LES AUTRES TRAITEMENTS

1.4.1. 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.

1.4.2. La naltrexone

La pharmacopée permet de disposer d'une substance dont l'action est opposée à celle présentée par les traitements de substitution : la naltrexone (Nalorex) 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.

Attention, 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.

1.4.3. 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.

1.5. LES COMPLICATIONS DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION

Les traitements de substitution peuvent révéler des morbidités psychiatriques, dépressives ou psychotiques et se compliquer de nouvelles dépendances (alcool, benzodiazépines, cocaïne, amphétamines).

Les posologies de méthadone et de buprénorphine devront être diminuées en cas de consommation d'alcool ou de benzodiazépines.

2. LES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES

«*Et s'il n'y avait pas que les sportifs de haut niveau qui se dopaient ?*». Tel est le titre de l'éditorial du numéro de juillet 2001 de la revue Santé et travail. Cette interrogation illustre parfaitement la préoccupation des professionnels de la santé. A côté de la consommation d'alcool et de substances illicites qui constituent le problème principal, il ne faut pas sous-estimer les risques engendrés par certains médicaments parfaitement licites mais ayant des propriétés psycho-actives.

La prévalence de leur consommation chez les Français, notamment actifs, ne cesse d'augmenter. Quelque soit son niveau hiérarchique dans l'entreprise, chacun peut être soumis à une exigence de performance, le conduisant à utiliser des médicaments pour mieux résister à la fatigue et au stress ; on parle alors de «dopage social».

D'usager occasionnel, le sujet peut devenir usager dépendant puis abusif, voire véritable toxicomane avec son cortège d'effets indésirables ayant une implication directe sur son aptitude au travail.

Le corps médical se trouve ainsi confronté à des situations impliquant une conduite addictive médicamenteuse chez des sujets ayant une activité professionnelle.

En effet, l'usage de médicaments psychotropes concerne 14 % des hommes et 25 % des femmes et la consommation régulière des somnifères et tranquillisants est relevée pour 9 % des adultes. Malgré ces chiffres très vraisemblablement sous-estimés, aucune donnée précise concernant leur impact sur les accidents du travail n'est disponible.

2.1. Principaux effets indésirables en milieu professionnel

Les principaux effets indésirables ont été parfaitement identifiés dans le domaine de la sécurité routière et peuvent être transposés pour la sélection des critères d'aptitude à occuper un poste de travail «dit de sécurité».

Les principaux critères à prendre en considération sont :

- la vigilance, qui correspond à un niveau d'éveil et dont l'altération peut-être due à un état de fatigue ou à une sédation pharmacologique ;
- l'attention, qui correspond à la capacité de réaction à des stimuli multiples et qui intègrent, non seulement le niveau de vigilance, mais également la capacité d'utilisation des mémoires, la gestion des perceptions, l'utilisation des apprentissages et des stratégies de réponses, la qualité d'exécution psychomotrice qui se traduit principalement par le délai entre la décision d'exécution et la réalisation effective de la réponse motrice ;
- le degré d'inhibition ou de désinhibition, une modification du comportement pouvant être due soit aux propres effets d'un produit psycho-actif soit à une tentative d'adaptation du sujet lorsqu'il perçoit une altération de ses capacités.

Une fois ces critères d'aptitude identifiés, il est relativement aisé de repérer les classes pharmacologiques susceptibles de poser des problèmes. La plupart des substances appartiennent au groupe des psychotropes et parmi ceux-ci citons en priorité pour leur effet sédatif, les hypnotiques, les anxiolytiques, les neuroleptiques, les antidépresseurs, les anti-épileptiques, les analgésiques et les antitussifs morphiniques. D'autres médicaments sont également susceptibles de jouer un rôle non négligeable comme, par exemple, certains antihistaminiques ou certains antihypertenseurs (béta bloquants).

Outre les risques liés aux substances, il faut aussi considérer les facteurs aggravants liés au patient lui-même et à son comportement. Dans le travail comme dans la vie privée, il est important de distinguer les différents modes de consommation des médicaments qui ne sont pas toujours contrôlés médicalement, comme la surconsommation, l'automédication, la potentialisation par l'alcool ou les interactions dues à l'association de plusieurs médicaments.

2.2. La dépendance

Comme pour les substances stupéfiantes, le syndrome de dépendance aux substances psycho-actives peut comporter trois caractéristiques principales : la tolérance, la dépendance psychique et la dépendance physique.

- *La tolérance* va entraîner une augmentation des doses et atteindre une consommation dangereuse pour sa santé ou incompatible avec une vie professionnelle.

Ce risque d'exacerbation des effets indésirables toxiques en raison d'une augmentation de la posologie est illustré par le Zyban. Ce médicament, à base de chlorhydrate de bupropion ou amfébutamone, est prescrit dans l'aide au sevrage tabagique. Malheureusement, il présente d'une part un risque potentiel de dépendance ou d'abus et d'autre part un risque dose-dépendance de survenue de convulsions majoré si le patient est épileptique. On imagine les problèmes que cela peut poser si le salarié est affecté à un poste de travail de sécurité.

