

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

Avril 2008

N° 32

- **Editorial :** page 3
La rédaction du FLYER
- **Analyse bibliographique :** page 4
**Une étude clinique randomisée pour évaluer la méthadone
auprès de détenus un mois après leur sortie**
Timothy W. KINLOCK et al., Baltimore, USA
- **TSO par méthadone et buprénorphine : la dysfonction sexuelle
comme effet secondaire du traitement** page 9
Randall T. BROWN et Megan ZUELDORFF
University of Wisconsin, Madison, USA
- **Commentaires de lecture et infos brèves** page 18
- **Substitution et réincarcération : Éléments d'analyse
d'une relation complexe** page 21
Ivana OBRADOVIC et al. Paris

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

D.A.S.

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

Centre Baudelaire

BRUXELLES

BELGIQUE

Dr Olivier POUCKET

Service d'addictologie

METZ

Dr Thierry LEDENT

La Boutique

CARVIN

Dr Catherine PEQUART

C.H.U. St-Roch

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

23 %*, c'est le pourcentage atteint en fin d'année 2007 : 23 % des patients recevant un MSO ont aujourd'hui un traitement à base de méthadone sirop. Près d'1 sur 4, alors qu'il y a moins de 8 ans, le rapport était de 1 pour 10. **Cela fait au total près de 30 000 patients**, dont les 3/4 reçoivent leur traitement en pharmacien d'officine, prescrit le plus souvent par un médecin généraliste (* : estimation faite à partir des volumes de ventes des différents MSO, convertis en nombres de patients sur la base d'une posologie moyenne de 60 mg pour la méthadone et 8 mg pour la BHD).

Une progression régulière, à mettre au crédit des pratiques de relais, puisqu'en effet, elle montre la réalité de ce fameux travail en réseau, qui permet d'orienter vers un médecin généraliste et un pharmacien d'officine, des patients dont le traitement a été initié en CSST ou en service hospitalier avant d'être relayés en ville.

Pour autant, derrière ce chiffre satisfaisant, se cache encore une réalité disparate, faite encore de zones géographiques où l'accès à la méthadone n'est pas encore assuré, soit pour des raisons de dispositif inexistant (*pas de CSST, pas de service d'addictologie « multi-compétences », ...*), soit pour des raisons intrinsèques, conduisant à des conditions d'accès restreint ou, en tous cas, peu engageantes pour les usagers potentiels (*listes d'attente, critères d'admission, ...*).

Les structures hospitalières sont entrées progressivement et timidement dans le dispositif, comme semble le montrer l'enquête qu'a menée l'OFDT à la demande de la MILDT (*près de 1 200 primo-prescriptions de méthadone en 2006 dans une petite centaine de structures hospitalières*), et qui devrait être bientôt publiée. De nouvelles structures se sont créées là où il en manquait, mais certaines zones d'ombre subsistent dans la carte de France de l'accès à un TSO, notamment par la méthadone.

Les structures, hospitalières ou associatives, qui misent sur le travail en réseau, en partenariat avec les intervenants de ville, ont fait le choix de travailler « avec » et non pas à côté des médecins généralistes ! Elles sont la majorité, comme certains articles de FLYER essaient d'en témoigner.

L'époque où la méthadone était réservée à moins de 5 000 usagers, chiffre que l'on retrouvait souvent cité il y a encore quelques années, semble révolue. Alors, quelles sont les évolutions qui rendront accessible un vrai choix de MSO pour les patients demandeurs ? L'élargissement de la primo-prescription de méthadone par les médecins généralistes ? Un dispositif d'accès mieux réparti, avec notamment des équipes de liaison en addictologie dans la majorité des hôpitaux français et des services d'addictologie pour chaque bassin de population de plus de 500 000 habitants (mesures inscrites dans le Plan Addiction en cours 2007-2011) ? Chacune de ces options est elle-même conditionnée par ce qu'en feront les acteurs concernés. Et que va amener le nouveau Plan Addiction de la MILDT, actuellement en cours d'écriture ?

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/

Analyse bibliographique :

A randomized clinical trial of methadone maintenance for prisoners : Results at 1-month post release

Drug and Alcohol Dependence 91 (2007): 220-227.

Timothy W. KINLOCK et al., Baltimore, USA

Bien que 12 à 15% des détenus dans les prisons américaines aient des antécédents de dépendance à l'héroïne, un traitement de substitution par la méthadone ne leur est que rarement proposé, malgré une efficacité qui n'est plus à démontrer. La reprise des conduites addictives, avec les risques qui y sont associés (infectieux, mortalité par overdose, délinquance, ré-incarcération...), survient habituellement dans le mois qui suit la sortie de prison.

Cette étude est le premier essai clinique randomisé effectué aux Etats-Unis portant sur l'efficacité d'une initiation de méthadone en prison pour peine. Son objectif est d'évaluer dans quelle mesure le fait d'initier un traitement par méthadone en détention avec accompagnement de la continuité des soins après libération s'avère plus efficace que d'initier le traitement par méthadone uniquement après libération ou fournir un simple soutien psychologique en détention avec orientation sans accompagnement à la libération.

Matériel et méthode

Participants

Les participants ont été recrutés entre septembre 2003 et juin 2005 dans le centre de détention pour hommes de Baltimore et devaient avoir été incarcérés depuis au moins 1 an.

Les critères d'inclusion étaient :

- être inclus dans les 3 à 6 mois précédant la libération,
- présenter les critères DSM-IV de dépendance à l'héroïne au moment de l'incarcération et avoir été physiologiquement dépendant dans l'année précédant l'incarcération,
- être éligible à un traitement de substitution par méthadone,
- résider à Baltimore après la sortie de prison.

Les patients ne présentant pas les critères de dépendance à l'héroïne pouvaient être inclus, s'ils avaient participé à un programme de traitement des dépendances aux opiacés dans l'année précédant l'incarcération.

Sur les 253 sujets ayant donné leur consentement initial, seuls 211 ont été finalement randomisés.

Design de l'étude

Il s'agit d'un essai contrôlé avec randomisation dans 3 groupes équivalents en nombre. Une évaluation était effectuée à l'inclusion puis 1 mois après libération.

Prises en charge

Sur les 211 sujets randomisés :

- 70 ont été affectés au groupe soutien psychologique (counseling) uniquement (groupe 1) : seuls 50 ont réellement bénéficié d'une intervention, 18 parmi les 20 autres souhaitant l'initiation d'un traitement par méthadone, 1 relevant d'un statut de sécurité plus élevé incompatible avec l'étude et 1 ayant été libéré prématurément. Au cours du suivi, 6 ont été perdus de vue (dont 1 décès) limitant à 64 les sujets sur lesquels porte l'analyse finale.

- 70 ont été affectés au groupe soutien psychologique (counseling) + initiation de la méthadone après sortie de prison (groupe 2) : seuls 60 ont réellement bénéficié de la prise en charge prévue (5 souhaitant un traitement par méthadone avant libération et 5 ne pouvant le recevoir pour des raisons administratives) puis 4 ont été perdus de vue au cours du suivi, limitant à 66 le nombre de sujets sur lesquels l'analyse finale a porté
- 71 ont été affectés au groupe soutien psychologique (counseling) + initiation de la méthadone en détention (groupe 3) : seuls 67 ont réellement bénéficié de la prise en charge prévue (dont 2 sujets refusant finalement la mise sous méthadone) et seul 1 patient a été perdu de vue (prononcé d'une peine de prison supplémentaire).

L'initiation du traitement par la méthadone s'est faite très progressivement en raison de la disparition de la tolérance aux opiacés chez les détenus concernés. La dose initiale était de 10 mg par jour avec augmentation par paliers de 5 mg tous les 3 jours. Cependant, les 2 premiers participants s'étant plaint de sensations vertigineuses les premiers jours, la posologie initiale retenue a finalement été de 5 mg par jour avec augmentation par paliers de 5 mg tous les 8 jours jusqu'à atteindre 60 mg par jour.

Le même protocole d'initiation de la méthadone a été suivi lorsque celle-ci survenait après la libération (second groupe).

Evaluation

Les patients ont passé l'Addiction Severity Index à leur inclusion. Un mois après libération, l'évaluation a consisté en un recueil des données concernant l'ensemble du traitement, un test urinaire pour les opiacés, la cocaïne et d'autres drogues illicites ainsi qu'un entretien sur la consommation d'héroïne, de cocaïne et l'activité délinquante.

Critères de jugement

Critère principal :

Le critère principal de jugement au cours du suivi était l'existence d'une prise en charge par un dispositif de soin spécialisé en milieu libre et le résultat des tests urinaires aux opiacés.

Les critères secondaires étaient :

- la prise d'héroïne auto-rapportée,
- la prise de cocaïne auto-rapportée,
- les résultats des tests urinaires pour la cocaïne.

Hypothèse

L'hypothèse formulée était que, en termes d'inclusion dans une prise en charge spécialisée à la sortie de prison, le bras soutien psychologique (counseling) + initiation méthadone pendant l'incarcération donnerait des résultats supérieurs à ceux des bras soutien psychologique (counseling) + initiation méthadone après sortie de prison et soutien seul. De plus, les résultats sur les divers critères de jugement dans le bras soutien psychologique (counseling) + initiation de méthadone après sortie de prison devraient être plus favorables que ceux dans le groupe soutien seul.

Résultats

Caractéristiques des participants

L'analyse 1 mois après libération a porté sur 200 sujets (totalité des sujets du groupe 3, 66 sur 68 sujets du groupe 2, 64 sur 70 sujets du groupe 1). Leurs caractéristiques sont présentées tableau 1. La majorité est d'origine afro-américaine. Ils ont tous déjà été incarcérés dans le passé. Moins d'un tiers ont déjà bénéficié auparavant d'un traitement par méthadone. L'ensemble des participants a présenté une activité délinquante et un usage d'héroïne quasi-quotidiens en moyenne dans les 30 jours précédant leur incarcération. Les 3 groupes ne diffèrent significativement sur aucune des variables présentées au tableau 1.

Tableau 1

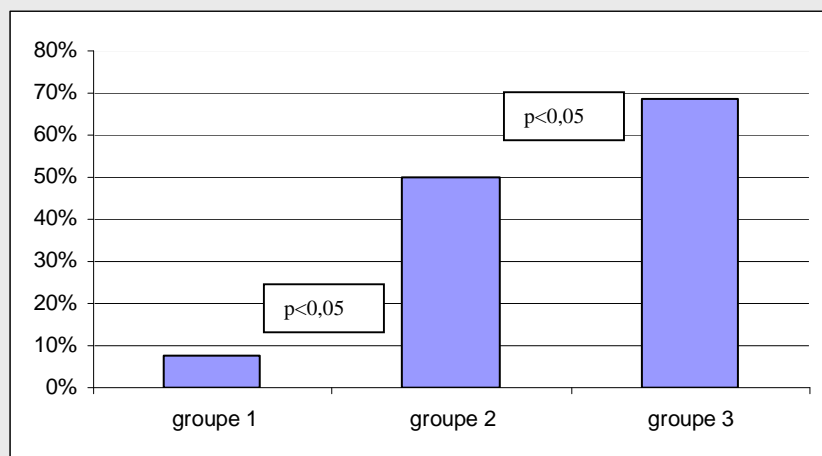
	Groupe 1 Counseling seul (n=64)	Groupe 2 Counseling + initiation méthadone après libération (n=66)	Groupe 3 Counseling+ initiation méthadone en prison (n=70)
Age	40.9	40.3	39.8
Education	10.9	11.1	10.9
Age de premier usage de cannabis	13.8	14.0	14.3
Age de premier usage de cocaïne	21.8	22.3	21.1
Age de premier usage d'héroïne	19.2	18.7	18.0
Nb de jours d'usage d'héroïne *	27.1	27.9	26.6
Nb de jours d'usage de cocaïne *	20.3	16.9	17.3
Nb de jours avec activité délinquante *	23.2	26.4	25.1
Age lors premier acte de délinquance	13.8	13.8	13.4
Age lors première arrestation	15.8	17.3	16.7
Age lors de la première incarcération	19.8	22.6	19.7
Nombre d'incarcérations	7.5	6.0	7.5

