

LE FLYER

Bulletin de liaison des Centres de Soins Spécialisés pour Toxicomanes et
médecins relais, réseaux de soins, pharmaciens d'officine, ECIMUD et
structures de soins auprès des usagers de drogue

Janvier 2008

N° 31

- **Editorial** : page 3
La rédaction du FLYER
- **Le Programme Provisoire de substitution** : page 4
Une expérience de délivrance immédiate de MSO
Dr Bruno LEROY et al., CSST Alter-Native Mulhouse
- **Méthadone, de la réduction du risque aux accidents !** page 8
Le Comité de Rédaction
- **L'impact de la méthadone sur la consommation d'alcool** : page 14
Revue de la littérature
Anita SRIVASTAVA, Toronto, Canada
- **Futur cadre de prescription des gélules de méthadone** page 19
Stéphane ROBINET, Strasbourg
- **Infos brèves** page 20

COMITÉ SCIENTIFIQUE DU FLYER

Rédacteur en chef :

Mustapha BENSLIMANE

NOVA DONA

PARIS

Comité de rédaction :

Dr Laurent MICHEL

Sce d'addictologie

LIMEIL BREVANNES

Dr Béatrice CHERRIH

E.L.T.

CHARLEVILLE MEZIERES

Stéphane ROBINET

Pharmacien

STRASBOURG

Dr Pierre BODENEZ

C.H.U.

BREST

Christine CALDERON

AIDES

PANTIN

Dr Yves CAER

Hôpital CAREMEAU

NIMES

Comité de lecture :

Dr Richard LOPEZ

Réseau VISA

CHAMPIGNY-S/MARNE

Dr Pierre LAUZON

C.R.A.N.

MONTREAL

CANADA

Dr Didier BRY

E.L.S.A.

AVIGNON

François LAFRAGETTE

Pharmacien

PARIS

Dr Béatrice GOSPODINOV

SARREBRUCK ALLEMAGNE

Dr Nelson FELDMAN

D.A.S.

GENEVE

SUISSE

Dr Karine BARTOLO

Protex

MARSEILLE

Dr Xavier AKNINE

CSST Gainville

AULNAY-S/BOIS

Fabrice OLIVET

A.S.U.D.

PARIS

Dr Antoine GERARD

Service d'addictologie

LE PUY-EN-VELAY

Dr Brigitte REILLER

C.E.I.D.

BORDEAUX

Dr Jean-Pierre JACQUES

BRUXELLES

BELGIQUE

Dr Olivier POUCKET

Centre Baudelaire

METZ

Dr Thierry LEDENT

Service d'addictologie

CARVIN

Dr Catherine PEQUART

La Boutique

PARIS

Dr Colette GERBAUD

C.H.U. St-Roch

NICE

Pour écrire à la rédaction du Flyer :

Mustapha BENSLIMANE
Centre Nova Dona
104, rue DIDOT
75674 PARIS CEDEX 14
E-mail : novamb@club-internet.fr

Des gélules de méthadone bientôt ! Oui mais pas pour tous, et pas n'importe comment ! Nous précisons dans ce premier numéro de 2008 (page 19), certains éléments du cadre de prescription, mais surtout de délivrance qui affichent d'emblée la couleur, notamment en ce qui concerne les délivrances en pharmacie d'officine. La condition pour que cette gélule soit mise sur le marché (*en mars 2008 probablement*) est qu'elle soit entourée d'un maximum de précautions visant à minimiser le risque de mésusage.

C'est principalement le risque de détournement sur le marché parallèle et ses conséquences en termes de mortalité, qui ont inquiété les autorités sanitaires, les entreprises chargées du développement de cette nouvelle forme (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris et les Laboratoires Bouchara-Recordati), les experts cliniciens qui ont participé au développement, jusqu'aux associations d'usagers. La mise sur le marché des gélules de méthadone sera accompagnée d'un plan de surveillance renforcé, s'appuyant sur les CEIP (Centres d'Evaluation et d'Informations sur les Pharmacodépendances), les CRPV (Centres Régionaux de Pharmacovigilance), les Centres Anti-Poison et les systèmes habituels de remontées d'information.

Il appartient donc à tous de faire en sorte que ces gélules de méthadone soient destinées à des patients qui en feront bon usage, et strictement pour eux-mêmes ! Du médecin qui les prescrira, au pharmacien qui les délivrera, aux patients qui en bénéficieront. Ces gélules de méthadone ont un **potentiel de retrait du marché** que n'a pas le sirop de méthadone (irremplaçable en seconde intention), ou la buprénorphine haut dosage (près de 100 000 patients). Patients et professionnels de santé partageront la responsabilité de l'avenir de cette forme galénique, qui, pour bon nombre de patients présente des avantages considérables (goût, transportabilité, pas de sucre ni d'alcool ...) : Assouplissement du cadre de prescription/délivrance, ou à l'inverse, durcissement de ce cadre !

Quelques questions se posent à la rédaction du Flyer : Quelle est la part de patients stabilisés en ville, suivis par des médecins généralistes, qui retournera en CSST ou en service hospitalier pour bénéficier d'une primo-prescription de gélules de méthadone ? Quels seront les délais et selon quelles modalités les médecins des CSST et hospitaliers délivreront le sésame pour les gélules ? Y aura-t-il, comme pour les conditions d'accès au sirop de méthadone, différents seuils d'accès aux gélules de méthadone (selon les équipes, leur formation, leurs convictions, leurs plannings...) ? Les patients français qui vont en Belgique (quelques milliers semblent-ils !) vont-ils revenir en France, en acceptant une mise sous sirop probatoire en CSST pendant un an, pour être 'dans les clous' ? ...

L'annonce prochaine de l'arrivée de ces gélules de méthadone nous est apparu comme le moment idéal de **rappeler les bénéfices des TSO par la méthadone, notamment en matière de mortalité, mais aussi quelques facteurs bien identifiés de risques de surmortalité**. Le travail collectif des membres du Comité de Rédaction présenté page 8 et de quelques autres praticiens de terrain qui se reconnaîtront, rappelle que, malgré un cadre de prescription et de délivrance de méthadone plutôt souple (en France) comparé à d'autres pays, les accidents sont rares si l'on met en perspective la population exposée. Pour autant, il rappelle quelques précautions à prendre a minima pour faire en sorte que le rapport bénéfices-risques des TSO par la méthadone reste largement positif.

La Rédaction du Flyer

Les articles du FLYER reflètent l'opinion et l'expérience de leurs auteurs qui ont souhaité faire partager leurs connaissances dans un souci d'échange des pratiques en matière de prise en charge des patients pharmaco-dépendants aux opiacés et n'engagent que leurs auteurs.

Les Numéros de la Revue LE FLYER, ainsi que les « Hors-série » et « Spéciaux » peuvent être téléchargés sous format PDF à l'adresse suivante :

www.rvh-synergie.org/

Le Programme Provisoire de substitution : Une expérience de délivrance immédiate de MSO

*Dr Bruno LEROY, Dr Christiane BOPP-LIMOGE et al.,
CSST Alter-Native Mulhouse*

Auteurs :

Dr. Leroy Bruno, Médecin généraliste addictologue attaché, CSST Alter-Native, Mulhouse

Dr. Bopp-Limoge Christiane, Médecin assistant généraliste, CSST Alter-Native, Mulhouse et secteur 7 de psychiatrie, Centre Hospitalier de Mulhouse

Dr. Soulier Jorge, Médecin psychiatre, Praticien Hospitalier, CSST Alter-Native, Mulhouse et secteur 8 de psychiatrie du CHS de Rouffach

Dr. Weibel Hubert, Directeur médical du pôle de psychiatrie du Centre Hospitalier de Mulhouse et Médecin coordinateur du CSST Alter-Native

Gautherot Nathalie, secrétaire médicale CSST Alter-Native, Mulhouse

Kueny Carole, assistante sociale CSST Alter-Native, Mulhouse

Marc Chantal, infirmière CSST Alter-Native, Mulhouse

Renckly Valérie, psychologue CSST Alter-Native Mulhouse

Tonello Estelle, infirmière CSST Alter-Native 68100 Mulhouse

Weber Bernadette, assistante sociale CSST Alter-Native, Mulhouse

Correspondance :

Dr. Leroy Bruno CSST Alter-Native, 9A rue Schlumberger, 68100 Mulhouse

Résumé :

Le C.S.S.T. Alter-Native de Mulhouse s'est engagé depuis 2002 dans un changement dans ses pratiques de soins visant à faciliter la rencontre avec le patient.

