

LE FLYER

Bulletin de liaison des CSST/CSAPA et CAARUD, médecins et pharmaciens
d'officine impliqués dans l'accompagnement des usagers de drogues, services
d'addictologie et équipes de liaison et services de soins en milieu pénitentiaire

Février 2011

N° 42

- **Editorial** : page 3
Le comité de rédaction
- **Traitement de substitution en milieu rural par un service
Intersectoriel d'addictologie** page 6
Dr Annie RUPERT et al., CH Plouguernevel (22)
- **Variations génétiques et variabilités de réponse à la méthadone** page 10
Florence NOBLE, Paris (75)
- **Procréation médicalement assistée chez un couple dépendant des opiacés** page 14
Dr Jean-Philippe LANG, Maica REICHERT, Strasbourg (67)
- **Addiction et Contradiction** page 18
Dr Jean-Marc COHEN, Nice (06)
- **Analyse bibliographique** : page 20
**Risque de décès pendant et après un TSO en médecine de ville
& commentaire de la rédaction (Dr Laurent MICHEL)**
- **Commentaires de lecture adressés à la rédaction et info brève** page 22

Comité scientifique du Flyer

Rédacteur en chef : Mustapha BENSLIMANE, Nova Dona, Paris.

Comité de rédaction : Dr Laurent MICHEL (Limeil-Brévannes), Dr Béatrice CHERRIH (Charleville-Mézières), Stéphane ROBINET (Strasbourg), Dr Pierre BODENEZ (Brest), Christine CALDERON (Paris), Dr Yves CAER (Nîmes), Dr Maroussia WILQUIN (Abbeville), Dr Sophie VELASTEGUI (Clermont).

Comité de lecture : Dr Richard LOPEZ (Champigny-sur-Marne), Dr Pierre LAUZON (Montréal), Dr Didier BRY (Avignon), François LAFRAGETTE (Paris), Dr Nelson FELDMAN (Genève), Dr Karine BARTOLO (Marseille), Dr Xavier AKNINE (Paris), Fabrice OLIVET (Paris), Dr Antoine GERARD (Le Puy-en-Velay), Dr Brigitte REILLER (Bordeaux), Dr Jean-Pierre JACQUES (Bruxelles), Dr Olivier POUCKET (Metz), Dr Thierry LEDENT (Carvin), Dr Catherine PECQUART (Paris), Dr Colette GERBAUD (Nice).

Pour écrire à la rédaction du Flyer :

Mustapha BENSLIMANE
Centre NOVA DONA
104, rue DIDOT
75674 PARIS CEDEX 14

E-mail : revue.leflyer@gmail.com

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/



télécharger les bulletins
"Flyer"

"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"

Le 3 décembre 2010, le colloque « Les 10 ans du Flyer » a réuni près de 300 personnes à l'Espace Saint-Martin à Paris.

Ce fut l'occasion pour nous, comité de rédaction et certains membres du comité de lecture, de rencontrer ceux qui en le lisant font vivre la revue. Nous avons rappelé qu'avec 20 000 exemplaires envoyés par la poste (*grâce au soutien de notre partenaire*) et les recherches d'articles sur le site rvh-synergie.org, « Le Flyer » était la revue la mieux diffusée, sinon la plus lue, dans le domaine des addictions.

Le succès de cette rencontre nous a incité à en programmer sa répétition sur 3 régions. Nous vous annonçons d'ores et déjà les dates et lieux des prochains colloques :

Le jeudi 16 juin 2011, au Palais des Congrès à Gérardmer

Le vendredi 16 septembre 2011, au Palais des Congrès à Aix-en-Provence

Le vendredi 23 septembre, au Mercure Lille-Lesquin

Vous pouvez vous inscrire dès à présent à ces colloques qui, nous en sommes sûrs, seront aussi passionnants qu'à Paris, sur l'adresse mail suivante : revue.leflyer@gmail.com

Cette journée fut riche d'échanges, et la rédaction du Flyer tient à remercier les présidents de séance, véritables maîtres du temps entre autres qualités, et les intervenants qui ont su restreindre leur temps de parole afin de permettre aux participants de leur poser les questions.

Les thèmes abordés, qui seront repris tels quels dans les 3 manifestations à venir, ont été les suivants :

Séance 1 : De l'initiation à l'arrêt du traitement, sous la présidence du Pr Raymund Schwan (Nancy), discuté par le Dr Laurent Michel.



- Dosage de méthadone et sécurité au cours des traitements
- Posologie adéquate de méthadone
- De l'opportunité, ou non d'arrêter la méthadone
- Et la présentation de brèves bibliographiques

Cette session a rempli son office semble-t-il puisqu'elle a permis de répondre aux questions ayant trait aux aspects pratiques du traitement et aux notions de sécurité qui s'y rapportent. Des questions dans la salle ont permis d'évoquer la situation de ceux qui ont déjà l'expérience de la méthadone acquise sur le marché parallèle, des aspects médico-légaux, les posologies en milieu carcéral, la relation entre les comorbidités psychiatriques et la posologie quotidienne, le risque d'overdose accru après l'arrêt...



Séance 2 : **Questions médicales**, sous la présidence du Dr Alain Morel (Paris), discutée par le Dr Jacques Bensimon (St-Denis).



- TSO, la dysfonction sexuelle comme effet secondaire du traitement
- L'impact de la méthadone sur la consommation d'alcool
- Méthadone et grossesse, revue de la littérature et données récentes
- Allongement de l'intervalle QT chez les patients recevant un TSO

Là-aussi, les interventions ont suscité beaucoup d'échanges avec la salle : effet-dose sur la dysfonction sexuelle, gynécomasties, hyperprolactinémies, trouble de l'éjaculation...pour le premier sujet. Impact de la posologie sur la consommation d'alcool, association avec le baclofène concernant la consommation d'alcool. Pour méthadone et grossesse, il fut question de PMI, cocaïne et grossesse. Et enfin, les recommandations en matière de suivi cardiaque et de sécurité qui s'y rattachent ont été débattues.



Séance 3 : **TSO en ville**, sous la présidence du Pr Olivier Cottencin (Lille), discutée par le Dr Xavier Aknine (Paris).



- Manifeste des médecins généralistes pour un accompagnement humaniste des patients usagers de drogues en TSO
- Etude observationnelle de l'équivalence thérapeutique des formes sirop et gélule de méthadone
- Consultations mobiles en cabinet de ville par un médecin de Centre Emergence à Paris
- Places respectives de la méthadone, de la buprénorphine et de l'association buprénorphine/naloxone en Belgique, vues par les médecins généralistes en première ligne

Cette session a, en premier lieu, rendu un hommage aux médecins généralistes et il a été rappelé qu'une grande partie des patients suivant un TSO relève de la médecine de ville, même si pour un grand nombre d'entre eux – ceux sous méthadone – un passage en milieu spécialisé l'a forcément précédé. La place respective des deux MSO a été débattue et il a été convenu que la demande du patient devait être intégrée dans le choix, étant entendu que bien souvent, il a l'expérience des 2 molécules. L'expérience des consultations mobiles a démontré que la volonté et l'originalité d'une démarche pouvait contourner légalement un cadre de prescription jugé parfois trop 'rigide'.



Séance 4 : TSO et Réduction des Risques, sous la présidence du Dr William Lowenstein (Boulogne), discutée par le Dr Bertrand Riff (Lille)



- Impact de l'association méthadone + PES sur les séroconversions au VIH et au VHC
- Méthadone et mortalité, de la réduction des risques aux accidents
- Buprénorphine et méthadone pour des patients dépendants aux opiacés – une étude randomisée
- Des infos brèves du Flyer (*prévention OD, salles d'injection, conduite automobile et méthadone...*)

La réduction des risques était à l'honneur au cours de cette session : risque d'overdose, risque de transmission virale, risque au cours de la conduite automobile... La question de la mortalité à l'arrêt a été posée à nouveau ! Les TSO ont été parfois positionnés comme des outils de réduction des risques à part entière, notamment par la présentation de l'étude sur le VHC (Amsterdam Cohort Study).

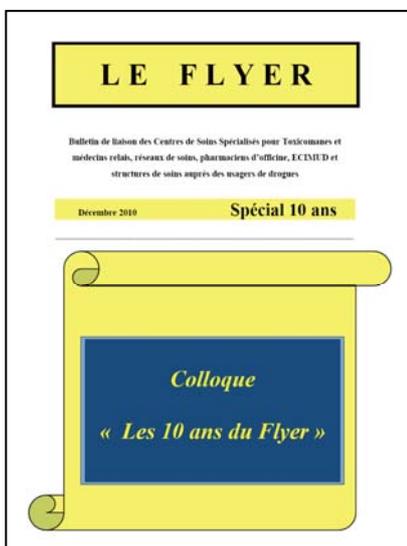


Nous vous donnons rendez-vous à Gerardmer le 16 juin, puis à Lille et Aix-en-Provence en septembre de cette année pour prolonger ces échanges féconds.

Mustapha Benslimane et toute l'équipe de la Rédaction



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.



La préparation du Colloque « *Les 10 ans du Flyer* » a donné lieu à la publication d'un numéro spécial dédié à cet évènement. Il contient notamment des articles récents, ceux choisis pour faire l'objet d'une présentation au cours des différentes sessions du colloque.