* : dans les 30 derniers jours précédant l'actuelle incarcération

Critère de jugement principal

Initiation d'une prise en charge spécialisée à la sortie de prison : 7,8% dans le groupe 1, 50,0% dans le groupe 2 et 68.6% dans le groupe. Les différences sont toutes significatives entre elles à $p < 0,05$. (tableau 2)

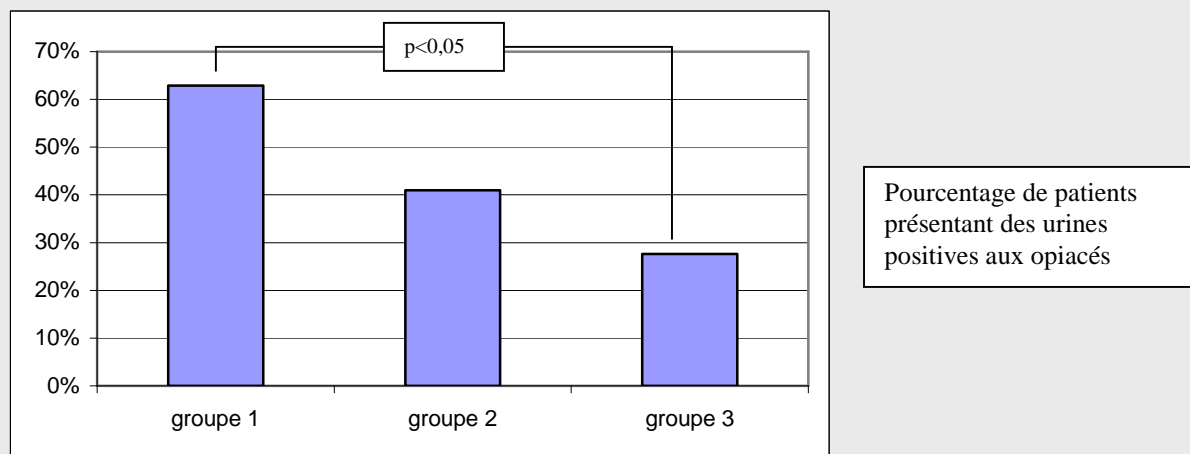
Tableau 2



Pourcentage de patients ayant bénéficié d'une prise en charge spécialisée à la sortie de prison

Tests urinaires aux opiacés : les pourcentages de tests urinaires positifs aux opiacés sont de 62,9% dans le groupe 1, 41,0% dans le groupe 2 et 27,6% dans le groupe 3. La différence significative ne se localise que dans la comparaison du groupe 1 (plus de tests positifs) avec le groupe 3 (tableau 3).

Tableau 3



Critères de jugement secondaires

Tests urinaires pour la cocaïne : pas de différence significative, les pourcentages de tests urinaires positifs étant de 63.9% pour le groupe 1, 48.7% pour le groupe 2 et de 44.8% pour le groupe 3.

Prise d'héroïne auto rapportée : les pourcentages de patients rapportant un usage d'héroïne au moins une fois durant le mois suivant leur libération étaient de 60.3% pour le groupe 1, 39.4% pour le groupe 2 et de 40.0% pour le groupe 3. Les patients du groupe 1 déclarent significativement plus d'usage d'héroïne que ceux du groupe 3 ($p=0.020$) et du groupe 2 ($p=0.018$). La différence entre groupes 2 et 3 n'est pas significative.

Prise de cocaïne auto rapportée : pas de différence significative, les pourcentages de patients rapportant un usage de cocaïne au moins une fois durant le mois suivant leur libération étaient de 34.9% pour le groupe 1, 22.7% pour le groupe 2 et de 22.9% pour le groupe 3.

Effets indésirables sévères – incidents

Dix effets indésirables sévères/incidents ont été observés :

- 9 hospitalisations (3 dans le groupe 2 et 6 dans le groupe 3)
- **1 overdose aux opiacés dans le groupe 1.**

L'imputabilité de la participation à l'étude n'a été retenue que dans 1 cas (hospitalisation brève pour constipation d'un patient du groupe 3). Les motifs d'hospitalisation pour les 5 autres patients du groupe 3 sont : troubles cardiaques (2), pneumonie, sevrage alcoolique, maladie rénale. Les motifs d'hospitalisation des 3 patients du groupe 2 sont : hypertension artérielle, troubles psychiatriques et douleurs dorsales.

Discussion

Cette étude est le premier essai clinique randomisé aux Etats-Unis évaluant l'efficacité d'un traitement de substitution par méthadone chez des détenus présentant une addiction à l'héroïne avant incarcération.

Elle montre que le fait d'initier la méthadone en détention est associé dans le mois qui suit la libération à un plus grand recours aux soins spécialisés en milieu « libre », comparativement à un simple travail de soutien psychologique ou un travail de soutien associé à la garantie d'intégrer un programme méthadone à la sortie de prison.

Ceux bénéficiant d'une initiation du traitement méthadone en prison intègrent 8 fois plus souvent un dispositif de soins spécialisés après leur libération que ceux bénéficiant uniquement d'un soutien psychologique.

Ce constat revêt une importance particulière dans la mesure où l'intégration ainsi que le maintien dans un dispositif de soin spécialisé pour les patients dépendants à l'héroïne ont été associés à une réduction de la consommation d'héroïne et de la délinquance.

En ce qui concerne l'usage d'héroïne objectivé par les tests urinaires aux opiacés, alors qu'il n'y a pas de différence entre les 2 modalités d'initiation de la méthadone, ces dernières sont toutes deux supérieures au soutien seul en prison. Les patients ayant bénéficié d'un soutien psychologique uniquement avaient 2 fois plus de risque d'avoir des tests urinaires positifs aux opiacés dans le mois suivant leur libération que ceux pour lesquels le traitement méthadone avait été initié en détention. Ces résultats sont également importants car il a été démontré qu'une fréquence élevée d'usage de l'héroïne est associée à une augmentation des comportements délinquants, un risque plus élevé d'incarcération, d'infection par le VIH et les virus des hépatites B ou C et d'overdose.

En revanche, il n'est pas surprenant qu'il n'y ait pas de différence pour l'usage de cocaïne entre les 3 modalités de prise en charge. La méthadone a montré son efficacité dans le traitement de la dépendance aux opiacés beaucoup plus que dans celui de la dépendance à la cocaïne.

De nombreuses études ont montré que les usagers de drogues incarcérés sont à haut risque d'overdose au cours des 2 semaines suivant leur libération. Le seul décès dans l'étude concerne un patient n'ayant bénéficié que d'un soutien psychologique seul. Un des avantages d'initier la méthadone en prison et de la maintenir après libération est de réduire le risque d'overdose.

Quelques limitations nécessitent cependant d'être prise en compte dans l'interprétation des résultats (effectif uniquement masculin, analyse en intention de traiter, données manquantes, absence d'aveugle,...). En conclusion, et malgré quelques limitations et la brièveté du suivi, cette étude montre qu'il est faisable et pertinent d'instaurer des traitements de substitution en détention chez les patients dépendants à l'héroïne. Nos résultats mettent en évidence le fait que ce type de prise en charge peut répondre au besoin essentiel d'assurer une continuité des soins entre la prison et le milieu libre, comme l'ont souligné le *Office of National Drug Control Policy* en 2001 et l'association américaine pour le traitement des dépendances aux opiacés (2001 également). Cette étude analysera dans un second temps les différences en termes de rétention en traitement, d'usage d'héroïne et de cocaïne et d'activité criminelle après 3, 6 et 12 mois de liberté. Ces analyses fourniront des informations importantes concernant l'efficacité des 3 modalités de prise en charge décrites ainsi que les caractéristiques des sujets en fonctions de leur évolution, au sein d'un même groupe et entre groupes.

Dr Laurent Michel pour le Comité de rédaction

A randomized clinical trial of methadone maintenance for prisoners: Results at 1-month post-release. Timothy W. Kinlock^{a, b}, Michael S. Gordon^a, Robert P. Schwartz^{a, c}, Kevin O'Grady^d, Terrence T. Fitzgerald^e and Monique Wilson^a. *Drug and Alcohol Dependence* 91 (2007): 220-227.

^a Social Research Center, Friends Research Institute, Baltimore, MD 21201, USA

^b Division of Criminology, Criminal Justice, and Social Policy, University of Baltimore, Baltimore, MD 21201, USA

^c Open Society Institute-Baltimore, Baltimore, MD 21201, USA

^d Department of Psychology, University of Maryland, College Park, MD 20742, USA

^e Man Alive Inc., Baltimore, MD 21218, USA

Traitement de Substitution Opiacée par méthadone et buprénorphine : la dysfonction sexuelle comme effet secondaire du traitement

*Randall T. BROWN et Megan ZUELDORFF
University of Wisconsin, Madison, USA*

Résumé :

Le traitement de substitution opiacée (TSO) est la modalité de traitement la plus répandue et la mieux documentée de la dépendance aux opiacés. La méthadone et la buprénorphine sont actuellement les médicaments les plus fréquemment employés. La dysfonction sexuelle a été rapportée comme un effet indésirable des opiacés incluant la méthadone et la buprénorphine. Le présent article décrit les mécanismes proposés pour la dysfonction sexuelle comme effet indésirable de la méthadone et de la buprénorphine. Il récapitule les recherches menées chez des sujets sur ces médicaments et explore l'évaluation et l'intervention appropriées dans la gestion des types de dysfonctions sexuelles les plus fréquemment rencontrés pendant le TSO (dysfonction libidinale, érectile et orgasmique).

Le traitement de substitution aux opiacés (TSO) est la modalité la plus courante et la plus efficace de traitement de la dépendance aux opiacés. Actuellement, plus de 460 000 individus en Europe⁽¹⁸⁾ et plus de 241 000 aux États-Unis⁽³²⁾ reçoivent des MSO (Médicaments de Substitution Opiacée) sous forme de méthadone ou de buprénorphine. Parmi ceux-ci, 99% aux États-Unis⁽³¹⁾ et 91% en Europe⁽¹⁸⁾ reçoivent de la méthadone.

La dysfonction sexuelle est un effet secondaire fréquemment rapporté des MSO et a été étudiée sur des échantillons recevant des MSO, essentiellement des hommes sous traitement de maintenance à la méthadone. Les plaintes courantes liées à la fonction sexuelle et potentiellement aux taux d'hormones sexuelles chez les individus sous TSO incluent une baisse de libido, une dysfonction orgasmique (orgasme retardé ou incapacité à atteindre l'orgasme) et une irrégularité menstruelle (essentiellement oligoménorrhée et aménorrhée)^(16,17). Les troubles de la détumescence ou de la résolution, n'ont pas été associés aux opiacés ou aux TSO.

La considération de la dysfonction sexuelle comme effet secondaire de la médication est importante, parce qu'en plus de créer des difficultés dans les relations intimes, elle peut entraîner une diminution de l'observance du traitement et affecter les bienfaits connus des TSO.