Chaque patient demandeur d'un MSO se voit proposer d'intégrer le Programme Provisoire. Dans ce programme, le patient peut recevoir immédiatement un MSO et bénéficie de 28 jours pour faire le bilan médico-psycho-social.

Depuis 2002, 77 patients ont intégré ce Programme Provisoire. A l'issue de ce Programme Provisoire, les patients peuvent entrer dans un Programme Classique de substitution, faire un sevrage ou être relayés vers un médecin de ville.

Le Programme Provisoire permet d'éviter ce paradoxe, être Centre de Soins et remettre la délivrance du médicament à plus tard. Cette démarche vise, entre autres, à réduire les dommages liés aux pratiques à risque.

L'accès à un Programme Classique de substitution en est facilité et la relation avec le patient plus fructueuse (réduction du temps de réalisation du bilan médico-psycho-social, patients plus détendus, lettre de motivation plus personnelles). Des patients plus éloignés du soin, plus ambivalents, se sont adressés au Centre.

Nos observations vont dans le sens d'un bénéfice à engager le TSO au plus tôt dans le processus de soin.

Mots-clés : dépendance à l'héroïne - centre de traitement de la toxicomanie – méthadone – buprénorphine – programme provisoire de substitution

Introduction

Le Centre Spécialisé de Soins pour Toxicomanes Alter-Native de Mulhouse a été créé en 1995, en même temps que l'obtention de l'AMM de la méthadone, à l'initiative de trois secteurs de psychiatrie du Haut Rhin.

Ce C.S.S.T. est localisé en centre ville, hors des murs de l'hôpital. Son accompagnement pluridisciplinaire s'est ouvert progressivement à tous les domaines de l'addictologie, même si les traitements de substitution par la méthadone représentent encore une part prépondérante de son activité.

Le Centre a réalisé 417 inductions de traitement de substitution aux opiacés depuis son ouverture. Les modalités d'inclusion sur les sept premières années sont restées quasiment les mêmes, bien qu'elles aient fait l'objet de quelques assouplissements au cours du temps. Ce programme « classique » se décline de la façon suivante : le patient rencontre tout d'abord l'une des infirmières de la structure pour un premier entretien au cours duquel sont évaluées la problématique et la demande, puis il rencontre un médecin, une psychologue et une assistante sociale afin de pratiquer son bilan d'inclusion. Il doit fournir un bilan sanguin, un examen urinaire, une lettre de son médecin traitant et une lettre de motivation. Quand tous ces éléments sont réunis, ils sont présentés en réunion d'équipe pour admission. L'induction du traitement par la méthadone ou BHD (Buprénorphine Haut Dosage) peut débiter le lundi suivant.

Ce programme « classique » était jusqu'en 2002 la seule modalité d'inclusion. Il avait à nos yeux un certain nombre de vertus. Ainsi, en différant la demande, on s'éloigne du fonctionnement dans le « tout, tout de suite » supposé être celui du toxicomane. L'attente peut aussi permettre une élaboration de la demande. De plus, avec ce délai, on peut espérer éviter l'illusion que le médicament de substitution aux opiacés apparaisse comme « La Solution », la baguette magique qui résoudra tous les problèmes du jour au lendemain, amenant la personne à de graves désillusions.

Pourtant, malgré ce que nous vivions comme des certitudes, des questions taraudaient notre équipe. En effet, le système d'inclusion classique montre un versant paradoxal et peut-être pervers : **« Se déclarer Centre de Soins et remettre une partie du soin à plus tard »**. De plus, la toxicomanie concerne le plus souvent des personnes dans l'impossibilité de surseoir à leurs besoins, leur vécu abandonnique est prégnant. En laissant la personne livrée à elle-même, ne l'incite-t-on pas à passer à l'acte ? Dans la période, d'attente n'accroît-on pas le risque infectieux pour la personne et ses pairs ?

Dans un autre registre, la majorité des motivations exprimées dans l'urgence du bilan d'inclusion (cf. lettre de motivation) sont souvent vagues, peu personnelles et semblent répondre aux représentations que se fait la personne des attentes des soignants.

Plus largement, la persistance de douleurs physiques et psychiques, l'expectative, l'incertitude, sont-ils compatibles avec la réalisation d'un bilan dans des conditions sereines et constructives ?

Au final, par cette pratique du programme « classique » ne risque-t-on pas de mettre l'absent (cf. le médicament de substitution aux opiacés) au centre des enjeux de la rencontre ?

Le Programme Provisoire à Alter-Native

Afin de tenter d'apporter une réponse à ces questions, l'équipe du C.S.S.T. Alter-Native s'est engagée depuis le début 2003 dans une démarche pragmatique, en débutant les premiers Programmes Provisaires avec de la BHD. Devant le succès de cette démarche et suite à la lecture de l'article de N. Feldman sur le Programme Préparatoire à la Division d'Abus des Substances de Genève, le Programme Provisoire a été élargi à la Méthadone fin janvier 2004.

Le Programme Provisoire est une modalité d'accès aux soins proposée au patient lors de son premier rendez-vous médical. Le patient peut recevoir le jour même jusqu'à 40 mg de méthadone ou 8 mg de BHD. Par la suite, la délivrance du traitement se fait lors d'un passage quotidien au Centre avec prise sur place. Un examen urinaire est réalisé avant la première délivrance de MSO (Médicament de Substitution Opiacée), puis une fois par semaine. Ce programme dure 28 jours et il est non renouvelable. Durant les 28 jours du Programme Provisoire, il appartient au patient de réaliser son bilan médico-psycho-social.

Après ce Programme Provisoire, le patient peut intégrer un programme classique avec adaptation de la dose de MSO et suivi médico-psycho-social. Il peut aussi faire un « relais-ville » ou faire un sevrage programmé.

Si le patient n'a pas réalisé son bilan médico-psycho-social dans les 28 jours, son traitement par MSO sera diminué progressivement. Il garde toutefois la possibilité de finir son bilan et d'intégrer un programme classique.

Le Programme Provisoire poursuit le but de faciliter l'accès aux soins en travaillant sur l'image « d'inaccessibilité du Centre » et essayant de toucher une population moins avancée dans sa motivation au soin.

Le Programme Provisoire tend aussi à réduire les dommages en diminuant le temps de recours à l'injection et au marché noir.

Fin juin 2007, le bilan chiffré du Programme Provisoire s'établissait comme suit :

- 49 patients en Programme Provisoire Méthadone
- 28 Patients en Programme Provisoire BHD.

Que constate-t-on au bout de quatre ans de pratique du Programme Provisoire ?:

Tout d'abord, les projets de soin élaborés avec les patients sont en général plus riches. En particulier, les lettres de motivation sont plus personnalisées. Les visites quotidiennes au centre permettent de rapidement mieux se connaître, d'instaurer plus rapidement de la confiance. De ce fait, lors du bilan médico-psycho-social, les patients sont plus détendus.