Ce numéro est disponible sur le site partenaire à l'adresse ci-dessous :

www.rvh-synergie.org

Il peut être également envoyé dans sa version 'papier' en s'adressant à la rédaction :

revue.leflyer@gmail.com

Traitement de substitution en milieu rural par un service intersectoriel d'addictologie

Dr Annie RUPERT, Dr Jean-Stanislas RONDEL, Bertrand TRUBULT
Centre Hospitalier de PLOUGUERNÉVEL (22)



Introduction

Notre établissement est situé en Centre Bretagne et couvre le secteur sanitaire 08 sur les départements 22 et 56, qui est constitué de deux secteurs de psychiatrie adulte, un secteur de pédo-psychiatrie et un service intersectoriel d'addictologie. Ce service intersectoriel d'addictologie comprend une unité d'hospitalisation de 24 lits et trois Centres Médico-Psychologiques Spécialisés en Addictologie répartis sur tout le territoire (*Rostrenen, Loudéac et Pontivy*).

Le secteur sanitaire 08 compte 130 073 habitants selon le recensement INSEE.

Les « Centres Méthadone » les plus proches sont Saint-Brieuc (*situé à 55 km de Plouguernevel*) et Lorient (*situé à 80 km de Plouguernevel*). Il n'existe pas de transport en commun possible.

C'est une région rurale mais qui, du fait de ses importantes industries agro-alimentaires, attire une population jeune et venant de régions soumises à un important chômage (le nord de la France, la région parisienne et l'Europe Centrale).

On y retrouve un certain nombre de personnes dépendantes aux opiacés. De plus, l'héroïne est devenue accessible même en milieu rural (festivals, étudiants revenant le week-end).

En France, depuis la circulaire DGS/DHOS n°2002/57 du 30 janvier 2002, la prescription initiale de la Méthadone est réservée aux Centres Spécialisés de Soins en Toxicomanie (C.S.S.T.) et aux médecins exerçant en établissement de santé, pour le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés. Depuis cette circulaire, les praticiens hospitaliers ont la possibilité d'initialiser un traitement de substitution par Méthadone qui était jusque là réservé aux Centres Spécialisés de Soins en Toxicomanie.

Legislation

La législation est importante et cadrante (circulaire DGS/DHOS n°2002/57 du 30 janvier 2002) pour la mise en place et le suivi de ce traitement.

Les médecins généralistes déjà rares en milieu rural confrontés à cette demande sont souvent démunis et nous sollicitent beaucoup.

Nous assistons à une demande en augmentation de ce type de traitement.

Notre établissement devant être audité dans le cadre de la V2, nous avons choisi de mettre en place comme Evaluation des Pratiques Professionnelles, la « Pertinence de la Prise en Charge d'un Programme de Substitution à la méthadone en Addictologie ».

Mise en place du traitement

A l'issue de l'Evaluation des Pratiques Professionnelles, nous avons mis en place un protocole de substitution à la méthadone avec un dossier spécifique de prise en charge.

Ce dossier est constitué de :

- Une notice d'information, fournie par le laboratoire qui produit la méthadone, à remettre au patient (*Votre traitement par la méthadone en 14 points*).
- Une grille des résultats des tests urinaires qui permet un suivi au cours, avant et après l'initialisation de la substitution.
- Une fiche d'évaluation bénéfices/risques.
- Un contrat d'engagement à un programme de substitution aux opiacés.
- L'électrocardiogramme.
- Le bilan sanguin

Constats

Il nous a fallu plusieurs mois pour mettre en place les différents éléments du dossier spécifique et nous avons actuellement un recul de 18 mois sur la pratique de ce dossier.

– Relations avec les médecins et pharmaciens

Nous avons expédié à tous les médecins généralistes du secteur que nous couvrons, un courrier pour les informer de la mise en place du protocole afin de prendre en charge les patients héroïnomanes ainsi que les lieux et horaires d'ouverture de nos structures.

L'accueil a été très favorable et nous avons reçu des demandes plus précocement.

De même au niveau des disponibilités, **les médecins généralistes se sentaient soutenus par notre appui et notre dispositif**. Nous avons eu également des contacts avec les autres CSST/CSAPA de la région pour des patients qui déménageaient et qui étaient amenés à travailler sur Loudéac. Le relais a pu se faire plus facilement.

Toutes les pharmacies du secteur ont également reçu un courrier les informant de notre protocole ainsi que les lieux et horaires d'ouverture de nos structures.

La collaboration a été très satisfaisante avec les pharmaciens dans la mesure où ils étaient rassurés par rapport aux prescriptions régulières avec surtout un interlocuteur présent, disponible par exemple quand se posait le problème avec certains sujets qui venaient chercher leur traitement plus tôt que programmé pour diverses raisons.

Lorsque l'état d'un patient se stabilise, une ordonnance d'habilitation est transmise au nouveau médecin prescripteur (souvent le médecin de ville). Nous proposons de revoir les patients une fois tous les six mois dans un but de réassurance au niveau du médecin généraliste et pour réadapter le traitement si nécessaire.

Tous les pharmaciens sont eux aussi informés du relais avec le médecin de ville.

Les Centres Médicaux Psychologiques Spécialisés sont bien répartis sur le territoire : les suivis sont effectués sans trop de difficultés de déplacement. Des transports ruraux à la demande ont été mis en place par les collectivités territoriales ; cela facilite l'accès aux soins de nos patients.

– **Dosages et place respective des deux traitements**

Lorsque nous avons commencé début 2008, 45 patients étaient sous méthadone et 5 patients sous buprénorphine.

L'évolution s'est faite vers une augmentation progressive de la prescription de méthadone. Les patients étaient plus satisfaits d'avoir de la méthadone au niveau de la perception du traitement. Au niveau du trafic, c'était plus rassurant pour tous. A la fin de l'année 2009, 60 patients étaient sous méthadone et 2 sous buprénorphine

Les grilles d'évaluation nous ont permis d'atteindre plus rapidement la posologie définitive en atteignant en sept jours maximum la posologie qui sera par la suite prescrite avec parfois quelques ajustements.

Concernant le traitement par la méthadone, nous demandons d'abord un test positif aux opiacés pour en confirmer la prise récente et affiner le diagnostic de dépendance. En cas de traitement préalable par la buprénorphine et donc de test négatif aux opiacés, si la prise de buprénorphine est établie, nous posons quand même l'indication.

Nous commençons le traitement par une posologie moyenne allant de 20 à 30 mg de méthadone, délivrée de manière quotidienne et qui augmente de 10 mg tous les deux jours (*en accord avec la pharmacie et nécessitant de ce fait une ordonnance sécurisée pour 2 jours à chaque fois*). Cela se fait avec surveillance constante des grilles d'auto-évaluation et d'évaluation par le soignant jusqu'à obtenir une posologie optimale strictement individualisée, dans une fourchette très large. La délivrance se fait soit de manière quotidienne suivant le profil du patient (*comorbidité psychiatrique associée*) sur quelques semaines où, dès le départ, de manière hebdomadaire ou tous les 14 jours.

A 18 mois de recul, nous avons constaté que ces posologies pouvaient être diminuées dans les 6 mois suivants la prescription initiale de 10 à 15 mg.

– **Comorbidités**

Notre dossier a été axé sur la recherche de contre-indications à la prescription de la méthadone qui sont :

- Age inférieur à 15 ans.
- Insuffisance respiratoire grave.
- Hypersensibilité à la méthadone.
- Traitement concomitant par un agoniste-antagoniste morphinique ou par sultopride.

De même, qu'une pathologie cardiaque évoluée fait partie des contre-indications relatives.

Dans notre expérience, **nous n'avons pas trouvé de contre-indications majeures** mais des pathologies cardiaques variées ont été mises en évidence de type bloc de branche et troubles du rythme cardiaque mineurs qui, à chaque fois, après avis cardiologique, n'ont pas été retenues comme contre-indication.

Le bilan sanguin prescrit au départ (*qui nous a causé beaucoup de problèmes car les patients étant souvent dans des difficultés sociales et financières importantes*), n'était souvent fait que tardivement de l'ordre de 1 à 3 mois après la prescription initiale de la méthadone.

Nous n'avons trouvé aucune pathologie inconnue du patient de type hépatite, HIV, diabète.

Les patients étaient souvent déjà informés de leur statut sérologique vis à vis des virus souvent retrouvés chez les héroïnomanes.

Cependant, **nous restons vigilants en particulier avec ceux qui sont négatifs**. Un bilan sérologique annuel leur est prescrit ainsi qu'à tout patient en faisant la demande.

Par contre, sur le plan psychiatrique, plusieurs types de comorbidités ont été retrouvés :

- 3 psychoses de type schizophrénique.
- des états dépressifs
- 2 dépendances éthyliques ayant nécessité une hospitalisation.

Ces comorbidités nous ont obligé à adapter la délivrance du traitement du fait des risques associés (*risque d'utilisation dans un but d'autolyse chez les dépressifs ou de mauvaise utilisation chez un psychotique décompensé*). Dans tous les cas, la mise en évidence d'une pathologie non équilibrée nous a amené à différer la mise en place d'un traitement de substitution jusqu'à ce qu'un traitement psychiatrique adapté (*pharmacologique et/ou psychothérapique*) ait permis l'apaisement de la symptomatologie.

Conclusion

Depuis le démarrage du protocole, nous avons donc 18 mois de recul (*au moment de la rédaction de cet article*).