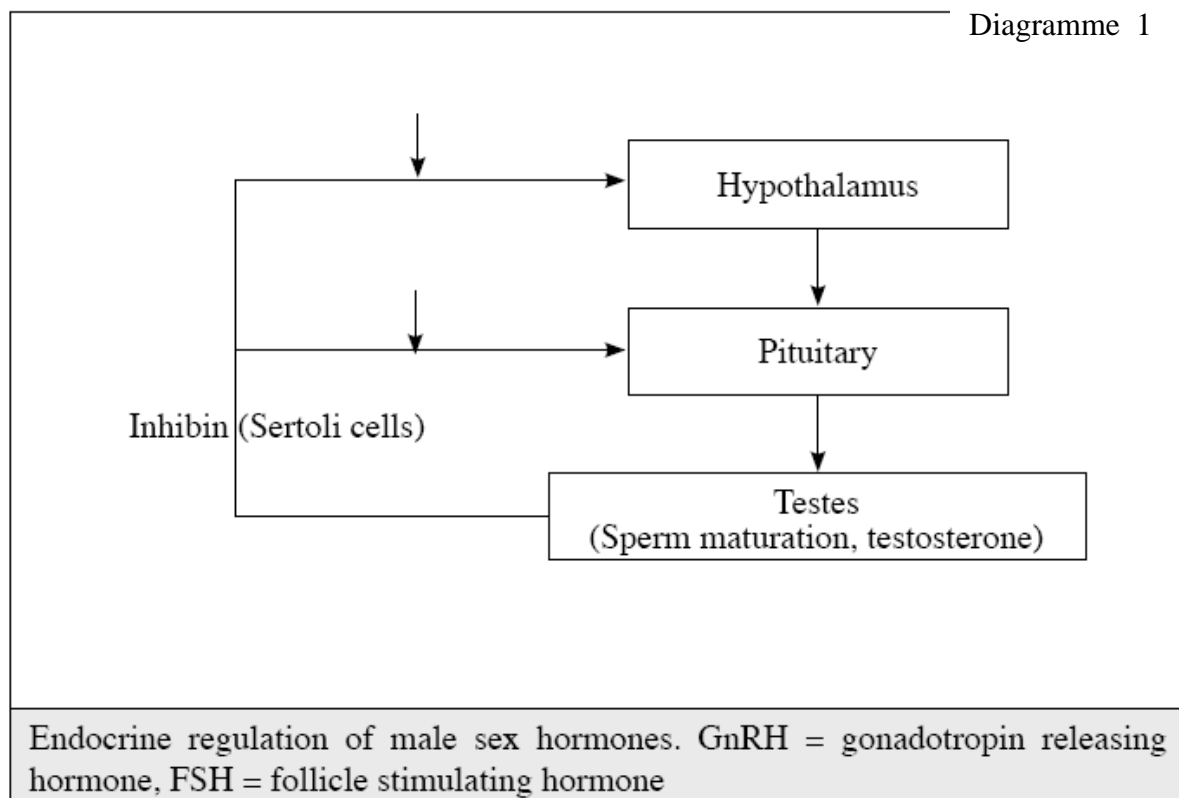
Alors que l'impact de la dysfonction sexuelle sur l'observance du traitement n'a pas été étudié chez les échantillons recevant un MSO, il a été montré que la dysfonction sexuelle affectait l'observance thérapeutique chez des sujets avec une dépression⁽²²⁾, un VIH⁽³⁷⁾ et une hypertension⁽³¹⁾.

Physiologie reproductrice

Homme

La sécrétion normale d'hormones sexuelles masculines (c'est-à-dire androgènes) est produite par l'intermédiaire des hormones hypophysaires, essentiellement la FSH, qui est régulée par des stimuli provenant de l'hypothalamus (gonadolibérine = GnRH) et du tissu gonadique (inhibine). Cette voie de rétrocontrôle est illustrée par le diagramme 1.

la concentration sérique de GnRH présente des variations diurnes considérables. La GnRH, à son tour, régule la sécrétion par l'hypophyse de la FSH chez l'homme qui elle-même stimule la production de spermatozoïdes et de testostérone (par les cellules de Leydig) dans les testicules. Seule la fraction de testostérone sérique libre (par opposition à la fraction liée à une protéine) est physiologiquement active. L'inhibine, sécrétée par les cellules de Sertoli dans les testicules, fournit un rétrocontrôle négatif à la fois à l'hypophyse et à l'hypothalamus pour réguler davantage ce système de rétrocontrôle chez l'homme.



L'obtention d'une excitation, d'une érection et d'une éjaculation normales dépend également d'une fonction neurologique et vasculaire intacte. La stimulation parasympathique de la sécrétion de monoxyde d'azote (facteur de relaxation dérivé de l'endothélium) produit un relâchement du muscle lisse du corps caverneux et l'érection. L'éjaculation est contrôlée via un influx sympathique. L'influx sympathique produit alors une stimulation des récepteurs adrénergiques alpha-1 et alpha-2 dans le corps caverneux et donc, la détumescence.

La testostérone joue un rôle important dans le fonctionnement sexuel masculin. Un taux de testostérone sérique inférieur à la normale peut se manifester par une libido réduite et une dysfonction érectile.

Une baisse prolongée de la testostérone sérique peut entraîner de plus une inhibition de l'émission séminale. Les hommes hypogonadiques qui suivent un traitement substitutif de la testostérone montrent une augmentation de la libido et de la fonction érectile⁽⁴⁾.

La dysfonction sexuelle chez l'homme sous TSO semble être liée à des taux de testostérone sérique inférieurs à la normale^(10, 13, 24, 25). La relation entre les opiacés et des taux sériques bas de testostérone peut se produire par différents mécanismes. Il a été montré que les opiacés inhibaient la sécrétion hypophysaire normale de FSH et de LH, ce qui affecterait la production normale de testostérone et de spermatozoïdes par les testicules. Une interruption plus proximale de la fonction endocrine normale peut se produire à travers la modification de la sécrétion pulsatile normale de GnRH par les opiacés, ce qui affecterait également l'activité normale de la LH et de la FSH. L'interaction avec la médiation dopaminergique habituelle de la sécrétion de prolactine, entraînant des taux élevés de prolactine et, à son tour, une diminution de la production de testostérone peut également causer une dysfonction sexuelle chez l'homme sous TSO. Les opiacés peuvent également agir directement sur le tissu testiculaire pour inhiber la production normale de testostérone⁽¹⁴⁾.

Femme

Les recherches concernant la dysfonction sexuelle chez la femme sous TSO sont plus rares. La dysfonction sexuelle chez la femme sous TSO semble être essentiellement liée à l'interaction avec la production cyclique normale de LH et de FSH, probablement en raison de la production élevée de prolactine. Ce processus interagit avec les hormones nécessaires à la fois au maintien d'un cycle menstruel normal (estrogène, progestérone) et à une libido normale (androgènes). On pense que l'interaction avec ces hormones sexuelles produit les signes et symptômes courants de la dysfonction sexuelle et du dérèglement hormonal chez les femmes sous TSO : baisse de libido et oligoménorrhée ou aménorrhée.

Alors qu'il est clair qu'une production androgène diminuée est étroitement et directement associée à une dysfonction sexuelle chez l'homme, la relation est plus compliquée et moins claire chez la femme. L'augmentation normale des androgènes sériques à la moitié du cycle n'a pas été fortement associée aux pulsions sexuelles chez la femme⁽⁴⁾. Il a toutefois été montré que le remplacement transdermique d'androgènes sériques inférieurs à la normale chez des sujets féminins résultait en une amélioration de l'humeur et de la libido^(3,7). De plus, des femmes présentant des taux normaux de testostérone sérique ont démontré une réponse sexuelle accrue lorsqu'un supplément de testostérone était administré⁽³⁸⁾.

Méthadone : conclusions d'études spécifiques

Des études ont démontré chez les populations sous traitement de maintien à la méthadone des taux de dysfonction sexuelle supérieurs à ceux de la population générale^(9, 20, 23, 27, 28, 35, 36). Les estimations de prévalence varient toutefois significativement : de 30 à 100%^(14, 17, 20). De plus, la prévalence de types spécifiques de dysfonction sexuelle (libidinale, érectile et orgasmique) n'a pas été examinée en détail.

Les premières études n'ont pas invariablement démontré une relation dose-réponse entre la méthadone et la dysfonction sexuelle ou entre la dose de méthadone et les taux sériques d'hormone. En 1974, Cushman et ses collègues ont échoué à trouver une relation fondamentale entre une dose unique de méthadone et les taux sériques de LH, de FSH, de prolactine ou de testostérone chez 8 volontaires masculins. De même, il n'a pas été trouvé que des doses de méthadone, stables à long terme, avaient un effet sur la LH, la FSH, la prolactine ou la testostérone sériques chez ces sujets⁽¹²⁾.

Un premier travail a également montré que si les taux de LH et de FSH étaient affectés par la méthadone, l'effet semblait léger et passager^(6, 12). Dans une étude par entretien de 50 hommes recrutés dans un programme de maintien à la méthadone, la dysfonction sexuelle était fortement répandue dans le groupe (33 %), mais aucune relation n'a été trouvée entre la dysfonction sexuelle et les tranches de population, la dose de méthadone, ou l'historique de consommation de la substance⁽²⁰⁾.

Plusieurs études ont fourni des résultats contradictoires, indiquant néanmoins que la méthadone influençait les taux d'hormones sexuelles. Willenbring et al. ont démontré un taux de prolactine, stimulé au maximum, chez 15 hommes (dose quotidienne moyenne de 52,7 mg de méthadone, durée moyenne de maintien de 18 mois), fournissant la preuve d'une interaction par la prolactine comme voie potentielle entraînant une diminution de la testostérone et donc, une dysfonction sexuelle chez des hommes sous traitement de maintien à la méthadone⁽³⁹⁾. Cicero et al., dans leur étude de 1975, ont trouvé des effets sexuels multiples chez 29 sujets masculins sous traitement de maintien à la méthadone. Il a été trouvé que le volume de l'éjaculat ainsi que les sécrétions séminales et prostatiques représentaient 50 % de ceux de 43 témoins sans narcotiques.

Les taux de testostérone sérique représentaient en moyenne 43 % des taux des sujets témoins. La dose moyenne journalière de méthadone de cette population de l'étude était de 67 mg⁽⁹⁾. Cicero a reproduit des conclusions semblables chez un modèle de rat mâle. Les taux de LH sérique étaient indétectables chez des rats recevant de la méthadone ou de la morphine, ce qui conduit à l'hypothèse que la méthadone peut agir pour réduire les taux de testostérone sérique via l'interaction par les hormones régulatrices hypophysaires ou hypothalamiques.

Dans l'une des premières études examinant les types particuliers de dysfonction sexuelle dans un échantillon sous traitement de maintien à la méthadone, Teusch et al. ont trouvé que les hommes sous traitement de maintien à la méthadone rapportaient plus fréquemment que les témoins une baisse de libido et une dysfonction orgasmique⁽³⁶⁾. De façon similaire aux études précédentes, la sévérité de la dysfonction et la dose de méthadone n'étaient néanmoins pas liées. Dans un travail plus récent, Brown et al. ont également démontré un lien entre la dose de méthadone et la dysfonction orgasmique chez 92 hommes sous traitement de maintien à une dose moyenne journalière de 100 mg de méthadone⁽⁸⁾. Étonnamment, il n'a pas été trouvé que les taux de testostérone et de prolactine sériques étaient en moyenne, en dehors de l'intervalle normal malgré la dose journalière relativement élevée de méthadone par rapport aux échantillons de l'étude précédente. Un taux élevé de prolactine était toutefois l'anomalie endocrinologique la plus courante dans l'échantillon.

Spring et al. ont fourni quelques-unes des premières preuves démontrant la relation entre une dysfonction sexuelle et la dose de méthadone⁽³⁵⁾. Leur étude a utilisé un instrument validé pour examiner la dysfonction sexuelle chez 25 hommes sous traitement de maintien à la méthadone pendant une durée moyenne de 2 mois. Ils ont trouvé que les hommes souffrant d'une dysfonction sexuelle significative étaient plus probablement soumis à des doses plus élevées de méthadone. Toutefois, il s'agissait d'une étude transversale et les hommes présentant une dysfonction sexuelle ont aussi approuvé un plus grand nombre de symptômes psychologiques, un variable parasite potentielle importante pour un effet produit par une dose supérieure de méthadone.

Mendelson et al. ont mené une étude prospective de l'effet de l'administration d'acétylméthadol sur les taux de testostérone sérique chez 13 hommes présentant une dépendance aux opiacés, laquelle a donné des résultats significatifs. Une diminution statistiquement et biologiquement significative de la testostérone sérique a été trouvée après 7 à 9 heures suivant l'administration d'acétylméthadol. Les taux de testostérone ont atteint des

taux normaux 48 heures après l'administration du médicament⁽²⁴⁾. Mendelson a également mené quelques-uns des premiers travaux démontrant une relation entre la dose de méthadone et la concentration de testostérone sérique⁽²⁵⁾. Quand l'échantillon (n =38) était divisé en deux groupes recevant une dose inférieure (10-60 mg) et une dose supérieure (80-150 mg) de méthadone, il a été trouvé que les hommes recevant des doses quotidiennes supérieures de méthadone avaient plus de chances d'avoir un taux de testostérone sérique anormalement bas. Comme preuve supplémentaire d'une relation inverse entre la dose de méthadone et les taux de testostérone sérique dans cette étude, des réductions de la dose de méthadone ont été associées au rétablissement des taux de testostérone. Mendelson et al. ont trouvé des résultats similaires dans un échantillon de 10 hommes auxquels de l'héroïne a été administrée en situation contrôlée pendant 7 jours, et qui ont ensuite été soumis à une désintoxication par l'emploi de méthadone à une dose initiale de 35 mg⁽²⁶⁾. Encore une fois, il a été constaté que des taux de testostérone sérique anormalement bas trouvés durant et après la période d'administration de l'héroïne remontaient à la ligne de base après la désintoxication à la méthadone.