D'autres effets n'étaient pas attendus, voire paradoxaux. Tout d'abord, les patients réalisent plus rapidement leur bilan d'inclusion qu'en programme classique. Ainsi, contrairement à ce que nous pouvions penser, l'attente du MSO n'accélère pas les démarches du patient. C'est même le contraire qui semble survenir.

Autre effet inattendu, dans les suites d'un Programme Provisoire : les patients sont équilibrés à des doses inférieures de MSO qu'auparavant. Différentes hypothèses peuvent être évoquées, comme une diminution de la tolérance durant la phase à 40 mg de méthadone ou 8 mg de

BHD, ou également, le recrutement d'une population moins avancée dans sa toxicomanie, et donc un niveau de pharmaco-dépendance plus faible.

Autre effet du Programme Provisoire : des personnes en plus grande difficulté sont incluses ainsi que des personnes plus ambivalentes. Il s'agit d'usagers plus désinsérés, ou plus jeunes dans leurs pratiques toxicomaniaques.

L'accompagnement en particulier au niveau social en est rendu plus ardu, les suivis étant plus épars, mais plus lourds. Les personnes ont moins recours au suivi social, mais celles qui y ont recours sont en très grande difficulté, en désinsertion sociale majeure.

Notre expérience ne nous a pas permis de poser de manière claire les indications et contre-indications de ce programme. Ce point sera à approfondir.

Conclusion

Nos observations vont dans le sens d'un bénéfice à engager au plus tôt un traitement de substitution aux opiacés dans le processus de soin, les usagers sont plus détendus, les motivations exprimées sont plus personnelles, les bilans sont fait plus rapidement et on peut en espérer une réduction des dommages liée aux pratiques à risque.

Les travaux de Feldman à la DAS de Genève et de Schwartz à Baltimore vont dans le même sens. Ils renforcent notre engagement dans cette pratique.

Les indications/contre-indications du Programme Provisoire restent à préciser.

Ce programme provisoire ne va pas sans créer de nouvelles difficultés, car il permet de recruter des patients moins motivés au soin que le programme classique.

Bibliographie :

- Feldman N., Le programme préparatoire à la méthadone, Flyer Hors-série n°2, décembre 2003.
- Schwartz et al., A randomized controlled trial of interim methadone maintenance, Arch. Gen. Psychiatry, (63), 01-2006.
- Bopp-Limoge et al., La délivrance provisoire de produits de substitution au CSST Alter Native de Mulhouse, Nervure, XIX supp. 06-2006.

"En application de la Loi Informatique et Libertés du 6 Janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit auprès de la Rédaction du Flyer"

Méthadone et mortalité, de la réduction du risque aux accidents !

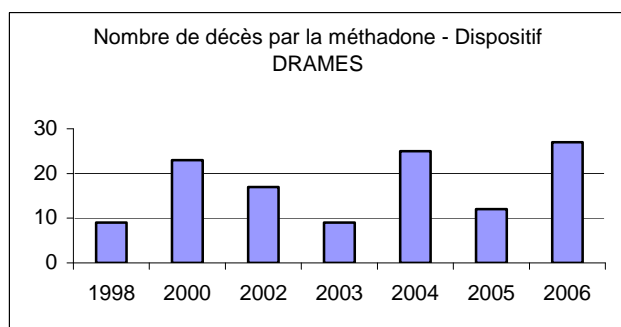
Le Comité de Rédaction

Les TSO (Traitements de Substitution Opiacée), et notamment par la méthadone, ont largement fait la preuve de leur efficacité en matière de réduction de la mortalité par overdose. De nombreuses études, dans tous les pays où la méthadone est utilisée, ont démontré une baisse de la mortalité par un facteur de 4 à 7 auprès des héroïnomanes traités par rapport aux usagers ne recevant pas de TSO (1, 2, 3). Les taux de mortalité annuelle, overdoses comprises, enregistrés dans de nombreuses études, descendent en dessous de 1 % lorsqu'il s'agit de patients sous méthadone ¹, alors qu'ils peuvent dépasser les 3 % pour les héroïnomanes non traités, selon les contextes et les époques.

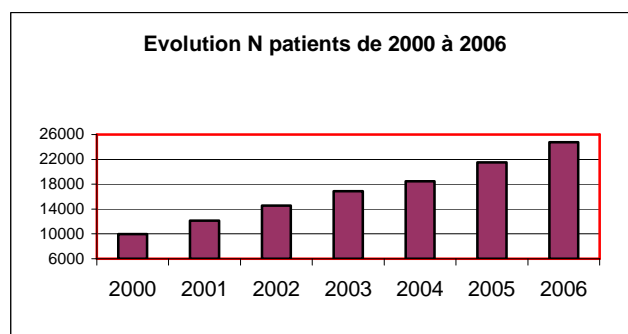
Dans les suivis de cohorte, les patients qui décèdent d'une overdose sont rares parmi ceux qui restent sous traitement alors qu'ils sont plus nombreux parmi ceux qui ne l'ont jamais eu (4) ou qui l'arrêtent (5, 6). Au regard de la littérature scientifique ou de ses propres constats cliniques, plus personne aujourd'hui ne peut nier l'impact de la méthadone sur la mortalité des héroïnomanes, y compris par overdose. Il en est de même en France depuis l'accès élargi aux traitements de substitution opiacée (méthadone et buprénorphine). Les experts réunis sous l'égide de l'ANAES pour la Conférence de Consensus sur les TSO ont estimé qu'en 8 ans (1996-2003), près de 3 500 vies ont été sauvées.

Pour autant, ces bénéfices ne doivent pas faire oublier le risque que courent certains usagers, voire non usagers de drogues, de décès par overdose.

Si l'accroissement très sensible du nombre de patients traités par la méthadone, qui a presque triplé en 8 ans (Graph. 2), ne s'est pas accompagné d'une augmentation du nombre de décès recensés dans le dispositif DRAMES (voir graph. 1), **l'attention des prescripteurs et des usagers doit rester maximale pour éviter tout risque d'overdose.** En effet, certains éléments, comme la présence croissante de méthadone sur le marché parallèle, peuvent faire craindre une augmentation des risques qui pourraient compromettre, ou tout au moins, faire re-discuter les bénéfices des TSO en terme de mortalité.



Graph. 1



Graph. 2

¹ Le taux de mortalité annuelle aux alentours de 1% retrouvé dans les études de SOYKA et DOLAN inclut les patients qui n'étaient plus sous traitement au moment de leur décès ! Ce taux chute considérablement si l'on ne retient que ceux qui suivent le traitement en continu, grâce à la diminution du risque d'OD.

Cette présence croissante de méthadone sur le marché parallèle est relevée par certains indicateurs, incluant les saisies policières. Si, pour l'instant, elle ne s'est pas traduite par une surmortalité constatée, on peut se poser la question d'un risque accru dans les années à venir.

Il faut noter également que l'augmentation du nombre de patients recevant un traitement par la méthadone est, pour une grande part, la conséquence d'un développement des pratiques de relais en ville. Sur la base du même constat (nombre de décès/nombre de patients traités), on peut donc, sans prendre trop de risques, infirmer l'idée que le développement des TSO par la méthadone en ville pourrait être responsable d'une surmortalité. Il faut probablement plutôt regarder du côté des caractéristiques médico-psycho-sociales et psychiatriques des patients traités et des usagers en marge des protocoles de soins, que du lieu de prescription des traitements.

Si le risque d'overdose opiacée est quasiment nul pour des patients suivant leur traitement à dose quotidienne fixe, y compris à des posologies élevées auxquelles ils sont habitués, on peut noter quelques situations à risque d'overdose dans lesquelles cette fois, les risques sont importants.