Nous savons qu'actuellement 25 patients ont bénéficié du protocole dont 12 avec un relais chez un médecin généraliste.

La demande est actuellement de 1 à 2 nouveaux cas par mois.

Les problèmes à résoudre sont :

- Le problème d'horaire des consultations ainsi que les heures d'ouverture des pharmaciens notamment pour les personnes qui travaillent.
- Le bilan biologique coûte un certain prix et tous n'ont pas les moyens. Ils sont obligés d'attendre mais nous avons un projet d'Hôpital de Jour qui va nous permettre de résoudre le problème.
- Le problème du transport qui reste encore à être organisé sur certains secteurs.

Nous notons une satisfaction de nos partenaires avec lesquels nous avons pu échanger et la promotion de notre service se fait aussi entre patients.

Sur la période donnée, tous **les patients ayant fait la demande ont été inclus**. Nous n'avons pas eu de refus de cadre, ni de contre-indication médicale et la dépendance était avérée dans tous les cas.

Il y a un délai moyen d'une dizaine de jours entre le moment où le patient se présente dans le service et la mise effective sous traitement.

Analyse bibliographique :

Variations génétiques et variabilités de réponse à la méthadone

Florence Noble, Directeur de recherche au CNRS

Unité de Neuropsychopharmacologie des Addictions

CNRS UMR7157, INSERM U705

Université Paris Descartes



L'usage de traitements de substitution chez des personnes dépendantes aux opiacés a montré son utilité au cours des années passées. Il a pu être démontré que cette forme de traitement conduit à une réduction de la consommation de drogues opiacées ainsi qu'à une diminution des taux de morbidité et de mortalité liés à la prise de drogue (Segest et al., 1990 ; Kreek et al., 2002).

Alexandra Doehring et collaborateurs commencent leur article en rappelant qu'environ 150 000 patients en Europe et 200 000 aux Etats-Unis sont sous traitement méthadone, avec un taux de rétention à long terme des patients dans les programmes qui reste malheureusement relativement faible (entre 38 et 59%).

Une façon d'augmenter ces taux pourrait résider dans une approche personnalisée, basée sur le patrimoine génétique des patients.

L'ADN contenu dans nos cellules est constitué de longues chaînes de quatre types de molécules : l'adénine, la thymine, la cytosine et la guanine, ou A, T, C et G. Chaque cellule humaine contient plus de 6 milliards de ces molécules, les nucléotides, réunies en 23 paires de chaînes, les chromosomes. Ces séquences génétiques contiennent de l'information qui joue un rôle dans notre aspect physique, nos risques de contracter des maladies, ainsi que dans les réponses de notre corps aux substances que l'on rencontre.

Les séquences génétiques sont étonnamment similaires d'une personne à l'autre. Si l'on compare les chromosomes de deux humains, on constate que leur séquence d'ADN peut être identique sur des centaines de nucléotides. Mais un nucléotide sur 1 200, en moyenne, varie d'une personne à l'autre. Par exemple, une personne peut avoir un A à un endroit, alors qu'une autre personne aura un G, ou encore, une personne peut avoir des nucléotides supplémentaires à un endroit ou un segment d'ADN peut être absent. Chaque « orthographe » d'une région chromosomique est nommée un allèle. L'ensemble des allèles présents dans les chromosomes d'une personne constitue son génotype.

Les différences d'un seul nucléotide sont, de loin, les types de variation génétique les plus fréquentes. Elles sont connues sous le nom de polymorphismes nucléotidiques simples, ou SNP (Single Nucleotide Polymorphism). Les variations génétiques tendent à être proches l'une de l'autre et à être héritées ensemble. Par exemple, tous les individus ayant un A plutôt qu'un G à un endroit donné d'un chromosome peuvent présenter également d'autres SNP dans la région voisine du A sur le chromosome. Ces régions de variations groupées sont connues sous le nom d'haplotypes.

Comment la génétique peut aider à une meilleure prise en charge des patients sous méthadone ?

La méthadone se prête bien à l'indication de traitement de substitution de la dépendance aux opiacés de part ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Il s'agit d'un agoniste des récepteurs opioïdes de type mu, composé d'un mélange racémique de 2 énantiomères (R et S) présentant une stéréosélectivité.

Il existe une grande variabilité inter-individuelle des paramètres pharmacocinétiques de la méthadone. La principale voie de métabolisme de la méthadone est hépatique. La voie majoritaire (70%) de dégradation hépatique passe par le CYP 3A4. D'autres isoformes des cytochromes participent de façon minoritaire à la dégradation de la méthadone (1A2, 2B6, 2D6, 2C9, 2C8, 2C19, 3A5). L'élimination de la méthadone est elle aussi variable, avec des demi-vies allant du simple au triple, 24-70 heures.

La bonne biodisponibilité (40 à 90%), la demi-vie longue supérieure à 24 heures sont deux propriétés cinétiques particulièrement recherchées dans le cadre d'un traitement de substitution puisqu'elles permettent l'abandon de la voie IV et une administration unique sur la journée. Même s'il existe une grande variabilité interindividuelle, les caractéristiques pharmacocinétiques sont stables dans le temps pour un même patient (Hanna 2005). De ce fait, une fois l'équilibre obtenu chez un patient, la même dose de méthadone peut être employée pendant une certaine durée. **Par contre, la grande variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques ne permet pas de prédire simplement a priori la dose nécessaire à chaque patient.**

En pratique clinique, le dosage plasmatique de la méthadone (sous forme de racémique ou en différenciant les énantiomères) est peu utilisé. En effet, il n'existe pas de dose plasmatique cible précise, et la corrélation entre dose plasmatique et effet clinique n'est pas directe, notamment parce que le dosage plasmatique n'est qu'un reflet imparfait de la dose disponible au niveau cérébral. En termes de transporteur au niveau de la barrière hémato-encéphalique, la méthadone est substrat de la P-glycoprotéine (P-gp) (gène MDR1), qui est capable de réguler le passage cérébral de la méthadone.

Il existe des polymorphismes de la P-gp, mais les études cliniques semblent indiquer que ces polymorphismes fournissent une base génétique incomplète pour formuler des traitements de méthadone personnalisés (Coller et al., 2006).

Polymorphisme du récepteur dopaminergique D2 et réponse à la méthadone

Le gène DRD2, codant pour le récepteur dopaminergique D2, joue un rôle très important dans les comportements addictifs. Des données existantes suggèrent qu'un polymorphisme au niveau de l'allèle TaqI-A1 peut prédire de l'efficacité d'un traitement à la méthadone. Néanmoins ces études sont controversées. Il est maintenant bien établi que cet allèle est extragénique au gène DRD2 puisqu'il est situé 9,4 kb en aval de son codon stop. En fait, il est localisé dans un gène ANKK1 codant pour la protéine X-kinase. Cette protéine X-kinase serait une phosphotransférase ayant une activité sérine/thréonine et tyrosine kinase, impliquée dans les mécanismes de signalisation intracellulaire pouvant affecter les mécanismes de récompenses impliquant le système dopaminergique.

L'objectif de l'étude publiée par **Alexandra Doehring et collaborateurs** était l'identification des polymorphismes en association avec le risque de dépendance aux opioïdes et les quantités de méthadone nécessaire en traitement de substitution.

L'étude a porté sur 59 patients hommes et 26 femmes, de type caucasien, qui étaient sous traitement méthadone dans un centre en Allemagne. Le groupe témoin comprenait 51 hommes et 48 femmes, pour les comparaisons des fréquences alléliques.

Le traitement méthadone consistait en une solution buvable donnée 1 fois par jour aux doses de 30, 40 ou 50 mg. Cette dose était choisie par l'investigateur en accord avec les besoins exprimés par les patients, et adaptés au cours du temps. Les doses journalières étaient enregistrées pendant 12 mois.

A l'heure actuelle dans la littérature 257 SNP ont été identifiés pour le gène DRD2 et 58 pour le gène ANKK1. Les auteurs ont sélectionnés, sur la base de ces données déjà existantes, 9 et 1 variants de ces gènes respectivement pour mener leur étude. Ils ont étudié si ces SNP seuls ou en haplotypes pouvaient être impliqués dans la dépendance, et s'il pouvait y avoir une corrélation entre ces polymorphismes et la dose de méthadone nécessaire pour chaque patient.

Résultats obtenus

Dans cette étude les auteurs ont identifié un SNP du DRD2 [rs1076560G>T] et un haplotype (combinant 3 SNP du DRD2 [rs1799978A>G, rs1076560G>T, rs6277C>T] et 1 SNP de ANKK1 [rs1800497C>T]) comme étant plus présent chez les patients sous méthadone par rapport au groupe contrôle.

Pour ce qui est de la dose de méthadone nécessaire chez les patients, l'étude a permis d'identifier un SNP du gène DRD2 [rs6275C>T] qui est corrélé avec le besoin d'une quantité plus importante du traitement de substitution. Ce polymorphisme est différent de ceux identifiés comme faisant partie des SNP facteurs de susceptibilité à la dépendance aux opioïdes.