La bibliographie concernant la dysfonction sexuelle chez des sujets féminins sous TSO est rare. Une étude a indiqué que 50 % des femmes passant de l'héroïne à la méthadone ont fait l'expérience d'une amélioration de la fonction sexuelle⁽¹⁾. Il a été montré que la méthadone abaissait les taux de testostérone sérique chez des sujets féminins dans une étude⁽¹¹⁾. Cette baisse de la testostérone chez les femmes a également été associée à des augmentations de la prolactine sérique⁽³⁴⁾.

Près de 50 % de femmes sont confrontées à une irrégularité menstruelle pendant le traitement de maintien à la méthadone. L'effet semble être lié à la dose et semble diminuer au fil du temps, avec une possibilité de reprise des menstrues normales sans changement de dose de méthadone⁽³³⁾.

Buprénorphine : conclusions d'études spécifiques

La buprénorphine est un agoniste mu partiel avec une affinité élevée du récepteur et comme les agonistes mu complets, elle s'est révélé efficace dans le traitement de la dépendance aux opiacés. Des études comparant la buprénorphine à la méthadone, plus fréquemment utilisée, ont trouvé que les taux de succès thérapeutique étaient similaires et que la buprénorphine pouvait entraîner moins d'effets indésirables. Toutefois, une seule étude à ce jour a examiné la prévalence de la dysfonction sexuelle en particulier chez des patients traités par buprénorphine.

En 2005, Bliesener et ses collègues ont examiné 17 patients masculins sous traitement de maintien à la buprénorphine et 37 patients masculins sous traitement de maintien à la méthadone⁽⁵⁾. Les effets auto-rapportés par les patients sur la libido et la puissance, ainsi que la testostérone totale et libre, la LH, la FSH, l'estradiol et la prolactine ont été contrôlés. Les échantillons sanguins de 51 volontaires masculins ont été utilisés comme groupe témoin pour les analyses hormonales. Vingt-trois pour cent des patients dans le groupe sous buprénorphine ont rapporté une diminution de la libido contre 83 % dans le groupe sous méthadone. Douze pour cent ont rapporté une puissance réduite, contre 72 % dans le groupe sous méthadone. D'autres formes de dysfonction sexuelle, comme la dysfonction orgasmique, n'ont pas été examinées dans cette étude.

L'étude de Bliesener a également trouvé que les patients traités à la buprénorphine présentaient des taux moyens de testostérone totale ($5,1 \pm 1,2$ ng/mL) et libre ($17,1 \pm 4,8$ pg/ml) significativement supérieurs à ceux des patients traités par la méthadone

($2,8 \pm 1,2$ ng/ml et $7,8 \pm 2,9$ pg/ml, respectivement) et cela signifie en fait que les taux de testostérone totale de ces patients traités par la buprénorphine ne différaient pas significativement des taux de l'échantillon du groupe témoin sain ($4,9 \pm 1,3$ ng/ml). Les taux moyens de prolactine étaient significativement supérieurs dans le groupe sous méthadone ($8,7 \pm 8,3$ ng/ml) à ceux du groupe sous buprénorphine ($5,0 \pm 2,0$ ng/ml), bien que tous les groupes se situaient dans l'intervalle normal. Aucune autre différence significative n'a été trouvée dans l'analyse hormonale.

Dans un examen des scores à l'échelle de Beck (BDI) recueillis dans la même étude, il n'a pas été trouvé que les scores moyens des groupes sous traitement par des opiacés différaient significativement les uns des autres. Ce manque de différence, ainsi qu'un manque de différence significative au niveau de l'âge, de l'état de santé, de la durée des médications simultanées à l'addiction, ou de la fréquence de consommation d'opiacés illégaux ont amené les auteurs à conclure que le plus probable était que le médicament de traitement, plutôt que d'autres variables, contribuait aux différences de taux d'hormones et de dysfonctions sexuelles rapportées entre les groupes de traitement.

Implications pour l'évaluation et le traitement

Dysfonction libidinale

La testostérone sérique basse due aux effets des opiacés sur l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadique peut expliquer la baisse de libido. Cependant, étant donné que les facteurs psychologiques sont des causes courantes de baisse des pulsions sexuelles et que la comorbidité psychiatrique est si répandue dans la population dépendante à une substance, la santé mentale et émotionnelle devrait être examinée en complément des essais hormonaux. Ces états potentiellement importants incluent les troubles de l'humeur, la psychose, les facteurs situationnels de stress, les problèmes d'identité sexuelle et les problèmes psychologiques liés à l'âge.

Les médications autres que les MSO devraient également être passées en revue, car elles sont également des causes courantes de baisse des pulsions sexuelles. Des responsables courants de cette baisse incluent les antihypertenseurs et les agents psychotropes.

Si d'autres étiologies devaient être exclues, étant donné les associations dans la bibliographie entre la dose de méthadone et le taux de testostérone sérique, des approches thérapeutiques raisonnables peuvent inclure le remplacement (parentéral ou transdermique) de la testostérone anormalement basse ou une réduction de la dose journalière de méthadone. Dans une étude ouverte, des hommes sous traitement de maintien à la méthadone avec des taux abaissés de testostérone ont répondu à la testostérone transdermique en termes de taux de testostérone sérique, de fonction sexuelle et de mesures de bien-être⁽¹⁵⁾.

La bromocriptine peut également constituer une alternative thérapeutique. La bromocriptine peut agir via le rétablissement des taux de dopamine du SNC et la normalisation de la régulation dopaminergique de la production de prolactine⁽³⁴⁾.

Dysfonction érectile

La dysfonction érectile (DE) a plus fréquemment une étiologie organique ou iatrogène. Différentes maladies systémiques sont associées à la DE, parmi lesquelles les maladies chroniques du foie, l'insuffisance rénale, la maladie cardiovasculaire artérioscléreuse, le diabète sucré, la maladie pulmonaire obstructive chronique et la malignité. Un traumatisme

spinal et la chirurgie génito-urinaire sont également d'une importance étiologique potentielle dans la DE⁽²¹⁾. Bien que plus rares, des anomalies congénitales et autres anomalies génito-urinaires (par exemple, la maladie de La Peyronie, le phimosis, l'anévrisme post-traumatique) doivent être prises en considération.

Les médications fréquemment associées à la DE incluent les antihypertenseurs, les agents psychotropes et les médications aux effets anticholinergiques. Le tabagisme⁽¹⁹⁾ est fortement associé à la DE. Le risque relatif de DE augmente de 1,31 toutes les 10 paquets-années de tabagisme⁽²⁹⁾.

Bien que des facteurs organiques causent fréquemment une DE, des problèmes de santé mentale et émotionnelle peuvent également y contribuer de façon significative. Des symptômes dépressifs ont été plus fortement associés à la DE, avec 90 % des hommes présentant une dépression sévère, rapportant une DE dans une étude⁽²⁾. Une association avec des troubles d'anxiété a également été rapportée⁽³²⁾.

Résumé

Le TSO, surtout avec la méthadone, semble être associé à la modification des taux sériques d'hormones liées à la fonction sexuelle normale. Chez les hommes, les opiacés peuvent agir par : (1) interaction avec la production normale d'hormones hypothalamiques et hypophysaires régulatrices (LH, FSH, GnRH), (2) augmentation de la prolactine sérique, (3) action directe sur les testicules pour inhiber la production de testostérone. Alors que l'élimination d'autres étiologies médicales et psychiatriques courantes pour la dysfonction sexuelle est garantie, le remplacement de la testostérone sérique anormalement basse peut traiter efficacement la dysfonction libidinale ou la dysfonction érectile et potentiellement l'orgasme retardé ou l'anorgasmie. Le remplacement d'androgènes anormalement bas chez des femmes sous TSO peut également améliorer la libido, ainsi que l'humeur. Les anomalies du cycle menstruel sont supposées être passagères et peuvent ne pas exiger de modification du dosage du MSO. Les patients présentant une dysfonction sexuelle réfractaire et une stabilité en termes de leur trouble de consommation d'opiacés peuvent répondre à une réduction de dose de leur MSO, la méthadone étant ici probablement plus significative que la buprénorphine.

Compte-tenu du manque d'études dans le domaine de la dysfonction sexuelle comme effet indésirable de la buprénorphine, des recherches supplémentaires sont nécessaires, en recourant à des populations plus larges de patients et en examinant plus complètement les types spécifiques de dysfonction des populations à la fois masculines et féminines.

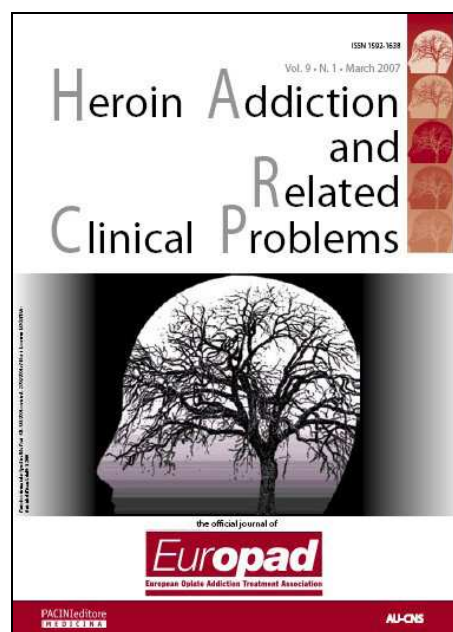
La rédaction du Flyer remercie le Dr Randall T. Brown, ainsi que le Professeur Icro Maremani, qui nous permettent de publier ici la traduction d'un article publié en anglais dans la revue « Heroin Addiction and Related Clinical Problems » sous la référence :

Heroin Addict Relat Clin Probl 2007; 9(1): 35-44

Bibliographie :