1. Les usagers naïfs ou peu dépendants aux opiacés : la dose létale pour ces usagers est de 1 mg/kg par prise, alors que cette dose correspond à une posologie habituelle pour un bon nombre de patients actuellement suivis dans le cadre de protocoles de soins.

Cet usage survient fréquemment dans un cadre festif, ou à titre de défonce, par des usagers de substances psycho-actives qui veulent tester les effets de la méthadone, et qui sous-estiment largement ses effets létaux. **La poly-consommation**, très fréquemment relevée dans les études ou rapports de pharmacovigilance, avec association de benzodiazépines ou d'alcool majore grandement ce risque. Dans ces cas, la méthadone provient souvent du marché parallèle ou elle est fournie par un proche sous traitement, très peu prudent. Ce sont souvent ces cas qui sont relatés dans les colonnes « faits divers » de la presse locale, voire nationale, avec, au pire, inculpation pour homicide pour celui qui a fourni les produits ou, au mieux, inculpation pour incitation à l'usage ou trafic de stupéfiants.

Si la méthadone est, dans ces cas, responsable de l'overdose (avec un risque de décès), elle l'est tout autant que les substances psychoactives avec effet dépressif respiratoire qui lui sont associées. Mais plus encore que l'une ou l'autre substance, c'est le contexte de l'usage qui est responsable de l'overdose, ainsi que le 'fournisseur' (moralement et pénalement).

2. Overdoses délibérées chez des consommateurs habituels, y compris des patients participant à un protocole de soins. Celles-ci peuvent être liées à des comorbidités psychiatriques, avec une notion claire (ou ambivalente) de tentative de suicide. Une étude récente (7) a confirmé les résultats d'autres publications, puisqu'elle retrouvait plus de 40 % d'overdoses délibérées auprès de survivants d'overdoses.

Dans ces cas, la poly-consommation est également très fréquente (près de 4 substances psycho-actives en moyenne dans l'étude précédemment citée), et la méthadone n'est qu'un des facteurs causaux, par sa présence au milieu d'autres substances sur le lieu de l'overdose. Il peut s'agir également d'une consommation en une seule fois de plusieurs jours de traitement. C'est évidemment la tentative d'overdose délibérée elle-même et les ressorts de cette tentative qui sont responsables du décès (s'il y a lieu). La méthadone, comme chacune des autres substances, n'en est ici qu'un instrument.

3. Accidents domestiques, et notamment absorption accidentelle par un enfant. A cet égard, il y a eu une modification des flacons unidoses de sirop de méthadone. Depuis novembre 2005,

les flacons sont équipés de bouchons sécurisés, suite à une décision prise en « Commission Nationale des Psychotropes et Stupéfiants ». Il semblerait que cette mesure ait eu un impact favorable sur les intoxications chez l'enfant, en même temps probablement qu'une prise de conscience par les usagers eux-mêmes et les professionnels de santé qui les accompagnent et qui ont renforcé leurs messages de prévention. Les gélules de méthadone qui seront commercialisées en début d'année 2008 bénéficieront, elles-aussi, d'un conditionnement 'child proof', qui devrait limiter le risque d'ingestion accidentelle et d'intoxication chez les enfants.

Face à ces trois situations à hauts risques, accidents domestiques, overdoses délibérées et usagers naïfs ou peu dépendants, il n'y a pas de solutions simples.

L'accès élargi et facilité aux TSO, condition nécessaire à l'obtention des résultats attendus en terme de santé publique et individuelle (mortalité, infections virales, ré-insertion socio-professionnelle...), doit également s'accompagner de mesures allant dans le sens de la sécurité des traitements :

- **Les délivrances fractionnées**, pour des périodes courtes, en font partie, notamment pour les patients chez lesquels on redoute, un risque de mésusage. Des situations sociales et financières difficiles par exemple, au cours desquelles la possession de nombreux flacons de méthadone entraîne un risque d'approvisionnement du marché parallèle. La délivrance de 14 jours de traitement ne peut être une règle pour tous, sauf à considérer que tous les usagers de drogues pharmaco-dépendants aux opiacés sont systématiquement aptes à l'auto-gestion de substances opiacées ! La question du service que l'on rend à l'utilisateur et à son entourage en lui délivrant plusieurs jours de traitement doit se poser.
- **Le retour des flacons vides vers le pharmacien d'officine ou le CSST** est, pour certains, une mesure limitant les risques de dispersion sur le marché noir. Cette attitude doit être tempérée par la notion suivante : elle peut avoir comme conséquence un re-conditionnement avec une perte d'information sur la quantité qui fait l'objet du re-conditionnement et par conséquent, une prise quantitativement aléatoire.
- **La prise en charge des comorbidités psychiatriques et sociales**, qui peuvent être en partie responsable des overdoses délibérées évoquées ci-avant. Le traitement des causes pouvant conduire à un passage à l'acte doit être une des priorités.
- **Les messages de prévention et d'alerte** sur les risques potentiels de décès par overdose dans les cas décrits ci-avant doivent être sans cesse martelés, jusqu'à ce que chacun prenne conscience de la dangerosité de la méthadone, pour lui-même et pour ceux qui l'entourent, notamment quand elle est prise en dehors d'un cadre médical.

On peut ajouter à ces situations à risques d'overdose, deux cas de figure, bien documentés dans la littérature scientifique et dont la prise en compte paraît de ce fait plus facile à mettre en œuvre. Ces situations à risque ont ceci en commun qu'elles concernent directement la pratique des TSO par les médecins, même si celle-ci peut être influencée par les patients eux-mêmes.

4. Re-consommation (rechute) après une période d'abstinence plus ou moins longue, par exemple, à la sortie de prison, ou encore suite à l'arrêt d'un TSO. Dans ce cas, l'overdose est la conséquence de la perte de tolérance induite par la période d'abstinence. De nombreuses études, dont celles de Strang (6), rappellent que le risque d'overdose pour des patients, dont le traitement de substitution opiacée est interrompu, est plus élevé dans les semaines qui suivent que pour des héroïnomanes non traités. **Ce constat doit faire poser la question de la durée du traitement, et donc du moment où l'on envisage son arrêt.** Tout arrêt prématuré, non envisagé avec un maximum de garanties quant au risque de rechute, doit être discuté avec le patient, même s'il en est le demandeur. Tout au moins, le patient doit être clairement averti du

risque qu'il court, après une période de sevrage, en reprenant une dose d'opiacé (méthadone incluse) habituelle pour lui.