- *La dépendance physique* est caractérisée par la survenue d'un syndrome de sevrage qui apparaît au

moment de l'arrêt de la consommation du produit. L'exemple le plus connu concerne les benzodiazépines. Tout arrêt brutal, même à dose thérapeutique, peut être suivi de ce syndrome.

Parmi les signes cliniques observés, il faut mentionner des céphalées, des douleurs et faiblesses musculaires, un rebond de l'insomnie, une irritabilité, une agitation, une dépression, une dépersonnalisation, une désorientation, des hallucinations, une hyper sensibilité au bruit et à la lumière. Il peut également exister une véritable mise en jeu du pronostic vital lors de la survenue de crises convulsives, le plus souvent en cas de sevrage brutal après utilisation de hautes doses.

Pour les autres médicaments psychotropes, le risque de syndrome de sevrage est plus faible sauf, bien entendu, pour les antalgiques morphiniques.

Bien que l'usage détourné de médicaments psychotropes est relativement rare dans la population normale, il faut cependant garder en mémoire l'utilisation, à des fins non thérapeutique, de médicaments comme les benzodiazépines (viols sous soumission chimique).

2.3. Principales familles médicamenteuses concernées

2.3.1. Les sédatifs

Les principaux effets indésirables à prendre en compte sont une sédation avec un effet résiduel possible, une altération des performances psychomotrices (incoordination, augmentation du temps de réponse), des troubles du jugement, des troubles de la mémoire, une désorientation, des réactions dystrophiques ou paradoxales (irritabilité, agressivité, manie, bouffée délirante aiguë), une hypotonie. Certaines substances ont pu également entraîner des hallucinations.

2.3.2. Les morphiniques

Les principaux effets secondaires à prendre en compte sont une somnolence, une incoordination, une augmentation du temps de réaction, des troubles du jugement et des troubles psychiatriques (irritabilité, état dépressif, psychoses, syndrome déficitaire).

2.3.3. Les psychostimulants

Les principaux effets indésirables sont un risque de survenue de convulsions et/ou d'accident vasculaire cérébral.

2.3.4. Les hallucinogènes

Ce sont essentiellement les anticholinergiques (et la kétamine). On peut observer le même phénomène avec des antiparkinsonniens.

Les principaux effets indésirables sont un risque de survenue de troubles neuropsychiques telle qu'une désorientation, une confusion, des troubles métaboliques, des troubles de l'élocution et de la motricité, un délire, une agitation, voire des convulsions. Une somnolence peut être observée les premières 48 heures.

2.3.5. Autres médicaments

Parmi les médicaments psychoactifs on peut également citer les antidépresseurs et les neuroleptiques.

L'arrêt brutal d'un traitement par un antidépresseur peut

entraîner une réaction d'hyperactivité adrénergique (anxiété et troubles de la perception).

Les neuroleptiques peuvent être à l'origine de somnolence.

CONCLUSION

Comme cela se pratique déjà pour un certain nombre d'activités (aéronautique civile et militaire notamment), il est demandé au médecin du travail d'apprécier l'aptitude d'un salarié à occuper un poste à risque comportant de grandes exigences en matière de sécurité et de maîtrise du comportement. Dans le cadre de cette mission, le médecin peut être amené à demander des examens complémentaires, en particulier des analyses toxicologiques, qui doivent satisfaire, au niveau du prélèvement biologique, à des exigences particulières.

En conclusion, nous rapporterons les propos tenus par notre ami le docteur Bernard FONTAINE, médecin du travail, animateur du réseau Toxicomanies et Travail de l'Institut de la Santé au travail du nord de la France et membre du bureau de l'association Conduites Addictives et Aptitudes Médico-professionnelles (CAAM), dans L'OFFICIEL DES TRANSPORTS de novembre 2002.

«Les entreprises de transport doivent affronter ouvertement le problème de société qu'est la prise de substances psychoactives. Il est temps de réagir. Les méthodes et les moyens existent et ont fait la preuve de leur efficacité».

BIBLIOGRAPHIE SUCCINTE

Compte tenu de l'importance des travaux consacrés à cette problématique, il est impossible de tous les rapporter.

Les principaux peuvent être retrouvés dans :

- les Annales de Toxicologie Analytique ;
- le rapport «Médicaments et aptitude à la conduite automobile» du Centre d'Etudes et de Recherche en Médecine du Trafic, de novembre 2000 ;
- les nombreuses publications du docteur LAQUEILLE de l'Hôpital Sainte Anne ;
- la brochure «Traitement de substitution et toxicomanie» de la collection Biologiste et Praticien.