1. Abel, E. L. (1984): Opiates and sex. *J. Psychoactive Drugs* 16: 205-16.
2. Araujo, A. B., Johannes, C. B., Feldman, H. A., Derby, C. A. and McKinlay, J. B. (2000): Relation between psychosocial risk factors and incident erectile dysfunction: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Am. J. Epidemiol.* 152: 533-41.
3. Arlt, W. (2006): Androgen therapy in women. *Eur. J. Endocrinol.* 154: 1-11.
4. Bancroft, J. (2005): The endocrinology of sexual arousal. *J. Endocrinol.* 186: 411-27.
5. Bliesener, N., Albrecht, S., Schwager, A., Weckbecker, K., Lichtermann, D. and Klingmuller, D. (2005): Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90: 203-6.
6. Brambilla, F., Sacchetti, E. and Brunetta, M. (1977): Pituitary-gonadal function in heroin addicts. *Neuropsychobiology* 3: 160-6.
7. Braunstein, G. D., Sundwall, D. A., Katz, M., Shifren, J. L., Buster, J. E., Simon, J. A., Bachman, G., Aguirre, O. A., Lucas, J. D., Rodenberg, C., Buch, A. and Watts, N. B. (2005): Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch. Intern. Med.* 165: 1582-9.
8. Brown, R., Balousek, S., Mundt, M. and Fleming, M. (2005): Methadone maintenance and male sexual dysfunction. *J. Addict. Dis.* 24: 91-106.
9. Cicero, T. J., Bell, R. D., Wiest, W. G., Allison, J. H., Polakoski, K. and Robins, E. (1975): Function of the male sex organs in heroin and methadone users. *N. Engl. J. Med.* 292: 882-7.
10. Cicero, T. J., Meyer, E. R., Bell, R. D. and Koch, G. A. (1976): Effects of morphine and methadone on serum testosterone and luteinizing hormone levels and on the secondary sex organs of the male rat. *Endocrinology* 98: 367-72.
11. Cofrancesco, J., Shah, N., Ghanem, K. G., Dobs, A. S., Klein, R. S., Mayer, K., Schuman, P., Vlahov, D. and Rompalo, A. M. (2006): The effects of illicit drug use and HIV infection on sex hormone levels in women. *Gynecol. Endocrinol.* 22: 244-51.
12. Cushman, P. (1972): Sexual behavior in heroin addiction and methadone maintenance. *N. Y. State J. Med.* 72: 1261-5.
13. Cushman, P., Jr. and Kreek, M. J. (1974): Methadone-maintained patients. Effect of methadone on plasma testosterone, FSH, LH, and prolactin. *N. Y. State J. Med.* 74: 1970-3.
14. Daniell, H. W. (2002): Narcotic-induced hypogonadism during therapy for heroin addiction. *J. Addict. Dis.* 21: 47-53.
15. Daniell, H. W., Lentz, R. and Mazer, N. A. (2006): Open-label pilot study of testosterone patch therapy in men with opioid-induced androgen deficiency. *J Pain* 7: 200-10.
16. Deglon, J. M., JL and Imer, R. (2004): Methadone patients' sexual dysfunctions: Clinical and treatment issues. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 6: 17-26.
17. Dyer, K. R. and White, J. M. (1997): Patterns of symptom complaints in methadone maintenance patients. *Addiction* 92: 1445-55.
18. EMCDDA. (2003): In European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction, Annual Report 2006: The State of the Drugs Problem in Europe.
19. Feldman, H. A., Goldstein, I., Hatzichristou, D. G., Krane, R. J. and McKinlay, J. B. (1994): Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Urol.* 151: 54-61.
20. Hanbury, R., Cohen, M. and Stimmel, B. (1977): Adequacy of sexual performance in men maintained on methadone. *Am J Drug Alcohol Abuse* 4: 13-20.
21. Kandeel, F. R., Koussa, V. K. and Swerdloff, R. S. (2001): Male sexual function and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment. *Endocr. Rev.* 22: 342-88.
22. Koutouvidis, N., Pratikakis, M. and Fotiadou, A. (1999): The use of mirtazapine in a group of 11 patients following poor compliance to selective serotonin reuptake inhibitor treatment due to sexual dysfunction. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 14: 253-5.
23. Kreek, M. (1973): Medical safety and side effects of methadone in tolerant individuals. *JAMA* 223: 665-668.
24. Mendelson, J. H., Inturrisi, C. E., Renault, P. and Senay, E. C. (1976): Effects of acetylmethadol on plasma testosterone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 19: 371-4.
25. Mendelson, J. H. and Mello, N. K. (1975): Plasma testosterone levels during chronic heroin use and protracted abstinence. A study of Hong Kong addicts. *Clin. Pharmacol. Ther.* 17: 529-33.

26. Mendelson, J. H., Meyer, R. E., Ellingboe, J., Mirin, S. M. and McDougle, M. (1975): Effects of heroin and methadone on plasma cortisol and testosterone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 195: 296-302.
27. Ragni, G., De Lauretis, L., Bestetti, O., Sghedoni, D. and Gambaro, V. (1988): Gonadal function in male heroin and methadone addicts. *Int J Androl* 11: 93-100.
28. Ragni, G., De Lauretis, L., Gambaro, V., Di Pietro, R., Bestetti, O., Recalcati, F. and Papetti, C. (1985): Semen evaluation in heroin and methadone addicts. *Acta Eur Fertil* 16: 245-9.
29. Rosen, M. P., Greenfield, A. J., Walker, T. G., Grant, P., Dubrow, J., Bettmann, M. A., Fried, L. E. and Goldstein, I. (1991): Cigarette smoking: an independent risk factor for atherosclerosis in the hypogastric-cavernous arterial bed of men with arteriogenic impotence. *J. Urol.* 145: 759-63.
30. Rosen, R. C. (1997): Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with antihypertensive therapy. *Blood Press. Suppl.* 1: 47-51.
31. SAMHSA. (2004): In National Survey of Substance Abuse Treatment Services (N-SSATS): 2004 Data on Substance Abuse Treatment Facilities.
32. Sbrocco, T., Weisberg, R. B., Barlow, D. H. and Carter, M. M. (1997): The conceptual relationship between panic disorder and male erectile dysfunction. *J. Sex Marital Ther.* 23: 212-20.
33. Schmittner, J., Schroeder, J. R., Epstein, D. H. and Preston, K. L. (2005): Menstrual cycle length during methadone maintenance. *Addiction* 100: 829-36.
34. Shinderman, M. and Maxwell, S. (2000): Sexual dysfunction associated with methadone maintenance: Treatment with bromocryptine. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 2: 9-14.
35. Spring, W. D., Jr., Willenbring, M. L. and Maddux, T. L. (1992): Sexual dysfunction and psychological distress in methadone maintenance. *Int J Addict* 27: 1325-34.
36. Teusch, L., Scherbaum, N., Bohme, H., Bender, S., Eschmann-Mehl, G. and Gastpar, M. (1995): Different patterns of sexual dysfunctions associated with psychiatric disorders and psychopharmacological treatment. Results of an investigation by semistructured interview of schizophrenic and neurotic patients and methadone-substituted opiate addicts. *Pharmacopsychiatry* 28: 84-92.
37. Trotta, M. P., Ammassari, A., Cozzi-Lepri, A., Zaccarelli, M., Castelli, F., Narciso, P., Melzi, S., De Luca, A., Monforte, A. D., Antinori, A., Adherence Italian Cohort Naive Antiretrovirals Study, G. and Adherence Spallanzani Study, G. (2003): Adherence to highly active antiretroviral therapy is better in patients receiving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimens than in those receiving protease inhibitor-containing regimens. *Aids.* 17: 1099-102.
38. Tuiten, A., Van Honk, J., Koppeschaar, H., Bornaards, C., Thijssen, J. and Verbaten, R. (2000): Time course of effects of testosterone administration on sexual arousal in women. *Arch. Gen. Psychiatry* 57: 149-53; discussion 155-6.
39. Willenbring, M. L., Morley, J. E., Krahn, D. D., Carlson, G. A., Levine, A. S. and Shafer, R. B. (1989): Psychoneuroendocrine effects of methadone maintenance. *Psychoneuroendocrinology* 14: 371-91.



Concernant l'analyse bibliographique de l'étude du Dr SRIVASTAVA, concernant l'impact des traitements par la méthadone sur la consommation d'alcool (*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*) FLYER 31, Janvier 2008.

Pour notre part - pratique de la méthadone depuis plus de 10 ans en milieu hospitalier (Réseau Ville Hôpital Toxicomanie) et en CSST associatif -, les résultats de cette revue de la littérature sont plutôt attendus et peu étonnants. C'est à l'image de notre représentation de l'efficacité de la tactique substitutive par la méthadone. Quand à la question spécifique de l'alcool, il est bien entendu qu'elle doit être prise en considération, avant, pendant et après le TSO.

Avant : c'est un indice prédictif de réussite de la prise en charge : poly-consommation, comorbidité ou "double diagnostic", c'est comme on veut ! La problématique avec l'alcool devrait même être considérée comme une priorité.

Pendant : il me semble que l'alcool est un inducteur enzymatique très puissant et qu'il est susceptible de "saboter" la pharmacologie d'efficacité de la méthadone en épuisant sa durée d'action. Nous avons plus que l'habitude de travailler sur ces dimanches matins maussades, ces lendemains de fêtes arrosées qui remettent en question l'adéquation de la posologie de méthadone.

Après : c'est la classique bascule d'objet d'addiction. Est-ce qu'un alcoolique est un toxicomane guéri ?

Sinon, tout à fait d'accord avec Laurent MICHEL pour son commentaire. On peut formaliser de manière radicale que le traitement par la méthadone n'accentue pas et ne crée pas d'appétence pour l'alcool. C'est encore une de ces rumeurs stupides et contre-productives. Des évaluations sérieuses seraient à mener pour le valider définitivement. On ferait mieux, comme le fait Laurent MICHEL, d'insister sur la sur-morbidité qu'entraîne la consommation d'alcool lors des portages actifs ou non du VHC.

Dr Didier FREMAUX, Unité Toxicomanie, CH PINEL DURY et Association LE MAIL, AMIENS (80).

(1) Concernant l'article intitulé « Méthadone et mortalité, de la réduction du risque aux accidents » du Comité de rédaction, FLYER 31, Janvier 2008.

La lente progression des doses requises en ambulatoire installe parfois le patient dans la nécessité pour lui de compléter par de l'héroïne ce qui lui manque en opiacé. Il prend alors l'habitude de consommer les deux. Par mon expérience, le fait de les hospitaliser permet un bilan, une surveillance, une appréciation des co-occurrences psychiatriques. La prise en compte de ces éléments, et la surveillance possible nous amène à une initialisation dont la posologie est fixée et stabilisée en moyenne en 10 jours.

Un contrôle de la méthadonémie encadré nous évite les posologies vraiment intempestives sollicitées par les patients qui pourraient avoir des vocations commerciales. C'est une aide à l'appréciation clinique du confort du patient.

Pour le reste, il me semble que, sauf existence d'une pathologie qui indique de façon impérative un traitement associé, les médecins devraient se contenter d'une mono-thérapie opiacée. Celle-ci dans la majorité des cas apporte le confort nécessaire au patient. La méthadone en particulier est mieux perçue par les patients malgré la lourdeur des contraintes qu'on leur impose et qui la différencie de la buprénorphine.

Le reste des considérations de l'article me paraissent classiques quoique l'on ne sache rien ou pas grand chose des heuristiques ordinaires des toxicomanes. Ceux-ci, s'ils n'utilisent pas la

méthadone selon les algorithmes de la faculté, trouvent parfois des modalités d'utilisation qualifiées de mésusage, qui peuvent les extraire de comportements à risque. La sollicitation d'une expertise par les utilisateurs eux-mêmes serait peut-être utile à promouvoir, pour en cerner le champ et en apprécier les avantages ou inconvénients éventuels.

Dr Claude JACOB, Intersecteur des pharmaco-dépendances de Moselle, METZ (57).

(2) Concernant l'article intitulé « Méthadone et mortalité, de la réduction du risque aux accidents » du Comité de rédaction, FLYER 31, Janvier 2008.

Je suis en accord avec l'article, mais je crois qu'il faut, parallèlement à la prudence, avoir également une attitude pragmatique. Pendant la phase d'initialisation, il convient de voir l'usager tous les jours, voire en fin d'après midi du 1er jour, si la première prise s'est faite le matin. N'augmenter la posologie de 5 à 10 mg qu'au bout de 4 jours conduirait à l'abandon les plus dépendants d'entre eux (ou à la prise parallèle d'opiacés de rue !). Devant un usager avec des signes manifestes de manque quelques heures après la 1ère prise, il me paraît licite d'augmenter la posologie, sous surveillance bi-quotidienne, jusqu'à une posologie de confort minimum (qu'on maintiendra pour un pallier de 4 à 5 jours, avec un moindre risque de consommation parallèle). Quoiqu'il en soit, il faut dans les recommandations insister sur la nécessité d'une évaluation quotidienne, voire bi-quotidienne, pendant les premiers jours qui suivent l'initialisation.

Dr Didier BRY, coordinateur du réseau de santé addictions Vaucluse-Camargue RESAD 84.

Dernière minute

L'ANGREHC vient d'installer son nouveau siège à Paris (29, rue Didot, 75014 Paris). Cette association, composée de Médecins Généralistes aguerris à la prise en charge des patients toxicomanes et à la prescription de MSO, avait pour but de faciliter la prise en charge de l'hépatite C par les généralistes en lien avec les hépatologues. Depuis sa dernière assemblée générale, l'ANGREHC a décidé d'élargir son champ d'intervention à l'hépatite B, l'hépatite métabolique et toutes les hépatopathies chroniques. L'objectif est de permettre aux médecins généralistes de dépister plus précocement la fibrose voire la cirrhose hépatique et d'adresser le patient à l'hépatologue avant le stade des complications. Le prochain séminaire national de l'ANGREHC, qui aura lieu à Paris les 24 et 25 mai 2008, traitera de cette question en présence de 150 médecins généralistes venus de toute la France et d'hépatologues universitaires. Il s'intitulera :

" De l'hépatite C aux hépatopathies chroniques.