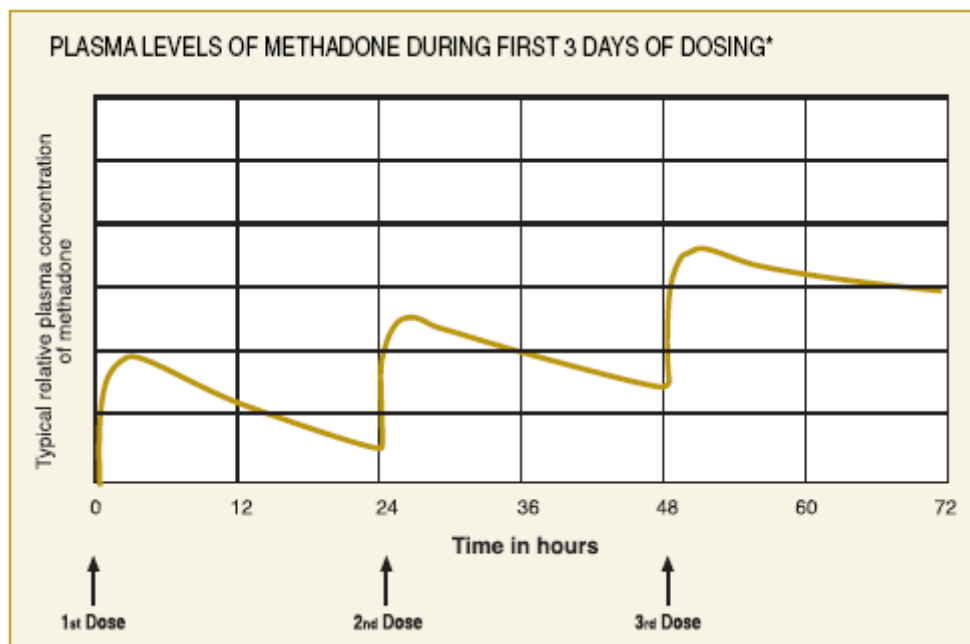
Des conduites addictives toujours présentes, des comorbidités psychiatriques non traitées ou des problèmes psycho-sociaux graves sont **des facteurs de risque de re-consommation, de rechute, et de décès par perte de tolérance.**

En cela la rechute dans le cadre de la pharmacodépendance aux opiacés est à appréhender différemment de celle à d'autres substances, car il ne s'agit plus ici de décrire avec poésie la 'trajectoire' du toxicomane, pour lequel la rechute peut signifier la fin définitive du trajet !

5. La mise en place du traitement : la mortalité est 100 fois supérieure pendant la phase d'initiation comparée à la période entière de traitement suivant les deux premières semaines (8) et 7 fois supérieure comparée à la mortalité des héroïnomanes non traités si l'on en croit l'étude de Caplehorn en Australie. Cette surmortalité des deux premières semaines de traitement n'a pas été retrouvée à un tel niveau dans l'étude de Buster (9), qui attribue ce résultat à une attitude plus prudente en matière de mise en place du traitement par la méthadone. **'Commencer bas'** (20 à 40 mg maximum) et **'augmenter doucement'** (par palier de 5 à 10 mg tous les 4 à 5 jours) pour éviter le risque d'OD, chez des patients dont on a du mal, par définition, à évaluer le niveau de tolérance.

Qu'il s'agisse de consommateurs d'héroïne (dont la pureté et la fréquence de prise est difficile à évaluer), de buprénorphine (pour laquelle il n'y a pas de table d'équivalence opiacée utilisable en clinique) ou de méthadone 'hors cadre', **le risque d'un niveau de tolérance faible ne doit jamais être écarté.** Concernant les consommateurs de méthadone, le fait qu'un usager déclare avoir déjà pris 60 mg de méthadone sans problèmes (!), ne signifie pas qu'il puisse bénéficier d'un traitement à une posologie quotidienne de méthadone de 60 mg.

Les conséquences pharmaco-cinétiques d'une prise isolée de 60 mg de méthadone ou de 3 jours à 60 mg de méthadone ne sont pas les mêmes en matière de pic plasmatique et de risque d'overdose (graph. 3). Toutes les recommandations et guidelines diffusées dans le pays où elles ont été produites et où l'impact des TSO sur la mortalité des patients a été évaluée concluent à une seule et même attitude : **Commencer bas et augmenter doucement.**



Graph. 3

Conclusion

Si nul ne remet en cause aujourd'hui les bénéfices des TSO par la méthadone, notamment en matière de morbi-mortalité, il n'en reste pas moins que **tous les acteurs du soin et les usagers eux-mêmes, doivent se mobiliser pour limiter les risques de décès par overdose.**

Ceux-ci surviennent le plus souvent dans **des contextes de poly-consommations et/ou d'accidents (plus ou moins provoqués) liés à une inadéquation entre le niveau de tolérance du consommateur et la quantité absorbée.**

En raison de son statut 'stupéfiant' et de la difficulté à en obtenir par le biais de multi-prescriptions, **la méthadone utilisée hors cadre médical provient le plus souvent de patients qui cèdent une partie de leur traitement.** C'est donc dans cette voie qu'il faut œuvrer.

Si l'augmentation importante, constatée ces dernières années, du nombre de patients recevant un traitement par la méthadone (de 10 000 en 2000 à près de 30 000 aujourd'hui) n'a heureusement pas entraîné un nombre de décès par overdose en proportion, **elle a peut-être, a contrario, laissé penser à une certaine innocuité de la méthadone elle-même.**

Malgré un cadre de prescription et de délivrance bien plus souple que dans beaucoup de pays, les traitements par méthadone sont 'relativement' peu responsables d'accidents, si l'on met en perspective les indications du dispositif Drame avec les 20 millions de flacons de méthadone vendus chaque année. Cette relative sécurité peut être mise à l'actif du fonctionnement en réseau des CSST et services hospitaliers spécialisés qui adressent leurs patients stabilisés, à des médecins généralistes de ville, volontaires et souvent bien formés,.

Pour autant, il faut se prémunir du risque de voir dans les années à venir les données de ce dispositif Drame ou d'autres dispositifs (OPPIDUM, rapports de pharmacovigilance) évoquer une dangerosité croissante de la méthadone dont immanquablement la conséquence pourrait être le durcissement du cadre de délivrance.

Rappelons, pour exemple, les nombreux articles qui ont alimenté ces dernières années la presse médicale anglaise. Notamment, le débat sur le retour ou non à une délivrance supervisée généralisée des TSO (8, 9, 10). **Il a fallu plusieurs évaluations pour montrer, en Angleterre comme ailleurs, que l'élargissement de l'accès à la méthadone se traduit par une diminution du risque global d'overdose pour les consommateurs d'opiacés.** Même si le changement d'opiacé (héroïne par méthadone) à l'échelle d'une population entraîne mécaniquement un nombre de cas plus élevé d'accidents par la substance de remplacement, en l'occurrence la méthadone, c'est évidemment en termes de taux de mortalité globale de la population qu'il faut raisonner !

Il s'agit également de préserver un système qui, quoi qu'on en dise parfois, fonctionne globalement bien, et ce, pour les usagers comme pour ceux qui les accompagnent. Car il n'est pas certain qu'une restriction de l'accès au traitement par des règles de prescription et de délivrance plus strictes puisse être d'une grande efficacité et d'un grand confort pour les patients qui en bénéficient !

Enfin, rappelons que **l'overdose à la méthadone survient généralement plusieurs heures (5 à 6 heures) après la prise du produit** (13).

En cas de prise inhabituelle dans les cas évoqués ci-avant, il ne faut pas attendre la perte de conscience pour appeler une ambulance ou conduire l'utilisateur aux Urgences. L'euphorie, la dysarthrie et l'ataxie précèdent les troubles de la vigilance et doivent faire craindre la survenue d'une OD.