Discussion

Le SNP (rs1076560G>T) identifié dans cette étude comme allèle de susceptibilité à la dépendance aux opioïdes au niveau du gène codant pour le récepteur dopaminergique D2, avait déjà été identifié dans le cas de la dépendance à la nicotine dans une population caucasienne (Morton et al., 2006), et de l'alcool-dépendance chez des japonais (Sasabe et al., 2007). Il existe deux formes du récepteur dopaminergique D2, une forme courte et une forme longue, qui ont des fonctions qui peuvent être différentes, et qui peuvent activer des voies de signalisation intracellulaires différentes (voir Guiramand et al., 1995). De façon très intéressante, il a été montré que le variant rs1076560G>T conduisait à une diminution de la forme courte par rapport à la forme longue, responsable sans doute d'une altération du système dopaminergique, pouvant être à l'origine de différentes pathologies comportementales.

Cette étude réalisée par **Doehring et collaborateurs** a également permis d'identifier un nouveau variant du gène DRD2 (rs6275C>T), capable de moduler le traitement à la méthadone. Cette variation est silencieuse car elle ne modifie pas la composition en acide aminé du récepteur (His313His). Néanmoins ce SNP peut avoir des conséquences fonctionnelles, incluant par exemple une modification dans le repliement de l'ARNm, une diminution de sa stabilité, ou une modification de la traduction et de la synthèse protéique. Ces altérations peuvent être à l'origine d'un besoin d'une quantité plus importante de méthadone, et un temps plus long pour atteindre la quantité maximale de méthadone chez les patients.

Conclusion

Cette étude a donc pu mettre en évidence des polymorphismes du gène DRD2 pouvant moduler le risque de dépendance aux opioïdes, et avoir un impact sur les quantités de méthadone nécessaires chez les patients. Dans la personnalisation des traitements ce facteur pourrait donc constituer une cible intéressante. Néanmoins il n'est sans doute pas le seul. En effet, comme nous l'avons rappelé ci-dessus, la méthadone est métabolisée au niveau hépatique et est substrat d'un transporteur au niveau de la barrière hématoencéphalique (P-gp). Des polymorphismes au niveau des cytochromes et des transporteurs peuvent aussi moduler l'efficacité des traitements méthadone (Coller et al., 2006 ; Eap et al., 2001).

Si, dans l'avenir, nous voulons pouvoir personnaliser les traitements chez les patients, il faudra sans doute prendre en compte l'ensemble de ces acteurs, et peut-être encore d'autres non encore identifiés à ce jour.

Bibliographie :

- Coller, J. K., Barratt, D. T., Dahlen, K., Loennechen, M. H. and Somogyi, A. A., 2006. ABCB1 genetic variability and methadone dosage requirements in opioid-dependent individuals. *Clin Pharmacol Ther.* 80, 682-690.
- Doehring, A., Hentig, N., Graff, J., Salamat, S., Schmidt, M., Geisslinger, G., Harder, S. and Lotsch, J., 2009. Genetic variants altering dopamine D2 receptor expression or function modulate the risk of opiate addiction and the dosage requirements of methadone substitution. *Pharmacogenet Genomics.* 19, 407-414.
- Eap, C. B., Broly, F., Mino, A., Hammig, R., Deglon, J. J., Uehlinger, C., Meili, D., Chevalley, A. F., Bertschy, G., Zullino, D., Kosel, M., Preisig, M. and Baumann, P., 2001. Cytochrome P450 2D6 genotype and methadone steady-state concentrations. *J Clin Psychopharmacol.* 21, 229-234.
- Guiramand, J., Montmayeur, J. P., Ceraline, J., Bhatia, M. and Borrelli, E., 1995. Alternative splicing of the dopamine D2 receptor directs specificity of coupling to G-proteins. *J Biol Chem.* 270, 7354-7358.
- Hanna, J., Foster, D. J., Salter, A., Somogyi, A. A., White, J. M. and Bochner, F., 2005. Within- and between- subject variability in methadone pharmacokinetics and pharmacodynamics in methadone maintenance subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 60, 404-413.
- Kreek, M. J. and Vocci, F. J., 2002. History and current status of opioid maintenance treatments: blending conference session. *J Subst Abuse Treat.* 23, 93-105.
- Morton, L. M., Wang, S. S., Bergen, A. W., Chatterjee, N., Kvale, P., Welch, R., Yeager, M., Hayes, R. B., Chanock, S. J. and Caporaso, N. E., 2006. DRD2 genetic variation in relation to smoking and obesity in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Pharmacogenet Genomics.* 16, 901-910.
- Sasabe, T., Furukawa, A., Matsusita, S., Higuchi, S. and Ishiura, S., 2007. Association analysis of the dopamine receptor D2 (DRD2) SNP rs1076560 in alcoholic patients. *Neurosci Lett.* 412, 139-142.
- Segest, E., Mygind, O. and Bay, H., 1990. The influence of prolonged stable methadone maintenance treatment on mortality and employment: an 8-year follow-up. *Int J Addict.* 25, 53-63.

Procréation médicalement assistée chez un couple dépendant des opiacés

*Dr Jean-Philippe LANG**, *Mme Maïca REICHERT***, *Dr Michèle WEIL****, *Mme Coralie TRABELSI*****,
*Dr Jeannine OHL******, *Dr Valérie VECCHIONACCI******, *Mme Sarah KHENATI******,
*Dr François HABERSETZER******, *Dr Israel NISAND******

* Psychiatre, Addictologue, Réseau maternité addiction (RMA) d'Alsace, CH d'Erstein, 13, route de Krafft, F-67152 Erstein.
Courriel : jp.lang@ch-erstein.fr
** Sage-femme, *** Pédiatre, ***** Pédopsychiatre, ***** Psychologue RMA, **** Sage-femme, ***** Gynécologue,
SIHCUS-CMCO, Schiltigheim.
***** Hépatologue, ***** Gynécologue, HU de Strasbourg.

Résumé

La grossesse chez les femmes usagères d'opiacés interroge souvent les soignants et les patientes elles-mêmes dans une atmosphère de suspicion réciproque. La prise en charge de ces patientes par le Réseau Maternité Addiction (RMA) d'Alsace a pour objectif de permettre la naissance d'un enfant en bonne santé, élevé par des parents stabilisés dans leurs conduites sociales et addictives. À partir d'un cas clinique, nous illustrons la possibilité d'inscrire un couple sous traitement de substitution aux opiacés (TSO) dans un circuit de procréation médicalement assistée (PMA) tout en abordant des problématiques communément retrouvées dans ce contexte : syndrome de sevrage du nouveau-né, traitement antalgique associé aux TSO.

Mots clés

Grossesse – Addiction – Traitement de substitution aux opiacés – Procréation médicalement assistée.

Introduction

La grossesse des usagères de substances psychoactives interroge souvent les équipes soignantes sur les risques encourus par le bébé et sur les capacités pour les parents à “bien s'occuper de leur enfant” (1-3). Elle est rarement anticipée, bien que la sexualité et la parentalité soient des questions essentielles à aborder précocement chez les patients usagers de substances psychoactives (3, 4). Le désir d'enfant et la grossesse sont ainsi rarement envisagés comme des moments privilégiés de la prise en charge, alors qu'ils peuvent être des leviers thérapeutiques importants et faire “naître” des capacités à prendre soin de soi en se projetant dans l'avenir (3, 5). Il est nécessaire pour tout soignant d'apprendre à profiter de tels moments pour progresser dans les projets de soins et accompagner ces parents non plus en termes de “risques” qu'ils représentent, mais en termes de “besoins” qu'ils nécessitent (6). Bien que le plan gouvernemental 2008-2011 de la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MIDLIT) en ait fait une de ses priorités, la prise en charge des femmes usagères enceintes reste souvent compliquée en raison de l'absence de structure de soins spécifiques, du manque de formation des différents intervenants ou des représentations, des craintes et méconnaissances des soignants (7). Mais qu'en est-il, au sein de tant de croyances, de la possibilité pour des patients usagers de substances psychoactives de pouvoir bénéficier des programmes de procréation médicalement assistée (PMA) ? Le Réseau Maternité Addiction (RMA) propose, à partir d'un cas clinique, de répondre à quelques-unes de ces questions et de témoigner d'une expérience positive dans un domaine où la littérature est relativement pauvre (8).

Cas clinique

Mme B et M. H sont adressés par un CSST en janvier 2007 au RMA d'Alsace dans un contexte de désir de grossesse par PMA. Mme B, 29 ans, est usagère de drogue depuis l'âge de 14 ans et dépendante de l'héroïne depuis 10 ans. Elle est sous traitement de substitution aux opiacés (TSO) par chlorhydrate de méthadone depuis novembre 2006 à la posologie de 120 mg par jour, traitement motivé par son souhait de grossesse après deux grossesses extra-utérines et une salpingectomie bilatérale. Leur demande est “entendue” aux conditions d'une évaluation de leur situation sociale, familiale et clinique et d'un suivi par le RMA.

Mme B présente une personnalité dépendante selon les critères du DSM-IV, sans trouble psychiatrique associé. Elle a pour seul antécédent psychiatrique personnel ou familial une

dépression sans tentative de suicide à l'âge de 20 ans. Elle ne consomme ni alcool ni médicament psychotrope, mais fume un paquet de cigarettes par jour et un joint de cannabis quotidien. Elle est séronégative pour le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et immunisée pour l'hépatite B. Elle vit en concubinage depuis 11 ans avec M. H, 31 ans, traité également depuis novembre 2006 par chlorhydrate de méthadone et atteint par une hépatite C chronique (HCC). Il présente une personnalité limite selon les critères du DSM-IV, sans autre trouble psychiatrique associé. Tous deux vivent dans un appartement en location et sont soutenus par leur milieu familial respectif. Ils n'ont aucun endettement particulier et bénéficient du Revenu minimum d'insertion (RMI) et de la Couverture maladie universelle (CMU).