Le médecin généraliste et les maladies du foie "

Il abordera, en particulier, la question essentielle du bilan hépatique à réaliser en médecine générale, lors d'une demande de bilan de santé d'un patient et des paramètres biologiques à y inclure afin de dépister une éventuelle maladie du foie. De même, un point actualisé sera fait sur les traitements de l'hépatite B et C et de la cirrhose hépatique. Enfin, une discussion sera lancée sur la possibilité pour les médecins généralistes de primo-prescrire l'interféron et le rébétol pour les hépatites minimales, non compliquées, de génotype 2 et 3 (qui ont un très bon taux de réponse au traitement) et en liaison avec les hépatologues.

L'ANGREHC a élu un nouveau président à la suite du départ de Jean-Louis Boujenah, élu président d'honneur. Elle élabore et met en place des dispositifs novateurs comme les mini-réseaux de proximité afin de favoriser l'accès aux soins des patients les plus vulnérables.

Dr AKNINE Xavier

Président de l'ANGREHC. Tél 01-45-43-52-84. Email : angrehc@wanadoo.fr

Infos brèves

Cannabis, cancerigène ou anti-cancer

En janvier, deux sites internet différents ont diffusé des résumés d'article affirmant en titre, sur le premier : « Cannabis, plus cancerigène, tu meurs ! », alors que le second titre, « Les cannabinoïdes inhiberaient l'invasion des cellules cancéreuses »... Le premier de ces deux sites, un blog canadien (www.toxicoquebec.com) fait référence à une étude publiée dans le « Journal of the National Cancer Institute » qui met en évidence l'action anti-métastatique importante des cannabinoïdes. A quelques clics de là, sur le site français de Destination Santé (www.destinationsante.com), il est fait état d'une étude néo-zélandaise, qui selon le commentaire qui en est fait, est la première à mettre à jour « aussi clairement » le pouvoir cancerigène du cannabis. Donc fumer du cannabis donne le cancer et prendre des cannabinoïdes le soigne ! Evidemment, dans le second cas, ils ne sont pas fumés...

Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. Richard Beasley et al. Thorax. 2007 Jul 31.

&

Inhibition of Cancer Cell Invasion by Cannabinoids via Increased Expression of Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases-1. Robert Ramer, Burkhard Hinz. JNCI Journal of the National Cancer Institute, December 25, 2007.

1 milliard de décès attribué au tabagisme au cours de ce Siècle ?

Le 7 février 2008, l'Organisation Mondiale de la Santé a annoncé qu' 1 milliard de personnes à travers le monde pourraient, au cours de ce siècle, décéder des causes du tabagisme à moins qu'une action urgente soit mise en place. Le rapport de l'OMS fournit des statistiques mondiales sur le nombre de décès liés au tabagisme :

- Le tabac a provoqué 100 millions de morts au cours du 20^{ème} siècle.
- Le tabagisme est à l'origine du décès de 5,4 millions de personnes par an.
- Le tabac est un facteur de risque pour six des huit principales causes de décès dans le

monde : maladies cardiaques, attaques cérébro-vasculaires et surtout cancer.

Le rapport de l'OMS sur l'Epidémie Mondiale du Tabagisme 2008, indique que "sur plus d'1 milliard de fumeurs, environ 500 millions décèderont de leur tabagisme "

Ce rapport mentionne également que, sans intervention, le nombre de décès liés au tabagisme atteindra plus de 8 millions par an d'ici 2030, et 80 % de ces cas devraient survenir dans les pays en voie de développement. Pour faire reculer le nombre de décès lié au tabac, l'OMS recommande six stratégies regroupées sous le vocable « MPOWER » :

Monitoring : surveiller la consommation de tabac et les politiques de prévention

Protecting : protéger la population contre la fumée du tabac

Offering : offrir une aide à ceux qui souhaitent arrêter

Warning : avertir des dangers du tabagisme

Enforcing : interdire la publicité sur le tabac, la promotion, et le sponsoring

Raising : augmenter les taxes sur le tabac

SOURCES : Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Rapport sur l'Épidémie Mondiale du Tabagisme, 2008. Communiqué de presse, OMS.

L'allaitement par des mères prenant de la méthadone semble sans risque

Une étude récente publiée début 2008 dans la revue « Pediatrics » confirme l'absence de risque liée à l'allaitement par des mères recevant un traitement de substitution par la méthadone. D'une part, la quantité moyenne de méthadone ingérée par les nouveaux-nés n'excède pas 0,2 mg par jour au 30^{ème} jour de l'allaitement, et d'autre part, l'évaluation neuro-comportementale réalisée au 3^{ème}, 14^{ème} et 30^{ème} jour de l'allaitement ne montre pas d'effets significatifs.

Methadone Maintenance and Breastfeeding in the Neonatal Period. Lauren M. Jansson et al. PEDIATRICS Vol. 121, No. 1 January 2008.

Le Comité de Rédaction

Substitution et réincarcération :
Éléments d'analyse d'une relation complexe.
Résultats d'une étude prospective menée auprès de 507 patients
incarcérés en maison d'arrêt entre 2003 et 2006

*Ivana OBRADOVIC¹, Jean-Noël MARZO², Michel ROTILY³, Fadi MEROUEH⁴,
Pierre-Yves ROBERT⁵, Bruno VANRENTERGHEM⁶, Frédérique SELTZ⁷,
Patrick VOGT⁸ et le groupe RECAMS⁹*

1 : OFDT, 2 : UCSA de Villepinte et de Nanterre, 3 : ClinSearch, Bagneux, 4 : UCSA Villeneuve lès Maguelone, 5 : UCSA
Nantes, 6 : UCSA de Dunkerque, 7 : UCSA d'Osny, 8 : UCSA de Mulhouse,
9 : Réseau d'Etudes sur les Conduites Addictives, Médicament et Société

Les effets positifs des traitements de substitution aux opiacés (TSO), développés en France à partir des années 90, sont aujourd'hui largement reconnus : réduction significative de la morbidité, liée en particulier aux risques infectieux associés à l'usage de drogues par voie intraveineuse, recul des overdoses, diminution des pratiques de partage du matériel lié à l'injection. L'accès aux traitements de substitution s'accompagne aussi d'une amélioration du recours au système de soins : il facilite l'accès aux traitements antirétroviraux et le suivi médical des patients et favorise leur insertion sociale. Néanmoins, il reste difficile d'apprécier l'effet propre de la diffusion des traitements de substitution sur la dynamique épidémiologique des infections virales : les TSO relèvent en effet d'une politique de réduction des risques globale, mise en place à partir de la fin des années 1980 [Costes, 2003]. Or, en France comme dans de nombreux autres pays européens [Turnbull, McSweeney, 2000], la disponibilité des traitements de substitution en milieu pénitentiaire ne va pas de soi [Michel, Maguet, 2003], même s'il a été clairement démontré que leur mise à disposition pouvait contribuer à la réduction des risques pendant l'incarcération [Dolan, Hall, Wodak, 1996].

Les cas de mésusage et de trafic, rapportés à propos de la buprénorphine haut dosage (BHD), expliquent en partie les résistances persistantes à l'égard des traitements de substitution, parmi certains professionnels des soins exerçant en milieu fermé [Obradovic, 2004]. Cependant, l'impact propre des traitements à la méthadone et à la BHD a été peu évalué en milieu carcéral [Levasseur et al., 2002]¹, alors même que les usagers de drogues illicites y sont sur-représentés : près d'une personne sur 10 entrant en détention déclare une utilisation prolongée et régulière d'opiacés au cours des 12 mois précédant l'incarcération, c'est-à-dire 7 fois plus qu'en milieu libre. En outre, les relations entre la prise en charge sanitaire et la réincarcération ont été peu étudiées, du fait notamment des carences du système d'information statistique existant, en France comme ailleurs, sur la réincarcération des détenus usagers de drogues.

¹ Cette étude rétrospective concernant neuf maisons d'arrêt françaises a été réalisée de décembre à mars 2000 (sur la base de 3 606 dossiers médicaux, réunis entre mai et juillet 1997). Elle interrogeait le lien entre traitements de substitution prescrits en milieu carcéral et réincarcérations dans les trois années et demi suivant l'incarcération de 1997. Elle montrait que la prise d'un TSO durant une période d'incarcération réduit le nombre des réincarcérations ultérieures par rapport aux sujets ayant bénéficié d'un sevrage : après plus de trois ans, 19 % des sujets ayant reçu un traitement de substitution ont été réincarcérés, contre 39 % de ceux qui ont fait l'objet d'un sevrage. La portée de cette étude était cependant limitée, du fait du faible nombre de maisons d'arrêt qui ont participé à l'enquête (ce qui pose la question de leur représentativité) et de la méthode rétrospective employée, qui supposait de retrouver les dossiers des patients correspondant à une période déterminée d'incarcération et qui a donc soulevé le problème de l'exhaustivité des données recueillies. Ce travail était présenté d'ailleurs comme une simple étude de faisabilité d'une possible recherche prospective.

En 2003, une étude épidémiologique a été lancée par un groupe de recherche réunissant le RECAMS, le GIP Recherche Droit et Justice et l'OFDT. L'objectif de la recherche était de tester la corrélation entre la prise d'un traitement de substitution aux opiacés prescrit lors de la première semaine d'incarcération et la réincarcération, au cours des 24 mois suivants. Le suivi de cette étude, menée sous la direction scientifique de Clinsearch et coordonnée par le RECAMS, a été assuré par un comité de pilotage constitué des représentants du groupe de recherche et des autorités sanitaires et judiciaires (Direction générale de la santé, Direction de l'hospitalisation et des soins, Direction de l'administration pénitentiaire). L'étude a été menée en maison d'arrêt. Les patients décrits dans l'enquête sont donc des prévenus en attente de jugement et des condamnés dont le reliquat de peine est inférieur à un an ou en attente d'affectation dans un établissement pour peine. Elle a permis de décrire le profil général des détenus dépendants aux opiacés mais aussi de mener une étude prospective, la première du genre en France, sur une période de 24 mois, de façon à évaluer le taux de réincarcération des détenus ayant bénéficié de TSO, par rapport au groupe-témoin des détenus qui n'en ont pas bénéficié pas de TSO au moment de leur entrée en détention. Cette analyse a permis de pointer les facteurs associés à la réincarcération. Enfin, l'enquête s'est attachée à mettre en exergue les différences de profils entre les personnes bénéficiant d'un TSO à l'entrée en détention (pour la première fois ou non) et celles dont la substitution a été interrompue ou non renouvelée à l'entrée en prison, qui sont autant d'éléments utiles, en termes d'aide à la décision, pour repérer les signes prédictifs d'un abandon du traitement (ou anticiper un abandon du traitement).

Repères méthodologiques

L'objectif initial de l'enquête était d'étudier l'impact des traitements de substitution par buprénorphine ou méthadone sur la réincarcération de détenus dépendants aux opiacés, de façon prospective, sur une durée de deux ans (de juin 2003 à septembre 2006). Toutefois, pour des raisons de faisabilité en maison d'arrêt, l'étude n'a pas été randomisée. Elle ne prétend donc pas être une étude de cas-témoins : elle s'attache plutôt à décrire précisément la population des entrants dépendants aux opiacés, à observer les modalités de prise en charge socio-sanitaire de ces personnes avant, puis pendant l'incarcération, et leur éventuelle incidence sur le devenir médical et pénal des patients bénéficiant de TSO.

L'étude a été menée auprès de médecins volontaires exerçant dans les unités médicales de 47 maisons d'arrêt (sur 117 en France métropolitaine), sans distinction de pratique à l'égard de la substitution. Elle a permis d'inclure 507 patients sur la base des critères suivants : prévenus ou condamnés, dans leur première semaine d'incarcération et dépendants aux opiacés (quel que soit le mode de prise des opiacés), bénéficiant ou non d'un traitement de substitution (prescrit avant ou pendant la présente incarcération), volontaires pour participer à l'étude et signataires à ce titre d'une lettre de consentement éclairé. Les détenus mineurs, transférés d'un autre établissement ou refusant de participer n'ont pas été inclus dans l'étude.