Bibliographie :

1. Grönbladh L, Ohlund LS, Gunne LM. Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. *Acta Psychiatr Scand.* 1990 Sep;82(3):223–227
2. M. T. Brugal, A. Domingo-Salvany, R. Puig, G. Barrio, P. García de Olalla, L. de la Fuente. Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain *Addiction* 2005, 100 (7), 981–989.
3. Ingo Ilja Michels, Heino Stöver and Ralf Gerlach. Substitution treatment for opioid addicts in Germany. *Harm Reduction Journal* 2007
4. Kate A. Dolan, James Shearer, Bethany White, Jialun Zhou, John Kaldor, Alex D. Wodak. Four-year follow-up of imprisoned male heroin users and methadone treatment: mortality, re-incarceration and hepatitis C infection. *Addiction* 2005, 100 (6), 820–828.
5. Soyka M, Apelt SM, Lieb M, Wittchen HU. One-year mortality rates of patients receiving methadone and buprenorphine maintenance therapy: a nationally representative cohort study in 2694 patients. 2006-12, *J Clin Psychopharmacol.*, 26(6):657-60.
6. Strang J, McCambridge J, Best D, Beswick T, Bearn J, Rees S, Gossop M. Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification: follow up study. *BMJ* 2003;326: 959-60.
7. Pfab R et al., Cause and Motivation in Cases of Non-Fatal Drug Overdoses in Opiate Addicts. *Clinical Toxicology*, 44 ;255-259, 2006.
8. Capelhorn JR M. et al., Mortality associated with New South Wales methadone programs in 1994 : lives lost and saved. *MJA* 1999; 170: 104-109.
9. Buster et al., An increase in overdose mortality during the first 2 weeks after entering or re-entering methadone treatment in Amsterdam. *Addiction* 2002; 97: 993-1002.
10. Morgan O. Association between availability of heroin and methadone and fatal poisoning in England and Wales 1993 to 2004. *International Journal of Epidemiology* 2006;35: 1579-1585.
11. Hickman M, Madden P and Henry J et al..Trends in drug overdose deaths in England and Wales 1993–98: methadone does not kill more people than heroin. *Addiction* 2003; 98 :419–25.
12. Deborah Zador, Soraya Mayet and John Strang. Commentary: Decline in methadone-related deaths probably relates to increased supervision of methadone in UK. *International Journal of Epidemiology* 2006;35:1586–1587.
13. John R.M. Capelhorn, Olaf H. Drummer. Fatal methadone toxicity: signs and circumstances, and the role of benzodiazepines. *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 2002; 26(4), 358–362.

Analyse bibliographique :

The effect of methadone maintenance treatment on alcohol consumption: A systematic review

*Anita SRIVASTAVA et al. Center for Addiction and Mental Health,
University of Toronto, Canada
Journal of Substance Abuse Treatment, 2007.*

La méthadone est le traitement de substitution le plus fréquemment prescrit dans le traitement de la dépendance majeure aux opiacés. Si ses bénéfices ne sont plus à démontrer (amélioration de l'état de santé, diminution de la transmission du VIH, diminution des comportements délictueux, amélioration du fonctionnement global et de l'insertion sociale), il a été suggéré qu'elle pourrait favoriser l'accroissement de la consommation et de la dépendance à l'alcool, avec les conséquences qui en découlent pour le patient mais aussi pour sa prise en charge sanitaire. Il est donc important dans une perspective clinique d'établir la nature des liens entre alcool et opiacés afin d'être plus attentif à la planification des soins pour les patients présentant un usage problématique d'alcool associé à leur dépendance aux opiacés. Il est établi que la prévalence de la dépendance à l'alcool est plus élevée chez les patients traités par méthadone qu'en population générale, variant selon les études de 13 à 31% (en fonction des définitions retenues d'usage problématique d'alcool et des populations étudiées). Son traitement, bien que ne permettant pas toujours d'aboutir à l'abstinence, est cependant efficace.

La connaissance de l'influence potentielle de la méthadone sur la consommation d'alcool est donc importante, et son repérage précoce ainsi que sa prise en charge pourraient avoir un impact majeur sur le succès du traitement.

L'objectif de ce travail est de réaliser une revue systématique des études cliniques évaluant les changements éventuels dans la consommation problématique d'alcool depuis l'initiation d'un traitement de substitution par méthadone et tout au long de son évolution.

MATERIEL ET METHODE

Les bases Medline, PsychInfo et Cochrane ont été utilisées avec le croisement des mots clés suivants : « opioïdes », « opiacés », « méthadone », « heroin addicts », « addiction » avec « alcool ». Quelque soit la méthodologie, les études cliniques retenues ont été celles réalisées chez l'homme, publiées en anglais et évaluant spécifiquement les modifications dans la consommation d'alcool au cours du suivi (mesure avant instauration du traitement puis durant la période de traitement).

RESULTATS

Sur les 690 références recensées, seuls 41 abstracts étaient pertinents et parmi eux, seules 14 publications remplissaient les critères d'inclusion et évaluaient la consommation d'alcool avant initiation du traitement par méthadone puis à un moment quelconque du traitement par méthadone. Une importante étude publiée dans un ouvrage scientifique a été ajoutée aux 14 précédentes. Onze études ont été conduites aux Etats Unis, 2 en Angleterre, 1 en Italie et 1 en Autriche. Douze étaient des études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) et 3 des

études contrôlées avec randomisation. Les critères d'évaluation de la consommation d'alcool et de la dépendance alcoolique ainsi que les types de populations étudiées étaient variables d'une étude à l'autre.

Études retrouvant une augmentation de la consommation d'alcool au cours du suivi

Trois études, toutes rétrospectives, retrouvaient une augmentation de la consommation d'alcool au cours du traitement par méthadone.

Schut et al (1973) ont demandé à leurs patients d'évaluer l'évolution de leur consommation d'alcool à différentes étapes de la prise en charge. Soixante-huit pour cent des patients déclaraient ne pas consommer du tout d'alcool lorsqu'ils consommaient quotidiennement des opiacés illicites contre 38% après 18 mois de traitement par méthadone, et 20% déclaraient boire « plus » ou « beaucoup plus » qu'avant initiation du traitement.

Dans l'étude de Anglin et al (1989), bien qu'une augmentation de la consommation d'alcool soit relevée, celle-ci n'était pas attribuée par les auteurs à la méthadone puisque cette augmentation était également notée dans un groupe de patients non traités par méthadone. De plus, la consommation d'alcool était inversement corrélée à celle d'opiacés.

Rittmannsberger et al (2000), chez 68 patients traités par méthadone depuis en moyenne 50 mois, notaient un accroissement non significatif de 19% à 33% des patients déclarant une consommation fréquente d'alcool entre la période préalable traitement et la période de traitement par méthadone. La consommation d'alcool avant traitement ou au cours du traitement n'était cependant évaluée par les patients qu'*a posteriori*.

Pas de changement dans la consommation d'alcool

Neuf études ne retrouvaient aucun changement dans la consommation d'alcool après mise sous méthadone.

Deux études prospectives randomisées comparant buprénorphine et méthadone ne retrouvaient pas d'augmentation significative de la consommation d'alcool sous méthadone (Strain et al, 1996 et Shottenfeld et al, 1998).

Une étude randomisée comparant méthadone orale et injectable (Strang et al, 2000) ne mettait également en évidence aucun changement significatif dans la consommation d'alcool après 6 mois de traitement, mais une diminution de l'usage de benzodiazépines et crack/cocaïne.

Dans 4 études prospectives (Marcovici et al, 1980 ; Rounsaville et al, 1982 ; Simpson and Sells, 1990 et Gossop et al, 2000), aucun changement significatif n'était retrouvé dans la consommation d'alcool, dont une sur une période de 12 ans (Simpson and Sells, 1990).

Dans l'étude de Fairbank et al. (1993) suivant 513 héroïnomanes sous méthadone, la consommation à 1 an de drogues illicites, de tranquillisants et de méthadone « illégale » diminuait mais la proportion de buveurs importants (plus de 5 verres par jour au cours des 90 derniers jours) restait stable (28% vs. 26%), que les patients soient encore sous méthadone ou pas.

Enfin, l'étude rétrospective de Green et al. (1978) retrouvait une augmentation modérée de l'usage excessif d'alcool sous méthadone, la plupart des patients présentant déjà une consommation excessive d'alcool avant mise sous traitement.