Le RMA propose à Mme B un suivi psychothérapique et l'initiation d'un traitement par substituts nicotiques pour contrôler sa consommation de tabac, s'abstenir progressivement de cannabis et optimiser les chances de PMA. Monsieur H est pour sa part orienté vers le pôle de référence VHC du CHU de Strasbourg pour évaluer sa pathologie hépatique et l'indication d'un traitement antiviral. Après trois mois de suivi, Mme B est abstinente pour le cannabis et fume huit cigarettes par jour. Elle ne présente aucun trouble de l'humeur. Son concubin a une HCC de génotype 1 pour laquelle il y a une indication de traitement antiviral sans contre-indication psychiatrique ou addictologique. Le couple est très motivé par l'idée d'avoir un enfant et investit son accompagnement de façon pertinente. M. H débute son traitement antiviral en juin 2007 après conservation préalable de plusieurs paillettes de sperme considérant les effets potentiels de la ribavirine sur ce dernier et de son possible risque tératogène lors de la fertilisation de l'ovule (10, 11). En septembre 2007, Mme B est stable d'un point de vue psychique, toujours abstinente du cannabis et ne fume plus que six cigarettes par jour. Son traitement par TSO est toujours correctement pris à 120 mg/j. M. H tolère bien son traitement antiviral et sa PCR virale est négative.

Devant la cohérence du projet, le couple est confié à l'équipe de PMA du Syndicat interhospitalier de la Communauté urbaine de Strasbourg - Centre médico-chirurgical et obstétrical (SIHCUS-CMCO) qui valide l'indication médicale d'une fécondation in vitro (FIV) étant donné la stérilité d'origine tubaire et la normalité du bilan proposé. Malgré les inquiétudes initiales, l'équipe de PMA accepte le couple pour sa première stimulation. Le jour de sa ponction ovarienne, Mme B diffère sa prise de TSO sur avis médical. Ce retard accentue la sensibilité à la douleur et l'administration de nalbuphine comme antalgique déclenche un syndrome de manque... Le recueil ovocytaire permet le transfert d'un embryon aboutissant à une grossesse clinique dès la première tentative de FIV en novembre 2007.

La grossesse de Mme B se déroule normalement avec une croissance fœtale harmonieuse. Comme préconisé, le TSO a été augmenté à la 22^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) sur des arguments cliniques à 140 mg/j (5). À la 31^{ème} SA, elle présente une menace d'accouchement prématuré (MAP) nécessitant le transfert en maternité de niveau III. La MAP est stabilisée et une hospitalisation à domicile (HAD) est mise en place. Le RMA propose alors à Mme B de rencontrer l'équipe pédiatrique qui s'occupera de son enfant et de visiter l'"unité kangourou" de la maternité où elle sera hospitalisée. Cette rencontre permet au couple de verbaliser les craintes qui entourent la prise en charge pédiatrique de leur bébé et son éventuel traitement de sevrage aux opiacés. Vers la 36^{ème} SA une consultation avec l'anesthésiste est organisée pour anticiper l'analgésie péripartale. À la 36^{ème} SA, Mme B rompt prématurément les membranes et donne naissance par césarienne à une petite fille pesant 2 200 grammes avec un score d'Apgar de 10/10. L'examen initial du nouveau-né est normal en dehors de la prématurité et du retard de croissance. Le séjour en "unité kangourou" s'effectue en toute sérénité avec un allaitement maternel et la présence du père. Mme B rentre à son domicile après 10 jours d'hospitalisation. L'enfant n'a pas fait de syndrome de sevrage et six mois après l'accouchement, la famille se porte bien.

Le RMA a initié un suivi pédopsychiatrique et un accompagnement individualisé par une puéricultrice de la Protection maternelle et infantile (PMI) en post-partum. Ce suivi a pour objectif de soutenir et de favoriser les évolutions structurantes, individuelles ou relationnelles, des membres de la famille, en ajustant la nature, la fréquence et la durée des interventions de chaque professionnel du réseau au fil de leurs besoins.

Discussion

Toxicomanie et accès à la parentalité

La stigmatisation de l'usager de drogue est d'autant plus incisive qu'elle touche une femme enceinte (1). Secondaire à de nombreuses représentations, elle entraîne souvent de la part des soignants des attitudes plus émotionnelles que professionnelles, directement responsables de ruptures de soins évitables (2). Il est pourtant essentiel d'aborder précocement la culpabilité et les perceptions négatives qui accompagnent la grossesse. Ces difficultés peuvent entraver le "devenir mère" et doivent être "justement" appréhendées par les équipes soignantes. Le seul critère de consommation de substances psychoactives ne peut préjuger de la capacité à devenir mère (3). De plus, les traitements de substitution sont des médicaments qui favorisent l'accès à la parentalité, autant en termes de fécondité que de stabilisation psychosociale (4).

Intérêt d'une prise en charge spécifique coordonnée

Le RMA propose une coordination entre les différents intervenants (gynécologue, sage-femme, pédiatre, psychiatre, pédopsychiatre, addictologue, assistante sociale, psychologue, protection maternelle et infantile...) tout au long la grossesse et en post-natal (6). Cette coordination repose sur une évaluation personnalisée de chaque situation qui doit débiter au plus tôt pendant la grossesse. Une grossesse sous TSO est une grossesse considérée à "haut risque obstétrical", impliquant une surveillance intensive de la grossesse tous les 15 jours à partir de la 28^{ème} SA. Les risques encourus sont surtout une prématurité et un retard de croissance foetal qui sont plus fréquemment secondaires aux consommations associées et aux conditions de vie qu'aux effets des opiacés en eux-mêmes (9, 12, 13). En 2007, le RMA a suivi 84 femmes (dont 56 dépendantes des opiacés) pour lesquelles les taux d'accouchement prématuré était de 5 %, d'allaitement de 57 %, de traitement par opiacés du syndrome de sevrage du nouveau né de 17 % et de placement de l'enfant de 9 %.

"Unité kangourou" et traitement de sevrage aux opiacés du nouveau-né

À l'aide d'une hospitalisation en "unité kangourou" et des soins qui l'accompagnent, le taux de traitement de sevrage par opiacés de l'enfant est moins fréquent que ceux retrouvés dans la littérature (14, 15). Pour les femmes suivies par le RMA, tous les enfants non hospitalisés en "unité kangourou" ont eu un traitement opiacé et le taux de traitement passe à 7 % s'ils y ont été admis. L'encouragement au portage "peau à peau" et à l'allaitement, ainsi que la compréhension de cette problématique par les équipes de soins semblent apporter une réassurance adaptée aux parents, tout en favorisant le développement du lien mère-enfant de façon plus sereine.

Traitement antalgique et méthadone

Les schémas thérapeutiques antalgiques recommandés en complément d'un TSO sont souvent méconnus et à l'origine de nombreux "accidents" (16). Il est important de préserver les modalités de prise du traitement par chlorhydrate de méthadone et de considérer ce traitement, chez des patients souvent moins sensibles aux antalgiques de type opioïde, comme une prémédication. La douleur doit ainsi être traitée en ajoutant les antalgiques nécessaires selon les paliers classiques. Certains médicaments sont également contre-indiqués ou déconseillés en association, comme la codéine et le dextropropoxyphène, en raison d'un risque de surdosage, ou encore la buprénorphine, la naltrexone, le chlorhydrate de tramadol et la nalbuphine qui peuvent provoquer un syndrome de manque (17).

Conclusion

La maternité est un moment privilégié pour le dépistage, l'évaluation et le soin des conduites addictives. La prise en charge d'une femme usagère de substances psychoactives enceinte nécessite l'intervention coordonnée de nombreux professionnels : médecin généraliste, sage femme, gynécologue, pédiatre, addictologue, psychiatre, pédopsychiatre, psychologue, travailleurs sociaux, puéricultrice... Pour que leurs compétences puissent être proposées efficacement aux futurs parents, la cohérence de leurs discours et de leurs actes est une nécessité absolue. Associée à une bonne coordination de leur intervention, cette cohérence est la base d'une alliance thérapeutique qui peut permettre au couple de réaliser ses projets de façon sécurisée et efficiente.