L'étude a comporté trois phases distinctes :

■ L'inclusion des patients au cours de la première semaine d'incarcération, de juin 2003 à septembre 2004. Si le patient répondait aux critères d'inclusion, le médecin-enquêteur complétait en sa présence 4 questionnaires : un questionnaire médical (caractéristiques socio-démographiques, dépendance aux opiacés et historique de la toxicomanie, état de santé et antécédents médicaux), un questionnaire dit « pharmacie » examinant les traitements prescrits au patient lors de son entrée en maison d'arrêt (notamment liés à la dépendance aux opiacés et aux consommations de psychotropes), un questionnaire dit « de réincarcération » et un questionnaire

« de mortalité » dont seule la partie concernant l'identité du patient était remplie, pour pouvoir faire l'objet d'une exploitation ultérieure. Ces deux derniers questionnaires ont été complétés pendant les phases suivantes de l'étude.

■ Le recueil des données de réincarcération, obtenu à partir du Fichier national des détenus (FND) de la Direction de l'administration pénitentiaire, consulté pendant trois années successives (octobre 2004, septembre 2005 et octobre 2006). Ces données concernaient les séjours en détention successifs, les dates de libération et le statut pénal des patients (prévenu, condamné ou les deux).

■ Les données concernant les dates et les causes d'éventuels décès ont été recherchées systématiquement auprès de l'INSEE, de l'INSERM et des instituts médico-légaux. L'analyse des facteurs de mortalité, du fait du faible nombre de décès 24 mois après l'inclusion (10 décès, soit un taux annuel de mortalité brute de 1 %), n'est pas statistiquement significative entre les deux groupes. Les données individuelles pour chaque patient proviennent donc de trois sources différentes : le médecin-enquêteur, le Ministère de la Justice et l'INSEE-INSERM. Les maisons d'arrêt qui ont participé représentent 46 % de la capacité d'accueil de l'ensemble du territoire. Elles sont majoritairement de petite taille (1 à 400 places pour 77 % d'entre elles) : 19 % sont de capacité moyenne (400 à 1 000 places) et 4% sont des établissements de plus de 1 000 places. Les maisons d'arrêt en Ile-de-France et dans le Languedoc- Roussillon totalisent près de la moitié des patients étudiés, alors que celles situées dans le Centre et en Bourgogne n'ont réalisé qu'une seule inclusion.

Profil général des détenus en maison d'arrêt dépendants aux opiacés

Les 507 patients inclus dans l'étude ont en moyenne 30 ans [18-49]. Ce sont majoritairement des hommes (96 %), condamnés (60 %, vs 40 % de prévenus), sans enfant (54 %), titulaires d'un niveau d'études équivalant au BEP ou au CAP (57 %, vs 16 % avec un niveau d'études BEPC, 13 % de niveau bac ou supérieur, 11 % de niveau école primaire et 3 % autres). Environ un tiers était en situation d'activité professionnelle avant l'incarcération (35 %), 28 % étaient bénéficiaires du RMI, 24 % bénéficiaires d'allocations sociales, à la charge d'un tiers ou relevant d'autres types de situations et 13 % au chômage. La majorité des patients occupaient un logement indépendant avant l'incarcération ou bien vivaient chez leurs parents (36 % et 37 %). Environ 10 % étaient sans domicile fixe. Du point de vue de la situation pénale, 78 % des personnes détenues dépendantes aux opiacés avaient déjà connu un épisode d'incarcération, voire plusieurs (4 en moyenne). Leur âge lors de la première incarcération était de 20 ans en moyenne. À l'incarcération, 79 % des entrants dépendants aux opiacés déclaraient être sous traitement de substitution (soit 394 sujets). Parmi eux, la plupart (82 %) étaient déjà sous TSO avant l'incarcération et 18 % ont bénéficié d'une initialisation à l'incarcération, ce qui rejoint les chiffres nationaux recueillis pour l'ensemble des établissements pénitentiaires² [Morfini, Feuillerat, 2004]. La part de la BHD parmi les prescriptions de TSO dans le mois précédant l'incarcération avoisine 63 %. La majorité des détenus dépendants bénéficiait par ailleurs d'une couverture maladie (54 %) et avait déjà bénéficié d'une prise en charge médicale pour un problème de drogues (84 %), la plupart du temps initiée par un médecin de ville (54 %). Environ 37 % se sont vu prescrire un anxiolytique dans le mois précédant l'incarcération, 22 % un hypnotique, 12 % des antidépresseurs et 9 % des neuroleptiques. Les indicateurs de santé mentale et physique dans cette population traduisent une fragilité intrinsèquement liée aux pratiques d'usage de drogues. À l'inclusion, 23 % déclaraient des antécédents d'overdose et un quart

² La dernière édition de l'enquête sur les traitements de substitution en milieu carcéral (février 2004) donne 85% de poursuites de traitement et 15 % d'initialisations. Elle relève également que la part des traitements initiés est plus importante dans les établissements pour peine (42 %) que dans les maisons d'arrêt (21 %), bien que les détenus de maisons d'arrêt soient proportionnellement plus nombreux à bénéficier de tels traitements.

environ a connu une hospitalisation en soins psychiatriques hors sevrage (24 %). En outre, 37 % avaient déjà fait une tentative de suicide. En outre, l'âge des personnes détenues dépendantes aux opiacés lors de la première injection d'héroïne était de 20 ans en moyenne.

Facteurs associés à la réincarcération

Trois ans après le début des inclusions, 94% de ces patients avaient été libérés (n=472) et 6% (n=29) étaient toujours incarcérés (condamnés effectuant le restant de leur peine ou prévenus en attente de jugement à l'inclusion, incarcérés en tant que condamnés deux ans plus tard). Parmi les 472 personnes dépendantes aux opiacés sorties de détention pour l'infraction à l'origine de l'incarcération, la moitié ont été réincarcérées au moins une fois³ (n=238).

Les patients sous TSO à l'inclusion présentent plus souvent des profils marqués par un cumul de condamnations pénales. En effet, la part de patients réincarcérés au moins une fois apparaît légèrement plus élevée parmi les détenus qui étaient sous TSO lors de la première semaine d'incarcération (52 % vs 41 %, p=ns). Cette observation ne permet pas d'établir un lien de causalité entre le fait d'avoir bénéficié d'un TSO et la réincarcération à deux ans : elle soulève néanmoins une série de questions quant au lien entre substitution et réincarcération.

Le différentiel que l'on observe dans la part des patients bénéficiaires d'un TSO selon le statut pénal n'est pas interprétable en tant que tel : il peut refléter une différence de structure dans le profil pénal des patients. Autrement dit, ce rapprochement entre les chiffres de la substitution et ceux de la réincarcération permet simplement d'appréhender la complexité de la relation qui lie ces deux notions et de pressentir l'importance des variables explicatives exogènes – dont toutes n'ont pas été, et pourraient difficilement être incluses dans l'enquête.

Il peut s'agir de variables socio-familiales (statut matrimonial, par exemple) ou pénales, reconnues dans de nombreuses études comme « facteurs de récurrence » : en effet, si la fréquence de la récurrence dépend de la nature de l'infraction, elle varie aussi en fonction du quantum de la peine prononcée, et ces caractéristiques sont statistiquement dépendantes [Kensey, 2007]. Par ailleurs, on sait qu'il existe une corrélation positive entre la proportion de temps passé en détention et le taux de retour en prison : autrement dit, la présentation du taux de réincarcération ainsi mesuré est ambivalente dans la mesure où le sur-risque d'une nouvelle incarcération est d'autant plus élevé que le casier judiciaire d'un patient est « chargé ».

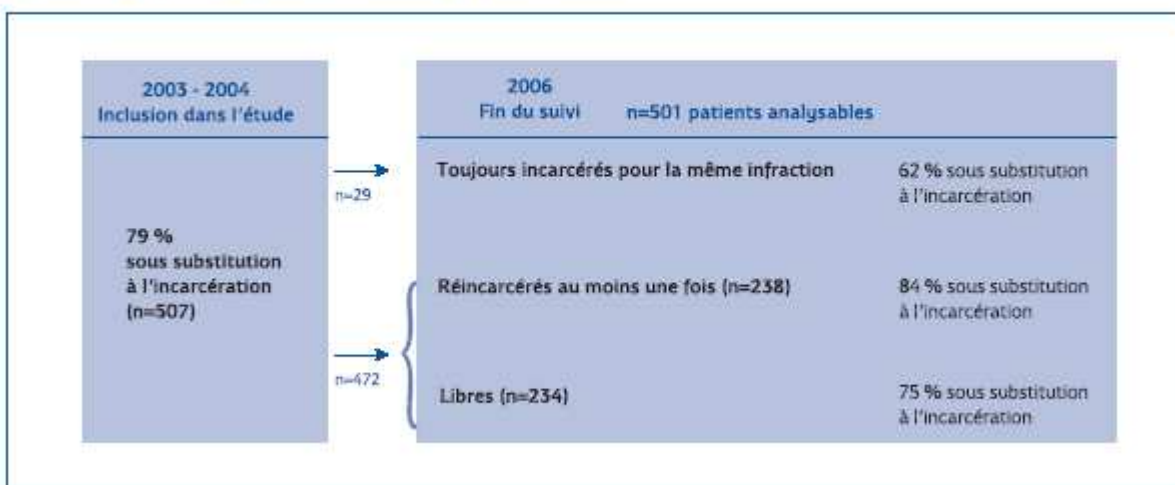
Il faut rappeler aussi que l'étude n'a pas pris en compte, dans le calcul du taux de réincarcération, la période d'exposition au risque de réincarcération. En d'autres termes, la date de réincarcération n'ayant pas été recueillie lors des consultations successives du Fichier national des détenus, le taux de réincarcération n'a pu être pondéré de façon à prendre en considération le temps moyen effectivement passé en liberté, avant une nouvelle incarcération (ou non).

Le statut vis-à-vis de la substitution apparaît donc clairement comme un facteur de confusion et remet en cause la légitimité d'une analyse fondée sur l'hypothèse d'une influence propre de la substitution sur la probabilité individuelle d'un retour en détention.

³ Le taux de réincarcération a été calculé pour chaque patient, en tenant compte de la durée totale du suivi en mois et en écartant de l'échantillon les 29 patients toujours incarcérés 3 ans après l'inclusion (soit un échantillon de 478 patients).

En somme, cette étude met en lumière deux types de facteurs significativement associés à la réincarcération. Le plus manifeste tient au fait d'avoir déjà connu un ou plusieurs épisodes d'incarcération et à la précocité de la primo-détention : 87 % des patients dépendants aux opiacés réincarcérés après deux ans avaient déjà fait l'objet d'une peine d'emprisonnement (vs 73 % parmi les patients libérés et non réincarcérés), 5 fois en moyenne (vs 4 fois), avec une primo-incarcération à 19 ans en moyenne (vs 21 ans). Le second élément significatif tient au passé de la toxicomanie des détenus dépendants aux opiacés. Le fait d'avoir connu un ou plusieurs antécédents d'overdose est associé à un sur-risque de réincarcération. Parmi eux, 30 % ont connu au moins un épisode de surdose (vs 20 % chez les détenus libérés non réincarcérés). Si cette enquête prospective n'offre pas de résultats nouveaux quant aux déterminants du lien entre substitution et réincarcération, elle permet toutefois de différencier plus finement le profil des usagers d'opiacés présentant un sur-risque de réincarcération d'une part, mais aussi celui des usagers d'opiacés faisant l'objet de TSO lors de l'incarcération.

Schéma rétrospectif illustrant la situation pénale en fin de suivi des patients inclus dans l'étude lors de leur incarcération en 2003-2004



Comparatif des profils d'usagers d'opiacés bénéficiaires ou non de TSO

Du point de vue socio-démographique, il n'existe aucune différence de profil entre les populations d'usagers d'opiacés bénéficiant ou non de TSO. Les traits distinctifs concernent la situation pénale, l'historique médical et les pratiques de consommation de psychotropes.