Diminution de la consommation d'alcool avec le temps

Sur les trois études retrouvant une baisse de la consommation d'alcool sous méthadone, deux (Jackson et al, 1982 et Stimmel et al, 1982) reposaient sur l'évaluation de la même cohorte de patients, distinguant un groupe de patients alcoolo-dépendants et un groupe de patients non

alcoolo-dépendants à l'initiation du traitement par méthadone. Une baisse de la consommation d'alcool au cours du traitement était relevée lors du traitement par méthadone dans les 2 groupes, la plus notable étant celle dans le groupe des alcooliques « actifs » ayant la consommation initiale d'alcool la plus importante.

Caputo et al. (2002) mettaient en évidence une baisse de la consommation d'alcool après 4 semaines sous méthadone dans un groupe de patients dépendants à l'héroïne non alcoolo-dépendants mais pas chez ceux n'étant pas traités par méthadone.

DISCUSSION

En définitive, les conclusions de cette revue de la littérature ne supportent pas l'idée d'une augmentation de la consommation d'alcool sous méthadone : si 3 études constatent une augmentation de cette consommation lors du traitement par méthadone, 9 études ne mettent en évidence aucun changement et 3 une réduction de cette consommation. De plus, les études constatant l'absence de changement ou la baisse de consommation d'alcool au cours du traitement par méthadone sont les plus solides d'un point de vue méthodologique (3 essais contrôlés randomisés et 7 études prospectives de cohorte), alors que celles concluant à une augmentation de la consommation d'alcool sont toutes rétrospectives et sujettes à des biais liés aux difficultés de remémoration des consommations.

Plutôt qu'une augmentation de la consommation d'alcool après initiation et substitution par méthadone, cette revue de la littérature conclut à l'absence de modification dans les comportements de consommation.

L'importante hétérogénéité rencontrée d'une étude à l'autre rend les comparaisons directes difficiles et limite la portée de cette revue. Un autre facteur limitant est la possibilité que la consommation d'alcool fluctue chez les patients sous méthadone et donc que le moment choisi pour l'évaluation ait une influence sur les conclusions concernant l'évolution de cette consommation.

Le fait que dans 2 études, la consommation de substances illicites diminue alors que la consommation d'alcool reste stable, suggère que cette dernière reste problématique et devrait faire l'objet d'une attention particulière dans les programmes de substitution par méthadone.

Les patients traités par méthadone devraient tous être évalués pour leur consommation d'alcool (recherche d'un abus ou d'une dépendance) et bénéficier de prises en charge adaptées qui semblent améliorer le pronostic. Il est également probable que des stratégies de réduction des risques vis-à-vis de l'alcool chez les patients présentant une hépatite C chronique soient bénéfiques. Si de nombreuses options existent actuellement dans le traitement de l'alcoolisme, des recherches complémentaires semblent nécessaires pour évaluer l'efficacité du dépistage de la dépendance alcoolique et de ses modalités de traitement, intégrés aux programmes méthadone.

Une meilleure connaissance et une meilleure organisation des soins sont nécessaires pour éviter une morbidité et une mortalité supplémentaires engendrés par l'usage problématique d'alcool, malheureusement trop souvent présent chez les patients traités par méthadone.

Bibliographie :

- Schut, J., File, K., & Wohlmuth, T. (1973). Alcohol use by narcotic addicts in methadone maintenance treatment. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, 34, 1356–1359.
- Anglin, M. D., Almog, I. J., Fisher, D. G., & Peters, K. R. (1989). Alcohol use by heroin addicts: Evidence for an inverse relationship. A study of methadone maintenance and drug-free treatment samples. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 15, 191–207.
- Rittmannsberger, H., Silberbauer, C. H., Lehner, R., & Ruschak, M. (2000). Alcohol consumption during methadone maintenance treatment. *European Addiction Research*, 6, 2–7.
- Strain, E. C., Stitzer, M., Liebson, I., & Bigelow, G. (1996). Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid dependence: Self-reports, urinalysis, and Addiction Severity Index. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16, 58–67.
- Schottenfeld, R. S., Pakes, J. R., & Kosten, T. R. (1998). Prognostic factors in buprenorphine- versus methadone-maintained patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 186, 35–43.
- Strang, J., Marsden, J., Cummins, M., Farrell, M., Finch, E., Gossop, M., et al. (2000). Randomized trial of supervised injectable versus oral methadone maintenance: Report of feasibility and 6-month outcome. *Addiction*, 95, 1631–1645.
- Marcovici, M., McLellan, T., O'Brien, C., & Rosenzweig, J. (1980). Risk for alcoholism and methadone treatment. A longitudinal study. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 168, 556–558.
- Rounsaville, B. J., Weissman, M. M., & Kleber, H. D. (1982). The significance of alcoholism in treated opiate addicts. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 170, 479–488.
- Simpson D. D., & Sells S. B. (Eds.), (1990). *Opioid addiction and treatment: A 12-year follow-up* (p. 57). Malabar, FL: Robert E. Krieger Publishing
- Gossop, M., Marsden, J., Stewart, D., & Rolfe, A. (2000). Patterns of improvement after methadone treatment: 1 year follow-up results from the National Treatment Outcome Research Study. *Drug and Alcohol Dependence*, 60, 275–286.
- Fairbank, J. A., Duntzman, G. H., & Condelli, W. S. (1993). Do methadone patients substitute other drugs for heroin? Predicting substance use at 1-year follow-up. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 19, 465–474
- Green, J., Jaffe, J., Carlisi, J. A., & Zaks, A. (1978). Alcohol use in the opiate use cycle of the heroin addict. *International Journal of the Addictions*, 13, 1021–1033.
- Jackson, G., Korts, D., Hanbury, R., Sturiano, V., Wolpert, L., Cohen, M., et al. (1982). Alcohol consumption in persons on methadone maintenance therapy. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 9, 69–76.
- Stimmel, B., Hanbury, R., Sturiano, V., Korts, D., Jackson, G., & Cohen, M. (1982). Alcoholism as a risk factor in methadone maintenance. A randomized controlled trial. *American Journal of Medicine*, 73, 631–636.
- Caputo, F., Addolorato, G., Domenicalli, M., Mosti, A., Viaggi, M., Trevisani, F., et al. (2002). Short-term methadone administration reduces alcohol consumption in non-alcoholic heroin addicts. *Alcohol*, 37, 164–168.

Cette revue de la littérature montre qu'une opinion trop souvent répandue parmi les intervenants en toxicomanie, à savoir « la méthadone fait boire », ne repose finalement sur aucune donnée scientifique.

Le concept d'addiction prend ici tout son sens : les patients traités par méthadone restent « addicts » ou en recherche de sensation, et l'usage problématique d'alcool en est un des avatars.

Il est cependant plus souvent noté une absence de modification des habitudes de consommation d'alcool qu'une baisse de cette même consommation alors que, dans au moins 2 études de cette revue, les usages d'autres substances illicites baissent. Il y a donc peut-être une dimension particulière à prendre en compte : la méthadone permet de réduire l'usage d'opiacés et d'autres drogues illicites mais moins celle d'alcool. D'où l'importance, soulignée par les auteurs de ce travail, de sensibiliser les équipes intervenant auprès de ces patients au dépistage de l'usage problématique d'alcool et à sa prise en charge.

Différentes stratégies de soins pharmacologiques, psychothérapeutiques, comportementales et psycho-sociales permettent d'intervenir efficacement sur la consommation d'alcool, que ce soit afin de viser l'abstinence ou dans une logique de réduction des risques pour retourner à un usage moins toxique.

Il est indispensable de rappeler que d'après l'étude Coquelicot¹, 60% des usagers de drogues sont séropositifs pour le VHC et que l'alcool constitue pour ces patients un facteur considérable d'aggravation du pronostic, de refus d'instaurer le traitement et de mauvaise observance quand celui-ci est instauré.