Références bibliographiques :

- 1 - Simmat-Durand L. La mère toxicomane, au carrefour des normes et des sanctions. *Déviance et Société* 2007 ; 31 : 305-330.
- 2 - Luttenbacher C. La mère toxicomane et l'enfant : incidence des représentations sur la prise en charge. *Psychotropes* 1998 ; 4 (2 spécial toxicomanie et maternité) : 21-34.
- 3 - Molénat F. Grossesse et toxicomanie. Toulouse : Erès, 2000.
- 4 - Rosenblum O. Parentalité et toxicomanie, in : Angel P, Mazet P, Guérir les souffrances familiales. Paris : PUF, 2004 : 465-475.
- 5 - Pezzolo S, Lang JP, Weil M, Reichert M, Khenati S. Du bon usage des psychotropes et des traitements de substitution au cours de la grossesse et de l'allaitement. *Synapse* 2006 ; 230 : 48-52.
- 6 - Reichert M, Weil M. Maternité et addiction en Alsace : un exemple de prise en charge multidisciplinaire. *Le Courrier des Addictions* 2007 ; 9 : 106-107.
- 7 - Plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les toxicomanies, 2008 2011. Paris : MILDT, 2008.
- 9 - Lejeune C, Simmat Durand L, Gourarier L, Aubisson S. GEGA. Prospective multicenter observational study of 260 infants born to 259 opiate-dependant mothers on methadone or high-dose buprenorphine substitution. *Drug Alcohol Depend* 2006 ; 82 (3) : 350-357.
- 10 - Hépatite C. Dépistage, clinique, prise en charge et conseil au patient. Document à l'usage des médecins, 2^{ème} édition. Paris : INPES, 2007.
- 11 - John Mc Carthy et al. High dose methadone maintenance in pregnancy: maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 193 : 606-610.
- 12 - Cassen M, Delile JM, Pohier E, Facy F, Villez M, Gachie JP. Maternité et toxicomanies. Enquête Anit/Grrita/Inserm sur 171 mères toxicomanes et leurs 302 enfants. *Alcoologie et Addictologie* 2004 ; 26 (2) : 87-97.
- 13 - Jansson M et al. Fetal response to maternal methadone administration. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 193 : 611-617.
- 14 - Ebner N et al. Management of neonatal abstinence syndrome in neonates born to opiod maintained women. *Drug Alcohol Depend* 2007 ; 87 (2-3) : 131-138.
- 15 - Mohamed E et al. Effects of breast milk on the severity and outcome of neonatal abstinence syndrome among infants of drug-dependant mothers. *Pediatrics* 2006 ; 117 : 1163-1169.
- 16 - Droumenq M. La douleur chez le patient toxicomane. Thèse de la faculté de médecine de Grenoble, 15 mai 2008 : http://www.reseaux-sante73.fr/these_toxico/pagedegarde.htm
- 17 - Chandon M, Péronnet D. Prise en charge périopératoire du patient toxicomane. Conférences d'actualisation de la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), 2003.



La rédaction du Flyer remercie la revue « Alcoologie et Addictologie », et tout particulièrement Mme Gisèle DUMAS, qui nous autorise ici la publication de l'article de cette équipe alsacienne, paru dans un numéro récent de la revue, en juin 2009 (*Alcoologie et Addictologie* 2009 ; 31 (2) : 155-158)

Addiction & Contradiction

Dr Jean-Marc COHEN, Nice (06)

Le jeu de mots (maux) peut sembler facile, mais cristallise bien la problématique des addictions, au niveau de l'économie psychique interne de chaque patient. En résumé : « *En consommant tel produit (ou en ayant tel comportement) je ruine ma vie à tous points de vue : financier, sanitaire, familial, etc..., MAIS je n'arrive pas à m'en passer, c'est plus fort que moi* ».

Voilà une position bien paradoxale en apparence : « Je souffre de ma consommation (ou de mon comportement) et pourtant je continue. » Quelle contradiction !

Cette contradiction se retrouve dans d'autres maladies chroniques telles que le diabète, l'hypertension artérielle, les patients ne suivant pas le régime hygiéno-diététique préconisé, tout en sachant que c'est « mauvais » pour eux.

Dans ce sens, le tabagisme, bien que n'ayant pas autant d'effets psychoactifs que les autres substances licites ou non (*héroïne, cannabis, alcool, ...*) doit être considéré comme une addiction à part entière, dans la mesure où le fumeur se sent en contradiction interne : « *je fume, je sais que c'est mauvais pour ma santé et je n'arrive pas à m'arrêter* ». Certains, n'arrivant même pas à envisager d'arrêter, malgré leur connaissance des dangers.

Le déni est souvent une arme redoutable (inconsciente ?) des résistants à un changement de comportement : « *je n'ai pas de problème avec tel produit (ou tel comportement). J'arrête quand je veux !* »

Souffrir d'une addiction, c'est donc quelque part être en conflit, en contradiction avec soi-même, sa propre raison. Le patient n'a plus le choix, il n'a plus de libre arbitre : il est victime de son addiction. Mais il en souffre. Cette contradiction est souvent à l'origine des premières consultations des usagers qui n'en peuvent plus.

Cette même contradiction devrait pouvoir servir de levier thérapeutique chez les sujets sans demande. J'ai l'impression d'enfoncer une porte ouverte, mais j'entends tellement souvent dans la bouche de soignants : « *c'est un faible, il n'a qu'à arrêter pour s'en sortir !* »

Comme si le patient était volontairement tombé dans la dépendance, et comble de l'horreur, s'y maintenait de manière jouissive. Ce qui était plaisir, au fameux moment de la « lune de miel¹ », est devenu progressivement, après avoir traversé l'étape de la « gestion du manque », un besoin quasi-vital pour survivre et surmonter la « galère » !

¹ Trajectoire du toxicomane décrite par Claude Olivenstein comportant 3 étapes plus ou moins longues selon les individus. La lune de miel, qui n'est que plaisir lors des premières expériences à l'héroïne ou pour le moins une façon de fuir un déplaisir : l'héroïne comme autothérapie. La drogue agissant comme une gomme du déplaisir, à laquelle s'ajoute les premiers temps, du plaisir. Puis la tolérance apparaît : l'utilisateur a besoin d'augmenter les doses et la fréquence des prises pour obtenir le même effet. Il contrôle de moins en moins. Les dépendances psychique et physique sont là. Il gère comme il peut le manque : autosubstitution par Néo-codion® le matin, un peu d'héroïne le soir. C'est la phase de la gestion du manque, avec démarrage fréquent d'une polytoxicomanie. L'entourage commence à faire des remarques. Puis, progressivement, le produit envahit littéralement la vie de l'utilisateur, qui a de plus en plus de mal à s'en procurer (prix élevé), et qui est constamment en manque : c'est la galère.

Demandez à un fumeur, un toxicomane ou un alcoolique de ne pas consommer son produit : il a la sensation de mourir, cela devient intenable. Dans le cas de l'alcoolique, il risque au sens premier du terme d'en mourir, en cas de sevrage brutal (*delirium tremens*).

Qui ne comprend pas cette contradiction ne peut, à mon sens, comprendre un patient addict. Le rôle du soignant, s'il veut sincèrement aider un patient, est de faire preuve justement de patience, de prendre conscience que le suivi sera certainement très long et semé d'embûches. L'écoute, la compréhension et la prise de conscience de la souffrance du patient - sans jugement - sont au rendez-vous !

Sans oublier une bonne dose d'humilité. Si le patient n'est pas demandeur, le rôle du soignant est tout de même de savoir si son patient est consommateur de tel ou tel produit. Il doit s'intéresser aux habitudes de vie de son patient, de la même façon qu'il s'enquiert de ses antécédents médicaux, chirurgicaux etc...

Dans ce sens, le Réseau préconise de ne pas fermer les yeux sur les addictions, qu'on ne sait pas toujours comment prendre en charge, mais plutôt d'effectuer un repérage précoce, en posant des questions simples sur justement les habitudes de vie de ses patients. Le réseau est en mesure d'appuyer la prise en charge de certains patients grâce à un maillage du terrain autour de nombreux partenaires : Médecins généralistes, psychologues, pharmaciens libéraux..., d'autres réseaux de santé, de structures telles que CSST² et CCAA³ devenues CSAPA, si besoin ...

La contradiction est le propre de l'homme : soyons et restons humains dans tous les sens du terme face à nos patients dépendants. C'est pourquoi il me semble indispensable de rappeler les basiques, notamment les critères de Goodman, qui en 1990, énonçait les critères de l'addiction.

CRITERES DE L'ADDICTION SELON GOODMAN (1990)

Goodman, psychiatre anglais, a formulé en 1990 une définition de l'addiction en la décrivant comme « *un processus dans lequel est réalisé un comportement qui peut avoir pour fonction de procurer du plaisir et de soulager un malaise intérieur, et qui se caractérise par l'échec répété de son contrôle et sa persistance en dépit des conséquences négatives* ». Il décrit ainsi les critères d'inclusions dans le champ des addictions :

- A. Impossibilité de résister aux impulsions à réaliser ce type de comportement.
- B. Sensation croissante de tension précédant immédiatement le début du comportement.
- C. Plaisir ou soulagement pendant sa durée.
- D. Sensation de perte de contrôle pendant le comportement.
- E. Présence d'au moins cinq des neuf critères suivants :
 1. Préoccupation fréquente au sujet du comportement ou de sa préparation.
 2. Intensité et durée des épisodes plus importantes que souhaitées à l'origine.
 3. Tentatives répétées pour réduire, contrôler ou abandonner le comportement.
 4. Temps important consacré à préparer les épisodes, à les entreprendre ou à s'en remettre.
 5. Survenue fréquente des épisodes lorsque le sujet doit accomplir des obligations professionnelles, scolaires ou universitaires, familiale ou sociales.
 6. Activités sociales, professionnelles ou récréatives majeures sacrifiées du fait du comportement.
 7. Perpétuation du comportement, bien que le sujet sache qu'il cause ou aggrave un problème persistant ou récurrent d'ordre social, financier, psychologique ou psychique.
 8. Tolérance marquée: besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence pour obtenir l'effet désiré, ou diminution de l'effet procuré par un comportement de même intensité.
 9. Agitation ou irritabilité en cas d'impossibilité de s'adonner au comportement.