Un passé pénal plus chargé parmi les personnes détenues sous TSO

Les patients sous TSO à l'incarcération déclarent plus souvent des antécédents judiciaires : 81 % ont déjà été incarcérés (vs 68 % des patients ne bénéficiant pas de TSO) et le nombre moyen de séjours en détention déclarés est également plus élevé (6 en moyenne, vs 4,6). En outre, leur âge lors de la première incarcération est plus précoce : 20,7 ans en moyenne, vs 22,4 ans. Il semble donc que les détenus dépendants aux opiacés bénéficiaires de TSO lors de la première semaine d'incarcération se distinguent par un cumul de condamnations plus élevé et des trajectoires pénales plus anciennes et plus précoces. Il faut interpréter ces données qui semblent suggérer un lien entre substitution et profil pénal avec précaution.

L'enquête ne permet pas de connaître la nature de l'infraction pénale à l'origine de l'incarcération lors de l'inclusion (ou des épisodes d'incarcération précédents), et notamment la part des infractions à la législation sur les stupéfiants parmi les condamnations. On ne connaît pas

d'avantage les délais de retour en prison (pour les détenus ayant déjà un historique d'incarcération) ou la durée de la peine, qui permettrait de distinguer les patients selon la gravité de l'infraction commise. Par ailleurs, sur le versant médico-pénal, on ne dispose d'aucune précision sur l'ancienneté de la prise en charge de la dépendance aux opiacés en lien avec le parcours pénal : comment les épisodes d'incarcération, quand ils se répètent, s'intègrent-ils dans l'historique médical du patient ?

On peut penser par exemple que « l'entrée en substitution » est associée à certains profils d'usagers d'opiacés (ceux qui ont commencé à consommer précocement, ou ceux qui ont des fréquences de consommation plus élevées), qui se trouvent être, par ailleurs, des délinquants plus actifs, c'est-à-dire plus facilement repérés (et repérables) par les services répressifs.

On peut aussi envisager que la « lourdeur » du dossier pénal contribue à expliquer une plus grande fréquence des TSO: on sait en particulier que l'initialisation de TSO est plus couramment pratiquée dans les établissements pour peine (accueillant a priori des condamnés à des peines de plus d'un an) [Morfini, Feuillerat, 2004 ; Obradovic, 2004]. Enfin, les pratiques médicales pourraient elles-mêmes influencer sur les chances d'avoir accès, ou non, à un TSO, indépendamment des caractéristiques individuelles des patients : on pourrait s'interroger, en parallèle, sur les critères qui font qu'un usager dépendant aux opiacés est jugé, en pratique, éligible à une prescription de méthadone ou de BHD. La substitution serait-elle plus souvent prescrite, par exemple, à des détenus qui ont déjà un historique d'incarcération ? Ont-ils bénéficié d'une prescription de TSO au cours d'une incarcération antérieure ?

Des antécédents médicaux plus fréquents et une meilleure couverture maladie parmi les patients sous TSO

Les détenus sous TSO se distinguent par une plus grande prévalence de certaines co-morbidités psychiatriques : ils sont deux fois plus nombreux à déclarer une hospitalisation psychiatrique au cours de la vie, en dehors des cas d'hospitalisation pour sevrage (27 % vs 13 %) ; ils sont significativement plus nombreux également à avoir déjà fait une tentative de suicide (40 % vs 26 % des patients ne bénéficiant pas de TSO) et à rapporter des antécédents d'overdose (27 % vs 13 %). Près d'un détenu sous TSO sur cinq (16 %) a même connu plus d'un épisode de surdose au cours de sa vie.

De même, les détenus sous TSO déclarent plus fréquemment l'usage d'au moins un psychotrope au cours du mois précédant l'incarcération (55 % des patients sous TSO vs 35 % des patients ne bénéficiant pas de TSO), qui s'avère être, le plus souvent, un anxiolytique ou un hypnotique (52 % des patients sous TSO vs 29 % des patients qui n'en bénéficiaient pas à l'inclusion). En outre, les détenus sous TSO connaissent plus fréquemment leur statut VHC (88 % vs 74 %) et leur statut VIH (88 % vs 78 %). Parmi ceux-ci, 44 % sont séropositifs au VHC, soit deux fois plus que chez ceux qui ne bénéficient pas de TSO.

Enfin, les détenus sous substitution sont plus nombreux à bénéficier de la CMU (59 % vs 44 % des patients non bénéficiaires de TSO) et parallèlement, moins nombreux à ne bénéficier d'aucune couverture maladie (5 % vs 17 %). Cette meilleure prise en charge sanitaire peut s'expliquer par le fait que les patients sous substitution se perçoivent plus souvent en mauvais état de santé : 34 % jugent leur état de santé « plutôt mauvais » ou « très mauvais », vs 22 % des détenus ne bénéficiant pas de TSO.

Des prescriptions d'anxiolytiques, de neuroleptiques et d'hypnotiques plus fréquentes parmi les dépendants aux opiacés ne bénéficiant pas de TSO

Les données collectées auprès des pharmacies confirment que les personnes détenues ne bénéficiant pas de TSO font significativement plus souvent l'objet de prescriptions d'anxiolytiques (47 % vs 34 %), de neuroleptiques (46% vs 14 %) et d'hypnotiques (45 % vs 30 %) que les personnes sous TSO. On peut faire l'hypothèse que la relative sur-consommation, chez les patients ne bénéficiant pas de TSO, de neuroleptiques, en principe réservés aux patients atteints de troubles graves et déconseillés pour les usagers d'héroïne, répondrait au besoin exprimé par ce type de patients de soulager des états d'agitation. Les antidépresseurs font exception à cette tendance à la sur-consommation de psychotropes par les patients ne bénéficiant pas de TSO, puisque les patients sous substitution sont plus nombreux à y avoir recours (12 %, vs 6% des patients qui ne sont pas sous TSO), même si la différence est un peu moins significative que pour les autres médicaments psychotropes.

Conclusion

L'enquête confirme que l'accès aux moyens de traitement de la dépendance aux opiacés a largement progressé en milieu carcéral et que l'entrée en milieu carcéral ne se traduit plus que marginalement par un arrêt des traitements en cours. L'étude souligne aussi que le recours à la BHD reste majoritaire⁴.

L'apport principal de ce travail consiste d'une part à montrer la fréquence de la réincarcération des détenus, d'autre part à décrire les différences de profils entre les dépendants aux opiacés bénéficiant d'un TSO ou non. Les patients sous substitution se distinguent par un historique pénal et des antécédents d'incarcération plus lourds, à l'image d'itinéraires de vie plus heurtés. Ils sont plus nombreux à juger leur état préoccupant ; leur recours aux soins et leur couverture sociale sont meilleurs et ils sont moins sujets aux prescriptions de psychotropes durant la détention. Ainsi, le fait de bénéficier d'un TSO apparaît comme un marqueur de fragilité, sur les plans judiciaire et psychiatrique en particulier ; néanmoins, les patients sous TSO sont plus portés que les autres vers une démarche de soins.

Si les résultats de l'étude sont non conclusifs du point de vue du lien entre substitution et réincarcération, c'est en partie du fait du différentiel de profil des bénéficiaires de TSO en termes d'avenir pénal. Si les résultats de l'étude ne sont pas conclusifs du point de vue du lien entre substitution et réincarcération, c'est en partie du fait du différentiel de profil des bénéficiaires de TSO, en termes d'avenir pénal. Compte tenu des limites de l'enquête, qui ne saurait être une étude d'impact de la substitution (une étude randomisée n'étant pas réalisable en milieu pénitentiaire), le résultat le plus saillant porte sur les facteurs de « vulnérabilité » repérables chez les patients bénéficiaires d'un TSO. Alors même que l'on connaît les bénéfices individuels des traitements de substitution, il s'avère que le fait d'avoir été sous TSO lors d'une incarcération antérieure ne semble pas être un facteur de protection contre une nouvelle incarcération.

L'un des facteurs explicatifs tient justement à une relative « inégalité des chances de réinsertion » dès l'entrée en prison. Les études existantes montrent que la prise d'un TSO durant une période

⁴ Ces deux aspects de l'étude des traitements de substitution en milieu carcéral seront plus longuement abordés dans un prochain numéro de *Tendances*, consacré à la question de l'initialisation des traitements par méthadone en milieu pénitentiaire et à l'analyse des pratiques médicales de prescription de TSO. Le rapport final de l'enquête faisant le bilan de l'application de la circulaire du 30 janvier 2002 relative à la primo-prescription de méthadone par les médecins exerçant en établissement de santé sera prochainement disponible en ligne [Canarelli, Obradovic, 2008].

d'incarcération réduit le nombre des réincarcérations ultérieures par rapport aux sujets ayant bénéficié d'un sevrage [Levasseur, 2002]. Néanmoins, la substitution n'aurait pas d'influence propre sur la probabilité d'un retour en détention.

La réussite du traitement de la dépendance semble donc associée à la nécessité de l'accompagnement de ces patients. Les patients se distinguent par un cumul de problèmes sociaux plus importants et une dépendance plus ancienne ; cette fragilité actualise donc la question de leur encadrement dans la prise en charge sanitaire pendant la détention, dans une optique d'insertion à la sortie et de prévention de la récidive pénale. Les perspectives de recherche que fait émerger cette étude ont donc partie liée avec la problématique du suivi socio-éducatif avant l'incarcération, au cours de la période de détention et également à la sortie. L'étude montre en outre que ce suivi psychosocial et éducatif correspond à une attente de la part des personnes détenues.

Cette étude a été réalisée avec des financements provenant du laboratoire Schering-Plough, de l'OFDT et du GIP Recherche Droit et Justice.

Références

- Canarelli (T.), Obradovic (I.), *Initialisation d'un traitement par méthadone en milieu hospitalier et en milieu pénitentiaire. Analyse des pratiques médicales depuis la mise en place de la circulaire du 30 janvier 2002 relative à la primoprescription de méthadone par les médecins exerçant en établissement de santé*, Saint-Denis, OFDT, 2008 (à paraître).
- Costes (J-M.) (dir.), *Substitution aux opiacés. Synthèse des informations disponibles de 1996 à 2001 en France*, OFDT, Paris, juin 2003, 80 p.
- Dolan (K.), Hall (W.), Wodak (A.), *Methadone maintenance reduces injecting in prison*, BMJ 1996; 312(7039):1162.
- Draine (J.), Solomon (P.), Meyerson (A.), *Predictors of reincarceration among patients who received psychiatric services in jail*, Hosp.Community Psychiatry, 1994; 45(2): 163-7.
- Kensey (A.), *Prison et récidive*, Armand Colin, Paris, 2007.
- Levasseur (L.), Marzo (J-N.), Ross (N.), Blatier (C.), Lowenstein (W.), « Fréquence des réincarcérations dans une même maison d'arrêt : rôle des traitements de substitution », *Annales de Médecine Interne*, 2002, 153(3).
- Michel (L.), Maguet (O.), *L'organisation des soins en matière de traitements de substitution en milieu carcéral*, rapport pour la Commission nationale consultative des traitements de substitution, 2003.
- Morfini (H.), Feuillerat (Y.), *Enquête sur les traitements de substitution en milieu pénitentiaire : février 2004*, document DGS/DHOS (non publié).
- Mouquet (M-C.), « La santé des personnes entrées en prison en 2003 », DREES « *Études et résultats* », n°386, mars 2005.
- Obradovic (I.), *Addictions en milieu carcéral*, 2003, OFDT, Saint-Denis, décembre 2004.
- Rotily (M.), Delorme (C.), Galinier (A.), Escaffre (N.), Moatti (JP.), *HIV risk behaviour in prison and factors associated with reincarceration of injecting drug users*, Presse Méd.2000; 29(28): 1549-56.
- Turnbull (P.), McSweeney (T.), *Drug treatments in prison and aftercare: a literature review and results of a survey in European countries. Drug misusing offenders in prison and after release 2000*, Strasbourg: 41-59.

La rédaction du Flyer remercie l'OFDT, et en particulier Jean-Michel COSTES, le directeur de publication de la revue **Tendances** de nous permettre de reproduire ici cet article publié dans le numéro 57 de Décembre 2007. Le rapport complet est disponible sur ce lien :

<http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/publi/rapports/rap08.html>