Il paraît important que la variable « alcool » soit plus souvent, et de manière détaillée, intégrée dans les travaux épidémiologiques et de recherche associés au traitement par méthadone afin de mieux identifier les liens les unissant et les stratégies pouvant permettre d'améliorer l'état de santé de ces patients.

Dr Laurent MICHEL, pour le Comité de rédaction

¹ JAUFFRET-ROUSTIDE M, COUTURIER E et al. Estimation de la séroprévalence du VIH et du VHC et profils des usagers de drogues en France, étude InVS-ANRS Coquelicot, 2004. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 33, 5 septembre 2006, 244-247.

Futur cadre de délivrance des gélules de méthadone

Stéphane ROBINET, pharmacien à Strasbourg

Président de l'association Pharm'addict

Les Laboratoires Bouchara-Recordati ont annoncé la mise à disposition des gélules de méthadone en mars 2008. Les mentions légales de cette nouvelle forme pharmaceutique sont assez claires sur la nature des patients à qui elle s'adresse :

Extraits des mentions légales des spécialités Méthadone AP-HP® Gélule :

Indications thérapeutiques :

Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives.

Posologie et mode d'administration :

La forme gélule n'est pas destinée à la mise en place d'un traitement par la méthadone (voir Indications thérapeutiques et Conditions de prescription et de délivrance).

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE DE LA GELULE DE METHADONE

En cas d'usage détourné ou de mésusage avéré de la gélule par un patient (tentative d'injection, usage illicite), le médecin devra obligatoirement revenir à une prescription de méthadone sous forme sirop.

Médicament soumis à prescription initiale semestrielle réservée aux médecins exerçant en centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) ou aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.

Instauration du traitement

Les patients sont volontaires et doivent accepter les contraintes de prise en charge :

- Consultation semestrielle en CSST ou en service hospitalier spécialisé dans les soins aux toxicomanes,
- Se soumettre à une analyse urinaire de contrôle à l'instauration du traitement et à l'occasion de chaque renouvellement semestriel de la prescription.

Lors de chaque prescription initiale, l'ordonnance de délégation (ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 Mars 1999) établie par le médecin devra mentionner, en accord avec le patient, le nom du médecin traitant et le nom du pharmacien ou de l'officine qui assurera la délivrance.

En résumé, ces gélules de méthadone sont réservées à des patients stabilisés, depuis au moins un an sous sirop. C'est *a priori* en ville que se trouvent la majorité de ces patients, du fait de leur stabilisation, condition requise pour un relais en ville. Nous aurons, les pharmaciens d'officine, à délivrer les gélules de méthadone dans les mêmes conditions que le sirop, c'est-à-dire sur présentation de deux ordonnances lors de leur première délivrance. L'ordonnance de délégation du médecin de CSST ou de service hospitalier spécialisé indiquant le nom du médecin en ville chargé du relais, ainsi que l'ordonnance du médecin relais indiquant le nom de la pharmacie ou du pharmacien en charge de la délivrance ainsi que les conditions de délivrance (durée, fractionnement...) Nous pourrions également avoir à honorer des prescriptions venant directement de médecins autorisés à la primo-prescription (à nouveau médecins des CSST et des services spécialisés).

Comme pour le sirop, la durée de délivrance maximale est de 7 jours, mais peut aller jusqu'à 14 jours, si le médecin prescrit pour plus de 7 jours et s'il porte la mention « à délivrer en une seule fois ».

A noter que, contrairement au sirop, pour lequel la délégation de prescription ne nécessite pas de renouvellement, la délégation de prescription des gélules doit être renouvelée tous les 6 mois. Nous reviendrons dans un prochain Flyer sur ces gélules de méthadone, leurs conditions de prescription et les avantages qu'elles apportent à nos patients, mais aussi les risques qu'elles comportent.

Infos brèves

« ASUD national », reconnue !

L'arrêté du 28 novembre 2007, publié au J.O. n° 285 du 8 décembre 2007 nous informe que l'« Association auto-support et réduction des risques parmi les usagers et ex-usagers de drogues – ASUD national » est agréée au niveau national pour représenter les usagers dans les instances hospitalières ou de santé publique, pour une période de 5 ans. A un moment où l'association faisait part de certaines difficultés, notamment dans son financement, cette nouvelle tombe à pic pour ceux, nombreux, qui pensent que les associations d'usagers ont un rôle à jouer dans la prise en charge de leurs problématiques, qu'il s'agisse de traitement médical ou de citoyenneté. Dans les régions, certaines structures ASUD, fortement impliquées dans la réduction des risques, ont obtenu le statut CAARUD, permettant de pérenniser leurs actions et d'être reconnues pleinement comme acteurs sanitaires.

Varénicline, pensées suicidaires et comportements agressifs ! Rimonabant, troubles dépressifs et anxiété !

En novembre 2007, la FDA a informé les professionnels de santé de la survenue de pensées suicidaires et comportements agressifs chez des patients prenant de la varénicline, commercialisée en France sous le nom de Champix®. Selon la FDA, le rôle de la varénicline dans les cas décrits n'est pas clair, car le sevrage tabagique, avec ou sans traitement, entraîne des symptômes liés au sevrage et est associé à l'exacerbation de pathologies psychiatriques sous-jacentes. Cependant, précise ce communiqué d'alerte, certains cas ne présentaient pas d'antécédents psychiatriques. La FDA recommande aux professionnels de santé d'évaluer les changements d'humeur et de comportement de leurs patients qui prennent de la varénicline. Concernant le rimonabant, commercialisé en Europe pour la perte de poids, chez des patients obèses et en surpoids (Acomplia® en France), une méta-analyse de 4 études randomisées contrôlées, publiée dans le Lancet de novembre 2007, fait apparaître un risque accru de troubles

dépressifs et d'anxiété, alors que les troubles dépressifs étaient un critère d'exclusion de ces études. La FDA a donc conclu qu'il lui fallait plus d'informations pour approuver la mise sur le marché d'Acomplia® aux Etats-Unis. Les auteurs de cet article, ainsi que les éditorialistes du Lancet, suggèrent d'étudier attentivement les effets secondaires psychiatriques des molécules antagonistes des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB 1) lors des phases 3, en signalant qu'actuellement 4 ou 5 compagnies pharmaceutiques importantes développaient ce type de médicament. Par ailleurs, les éditorialistes notent le rapport, dans cette étude, entre dépression et antagonistes des récepteurs CB 1 et les questions que cela soulève sur le rôle potentiel du système endocannabinoïde dans la régulation de l'humeur.

Génériques de buprénorphine, la percée !

Nous indiquions, dans le précédent numéro du Flyer, la difficile percée des génériques de buprénorphine face au princeps Subutex®, qui semblait mieux résister que les princeps d'autres classes thérapeutiques à la substitution générique par les pharmaciens d'officine. Un accord « tiers-payant contre génériques » plus tard, associé probablement à une bonne implantation du second laboratoire génériqueur (dans l'ordre d'apparition sur le marché) aura suffi à démentir ou, tout au moins, à relativiser cette information. En novembre 2007, ce sont plus de 10 % des patients sous buprénorphine comptabilisés en octobre qui sont passés de Subutex® à un de ses génériques (Merck ou Arrow). Il avait fallu plus d'un an pour que 15 % d'entre eux 'adoptent' le générique. Aujourd'hui, ils sont plus de 25 %, et si la tendance reste la même, on peut penser que très rapidement, la moitié des patients sous buprénorphine se verra délivrer un médicament générique. Peut-on en conclure qu'une mesure administrative a bien plus d'impact que les stratégies marketing des firmes qui défendent des princeps ou de celles qui les attaquent ? Pour la substitution générique, oui, sans aucun doute !

Le Comité de Rédaction