² CSST : Centre de Soins Spécialisé aux Toxicomanes

³ CCAA : Centre de Cure Ambulatoire en Alcoolologie.

Analyse bibliographique :

Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK General Practice Research Database (base de donnée en médecine générale)

BMJ 2010; 341:c5475

Cette étude récente menée par des chercheurs britanniques semble confirmer qu'un traitement de substitution à la méthadone ou à la buprénorphine d'une durée d'un an ou plus réduirait de façon importante le nombre de décès liés à la consommation de drogues chez les héroïnomanes en médecine générale.

En effet, les résultats de cette vaste étude de cohorte ont montré que chez les patients ayant bénéficié d'un traitement de substitution pendant 12 mois ou plus, la probabilité estimée que ce traitement réduise la mortalité est supérieure à 85%, alors qu'elle n'est que de 25% pour une durée de 20 à 30 semaines et de 65% si le traitement est donné pendant 40 semaines.

« *Ce traitement réduit le risque de mortalité, mais la durée du traitement est un facteur important* » a déclaré à *Medscape Medical News*, Matt Hickman, professeur de santé publique et épidémiologie à la School of Social and Community Medicine de l'Université de Bristol au Royaume Uni.

Par ailleurs, les auteurs de cet article écrivent que « *une supervision plus rapprochée est nécessaire* », car **des risques significatifs de mortalité ont été constatés au cours des 28 premiers jours de traitement** et pendant le premier mois qui suit l'arrêt du traitement. En effet, **le risque de mortalité dans le premier mois après l'arrêt est 4 fois supérieur par rapport au reste de la période sans traitement**, confirmant ainsi les résultats observés pour les sortants de prison.

Les auteurs de cette étude écrivent que, « *bien que la différence de mortalité parmi les consommateurs d'opiacés entre les périodes de traitement et les périodes d'arrêt de traitement soit significative et bien connue, rares sont les études qui ont analysé le risque à certains stades spécifiques du traitement* ».

Ils émettent l'hypothèse selon laquelle le risque accru de décès pendant le premier mois de traitement et, en particulier, pendant le premier mois qui suit l'arrêt du traitement pourrait rendre nul tout effet protecteur du traitement de substitution aux opiacés, sauf prolongation du traitement.

L'étude a été mise en ligne le 27 octobre sur le site du *British Medical Journal*.

« *Pour les consommateurs d'opiacés, le taux de décès annuel s'élève à environ 1%, à savoir plus de 10 fois supérieur à celui de la population générale et représente plus de 10% de la mortalité des adultes,* » écrivent les auteurs de l'étude. **La plupart des décès sont dus à une overdose.** Au Royaume Uni, on estime le nombre de consommateurs d'opiacés à 250 000, principalement suivis en médecine de ville.

Pour cette étude, les chercheurs ont recueilli leurs informations dans la Base de données des Médecins Généralistes anglais. Ils ont pu évaluer les données relatives à 5 577 patients suivis en cabinets de médecine générale âgés de 16 à 59 ans (*58% de moins de 30 ans au début du traitement, dont 69% de sexe masculin*) ayant bénéficié d'une prescription de méthadone ou de buprénorphine non injectable entre 1990 et 2005.

Un total de 267 003 ordonnances ont été émises pour ces patients. 57% des patients ont fait l'objet uniquement d'une ordonnance de méthadone; 19% ont reçu une ordonnance de méthadone et dihydrocodéine ; 9% ont reçu une ordonnance de méthadone et buprénorphine ; 8% ont reçu une ordonnance de buprénorphine seulement; 4% ont reçu une ordonnance de buprénorphine et dihydrocodéine et 4% une ordonnance de méthadone, buprénorphine et dihydrocodéine.

Tous les patients ont fait l'objet d'un suivi jusqu'à un an après l'expiration de leur dernière ordonnance, ou jusqu'à la date de leur décès survenu avant l'expiration de la période, ou encore jusqu'à la date de transfert à un autre cabinet. La durée médiane du suivi a été de 2 ans.

Le principal critère de mesure des résultats était la mortalité toutes causes confondues. Parmi les critères de mesure secondaires : le risque de décès à différentes périodes pendant et après la fin du traitement.

Une mortalité deux fois supérieure en l'absence de traitement

Les résultats de l'analyse ont montré que 178 patients sont décédés (62 pendant le traitement, 116 dans un délai d'un an après leur dernière prescription).

Le taux de mortalité brut global s'élevait à 0,7 par 100 années-personne pendant le traitement de substitution aux opiacés et à 1,3 en l'absence de traitement. Plus précisément, **le taux de mortalité brut hors traitement était presque deux fois supérieur à celui observé pendant le traitement** et, après réajustement (selon l'âge, le sexe, la période calendaire et la comorbidité), le ratio de taux de mortalité était plus de deux fois supérieur (2,3; 95% d'intervalle de confiance [CI], 1,7 – 3,1).

« Par ailleurs, la mortalité augmentait avec l'âge et était associée sans aucun doute au score de comorbidité » précisent les chercheurs. « **Il n'a pas été constaté de différence significative entre la buprénorphine et la méthadone en comparant la totalité de la période avec et sans traitement** », écrivent également les auteurs de l'étude.

Enfin, de brèves durées de traitement, de 20 à 30 semaines, ont moins de 25% de chance de réduire le le taux global de mortalité. Cependant, ce taux augmente à 65% avec une durée de 40 semaines et à plus de 85% avec des durées d'environ un an ou plus.

« *Le risque global de décès, les ratios de mortalité normalisés et la différence globale de taux de mortalité entre les périodes de traitement et les périodes sans traitement - concernant les consommateurs d'opiacés au Royaume Uni dans le secteur des soins primaires pris en compte dans la présente étude - sont cohérents par rapport à la littérature internationale* » déclarent les chercheurs.

Selon eux, d'autres recherches sont nécessaires afin d'analyser l'effet de la durée moyenne des TSO sur la mortalité liée à la consommation de drogue. Ils espèrent que d'autres se pencheront sur les actions susceptibles de réduire le risque de rechute après le traitement.

Commentaires de la rédaction

Les bénéfices que permettent les traitements de substitution aux opiacés en termes de mortalité mais aussi de baisse des contaminations pour les affections virales, de complications somatiques, de délinquance, d'insertion, etc. ne sont plus à démontrer. Il en est de même quant à l'amplitude de ces bénéfices, conditionnée par la durée du maintien en traitement. Par contre, il est intéressant de noter que des séquences trop courtes en traitement peuvent limiter - par le risque accru d'overdoses associées à l'initiation puis à l'arrêt du traitement - le bénéfice lié à ces thérapeutiques. Si l'amélioration de l'accès aux TSO est actuellement nécessaire en France, l'accent mis sur les risques potentiels à l'initiation puis à l'arrêt sont également toujours à rappeler, autant chez les professionnels que chez les patients. En ce qui concerne l'extension de la primo-prescription de méthadone à la médecine de ville, l'étude ANRS Méthaville devrait bientôt pouvoir nous fournir des données sur sa faisabilité en termes de sécurité et les circonstances requises pour la garantir dans le « contexte » français.

Dr Laurent MICHEL pour le Comité de Rédaction

Commentaires de lecture adressés à la rédaction

A propos de FLYER N° 41 « **Durée de traitement et arrêt de la méthadone - Extrait du « Manuel du client. Traitement de maintien à la méthadone »** CAMH – Canada.

Cet article (*et plus précisément les pages 6 et 7*) intitulé « Etre prêt à diminuer graduellement » commence ainsi « Si vous êtes prêt à arrêter le traitement ... »

Du titre de l'article à sa première phrase, on change radicalement de projet, passant de l'objectif de diminution par palier de la posologie quotidienne de méthadone à l'arrêt programmé du traitement. Le postulat *a priori* semble être ici que toute diminution du traitement correspond à un engagement dans un processus visant à son arrêt total !

Il faut attendre le dernier paragraphe de l'article, intitulé « changement d'idée », pour envisager autre chose que l'arrêt du traitement dès lors que le patient s'est engagé dans la voie de la diminution graduelle. Ouf ! A ce propos, la formulation malheureuse de cette « autre chose » reflète clairement l'état d'esprit du rédacteur de l'article en question : « *Vous pouvez changer d'idée et recommencer le traitement à n'importe quel moment du processus de diminution graduelle ... Recommencer le traitement n'est pas un échec.* »

Entend-il clairement par cette formule que le processus de diminution graduelle est déjà un arrêt de traitement ?

Le rédacteur a-t-il envisagé que la diminution du dosage quotidien de méthadone pourrait être une réponse adaptée à un besoin moindre exprimé par le patient et/ou évalué par le soignant ? Par exemple, conséquence de l'évolution progressive et favorable de facteurs extra-médicaux au sens strict du terme comme la resocialisation, les conséquences de l'étayage psychothérapeutique, etc. ?

La méthadone n'est qu'un moyen, pas une finalité. Voilà qui semblait être largement

acquis. Le retour de la focalisation sur le produit « méthadone » avec l'arrêt du TSO comme finalité idéalisée ne relève-t-il pas d'un dogmatisme préjudiciable ?

Dans le même ordre d'idées, on notera que la dernière phrase de l'article : « *C'est mieux pour vous et pour tout le monde* » semble plus faire appel au désir de paix sociale qu'à une démarche professionnelle de soin dénuée de tout jugement de valeur.

On pourra également relever ce qui suit comme une contradiction : Dans le 3^{ème} paragraphe de la page 7, on trouve la phrase : « *Peu importe la longueur de votre traitement à la méthadone et la dose que vous prenez, le processus est le même et c'est pareil pour les difficultés éprouvées lors du sevrage.* ». Cette sentence n'est-elle pas en opposition avec l'interprétation des réponses aux questions 13 et 14 ?

En effet, d'après les recommandations d'interprétation du questionnaire (*bas de la page 6*), la négative comme réponse aux questions amoindrit « ... *les chances d'être prêt à diminuer graduellement votre dose de méthadone* ». Poursuivons ... A la lecture de la question 13 « *Etes-vous stabilisé avec une dose relativement basse de méthadone ?* », on est en droit de se demander quels sont les critères objectifs permettant de définir « une dose relativement basse ». Ces critères sont-ils en lien avec le poids du patient, l'antériorité des consommations, la fréquence des prises antérieures d'opiacés, la quantité d'opiacé actuellement consommée, l'étayage socio-affectif, l'apparition de signes de manque ?

Les seuls critères à retenir ne sont-ils pas précisément les signes de manque dont le professionnel devra discerner la part de l'objectif et du subjectif ? N'entend-on pas qu'un dosage adéquat est un dosage nécessaire et suffisant pour un patient donné et pour lui seul ? Il semble qu'objectivement, cette formule ne puisse être entendue que comme un dosage bas par rapport au dosage nécessaire et suffisant. Dans le cadre restrictif de ce questionnaire, le terme « *relativement* » fait sans conteste appel au subjectif. La question n° 13 semble donc sujette à caution.

La question N° 14 : « Prenez-vous de la méthadone depuis longtemps ? » relève là encore d'une totale subjectivité.

Le Flyer fête donc ses 10 ans d'existence. Cela me rappelle qu'à l'époque, les professionnels de l'addictologie bannissaient le terme « toxicomanes », lui préférant l'expression « usagers de drogues ». De même « substances psychoactives illicites » tendait à remplacer le vocable « drogues ». Les temps changent.

Quant à nos collègues et amis canadiens, il est fort probable que le vocabulaire n'ait pas la même acception outre-Atlantique puisqu'ils préfèrent le terme « dose » à « dosage ou posologie » et qu'ils vont jusqu'à parler de « clients » pour désigner ceux que nous appelons « patients » dès lorsqu'ils reçoivent un traitement médicamenteux prescrit.

Bruno RESSUCHE
Centre Méthadone des Ardennes
Charleville-Mezières (08)



Fumer de la marijuana soulage les douleurs neuropathiques chroniques – étude randomisée canadienne

Fumer du cannabis réduit les douleurs neuropathiques chroniques et améliore également le sommeil, selon une étude publiée aujourd'hui dans le *Journal de l'Association Médicale Canadienne*.

Une inhalation unique de 25 mg d'herbe de cannabis contenant 9,4 % de tétrahydrocannabinol 3 fois par jour pendant 5 jours a suffi pour obtenir ces résultats, a déclaré Mark A. Ware, du Centre universitaire de santé McGill, de Montréal, au Canada, auteur principal de l'étude, au cours d'un entretien accordé au *Medscape Medical News*.

« Il y a bien longtemps que les patients disent que le cannabis les aide à contrôler leurs douleurs », affirme le Dr. Ware. « À l'époque où nous avons obtenu le financement et commencé l'essai, aucun essai clinique n'avait

encore établi ce fait ni même fait des recherches à ce sujet. »

« Par ailleurs, les recherches sur le rôle des récepteurs cannabinoïdes et des cannabinoïdes endogènes dans le corps humain progressent à grands pas, apportant une explication scientifique possible aux propriétés analgésiques des cannabinoïdes », ajoute-t-il. « Nous avons donc ces 2 principaux soutiens. De plus, au Canada, à cette époque, les conditions étaient telles que nous avons pu réunir suffisamment de fonds pour réaliser des études sur ce sujet. »

L'étude a été réalisée sur 21 personnes de plus de 18 ans (âge moyen : 45,4 ans) souffrant de douleurs neuropathiques post-traumatiques ou post-chirurgicales depuis au moins 3 mois. Les doses de cannabis (4 doses différentes : 0 %, 2,5 %, 6 % et 9,4 % de tétrahydrocannabinol) leur ont été attribuées de façon aléatoire, sur 4 périodes, selon un schéma croisé. Chaque période durait 14 jours et se déroulait comme suit : 5 jours de consommation de cannabis suivis d'une période d'interruption de 9 jours.

Pour l'administration, les doses de cannabis étaient fumées en une inhalation unique à l'aide d'une pipe en titane. Les patients s'administraient eux-mêmes la première dose de chaque période, sous surveillance, en respectant le schéma suivant : allumer le cannabis qui se trouve dans la pipe, inhaler pendant 5 secondes, garder la fumée dans les poumons pendant 10 secondes puis expirer. Les doses suivantes de chaque période étaient administrées à domicile.

Les participants ont été autorisés à poursuivre leur traitement habituel ainsi qu'à utiliser du paracétamol en cas d'accès de douleur.

L'intensité des douleurs a été mesurée sur une échelle d'appréciation numérique numérotée de 0 (« aucune douleur ») à 10 (« la pire douleur possible »).

L'étude a révélé que la plus forte dose de cannabis était la plus efficace pour réduire les douleurs. L'intensité moyenne des douleurs quotidiennes s'élevait à 5,4 avec le cannabis à 9,4 % de tétrahydrocannabinol contre 6,1 avec le placebo (intervalle de confiance de 95 %, 0,02 – 1,4 ; $P = 0,023$).

En outre, les participants ont signalé des somnolences nettement plus fréquentes et ont indiqué s'être endormis plus facilement et plus rapidement et avoir connus moins de périodes d'insomnie lorsqu'ils prenaient la dose à 9,4 % que lorsqu'ils prenaient la dose à 0 % ($P < 0,05$). La dose la plus élevée a également soulagé l'anxiété et la dépression par rapport à la dose placebo.

« On craignait que les participants sachent immédiatement s'ils fumaient du cannabis en raison des puissants effets psychotropes de la substance, mais nos résultats ne confirment pas cette théorie », remarque le Dr. Ware. « En fait, ils montrent que les essais contre placebo à court terme portant sur l'herbe de cannabis sont réalisables. »

Il aimerait que cette étude soit un élément déclencheur d'autres études sur le cannabis et le soulagement des douleurs.

« Des études de ce genre peuvent être réalisées. La nôtre s'est révélée difficile à réaliser parce que c'était la première fois qu'on faisait quelque chose de ce genre. Nous nous engageons dans une direction nouvelle en ce qui concerne les réglementations mais c'est possible. Maintenant qu'on l'a fait une fois, ce n'est plus aussi difficile de le refaire. Donc, nos résultats laissent entrevoir la possibilité de prolonger l'étude sur une plus longue durée, ou de pouvoir se pencher sur les questions de l'innocuité, et ainsi de suite. Il est possible de réaliser un essai scientifique. Les opinions politiques ne devraient pas entrer en ligne de compte. Il s'agit seulement de l'application rigoureuse d'une démarche scientifique » déclare le Dr. Ware.

Le docteur en médecine Henry J. Mac Quay, du Balliol College d'Oxford, au Royaume-Uni, a déclaré que les auteurs de l'étude devraient recevoir les félicitations qu'ils méritent pour s'être attaqués à cette question, à savoir si le cannabis contribue à soulager les douleurs neuropathiques, « plus particulièrement au vu des obstacles réglementaires s'opposant à cet essai qui ont dû être un véritable cauchemar. »

Il conclut en affirmant que l'étude « vient augmenter le nombre d'éléments prouvant que le cannabis peut soulager certains patients

actuellement victimes de terribles souffrances. »

Ware MA, et al "Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial" CMAJ 2010; DOI: 10.1503/cmaj.091414.

Prescription de méthadone dans les CARRUD, dans les tuyaux de la MILDT !

Une dépêche APM du 19 janvier 2011 (APM) a informé qu'Etienne Apaire, le président de la MILDT a présenté mercredi une série de mesures pour améliorer la prise en charge sanitaire des toxicomanes les plus précaires. Etienne Apaire a clairement indiqué que ces propositions étaient une réponse aux partisans des "salles de shoot", qui défendent leur création au nom de l'accès aux soins des plus précaires. Le président de la MILDT a également précisé qu'il avait commencé la préparation du **prochain plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les toxicomanies qui portera sur 2012-2016**. Les horaires des centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction de risques pour usagers de drogues (Caarud) pourraient être adaptés aux habitudes des usagers avec des ouvertures les soirées et le week-end, a-t-il avancé. Etienne Apaire a évoqué **une autorisation de prescription de la méthadone dans les Caarud**. Pour cela, le centre devrait passer une convention avec un CSAPA, qui a l'autorisation de délivrer la méthadone. L'objectif est de réduire le délai d'accès au médicament. Il a d'ailleurs estimé que le cadre de prescription de la méthadone était "beaucoup trop rigoureux". Etienne Apaire a également évoqué le développement "d'équipes mobiles", comme des bus, proposant des prestations complètes.

Pour réagir ou commenter un article du Flyer, envoyez un mail au directeur de la rédaction, Mustapha BENSLIMANE

revue.leflyer@gmail.com