

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

Février 2004

N° 15

- **Editorial** page 2
Comité de rédaction
- **Prescription et délivrance de méthadone dans une perspective transfrontalière ; réflexion d'un service belge** page 4
Eléonore de Villiers, Tournai, Belgique
- **Un cas de perturbation du bilan hépatique chez un consommateur d'ecstasy** page 9
Dr Xavier AKNINE, Aulnay-sous-bois
- **Dosage de l'EDDP urinaire ; intérêt dans le suivi des patients traités par la méthadone** page 12
Dr Isabelle DENIS et al., LYON
- **Traitements de substitution opiacée en service d'addictologie : l'expérience du Centre Hospitalier du Cateau-en-Cambrésis** page 15
Interview du Dr Thierry LEDENT, Le Cateau-en-Cambrésis
- **Addiction : la part du génétique** page 20
Dr Gilles NESTER, Sarcelles
- **Analyse bibliographique : Prostitution et détresse psychologique chez des femmes recevant un traitement de substitution par la méthadone** page 23
Dr Christine RIVIERRE, Marseille

COMITÉ SCIENTIFIQUE DU FLYER

Rédacteur en chef :

Mustapha BENSLIMANE

NOVA DONA

PARIS

Comité de rédaction :

Dr Laurent MICHEL

Dr Béatrice CHERRIH

Stéphane ROBINET

Dr Pierre BODENEZ

Christine CALDERON

Dr Yves CAER

Maison d'arrêt

E.L.T.

Pharmacien

C.H.U.

AIDES

Hôpital CAREMEAU

BOIS D'ARCY

CHARLEVILLE MEZIERES

STRASBOURG

BREST

PANTIN

NIMES

Comité de lecture :

Dr Richard LOPEZ

Dr Pierre LAUZON

Dr Didier BRY

François LAFRAGETTE

Dr Béatrice GOSPODINOV

Dr Nelson FELDMAN

Dr Karine BARTOLO

Dr Xavier AKNINE

Fabrice OLIVET

Dr Antoine GERARD

Dr Brigitte REILLER

Dr Jean-Pierre JACQUES

Dr Olivier POUCKET

Dr Thierry LEDENT

Dr Catherine PEQUART

Dr Colette GERBAUD

Réseau VISA

C.R.A.N.

E.L.S.A.

Pharmacien

D.A.S.

Protox

CSST Gainville

A.S.U.D.

Service d'addictologie

C.E.I.D.

Projet Lama

Centre Baudelaire

Service d'addictologie

La Boutique

C.H.U. St-Roch

CHAMPIGNY-S/MARNE

MONTREAL

CANADA

AVIGNON

PARIS

SARREBRUCK

ALLEMAGNE

GENEVE

SUISSE

MARSEILLE

AULNAY-S/BOIS

PARIS

LE PUY-EN-VELAY

BORDEAUX

BRUXELLES

BELGIQUE

METZ

LE CATTEAU EN CAMBRESIS

PARIS

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

Editorial

2004, l'année des recommandations et du consensus. Nul doute qu'un grand nombre d'intervenants en toxicomanie attend avec impatience les conclusions des experts à propos du thème moteur de la conférence de consensus : **'Les stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes aux opiacés : place des traitements de substitution'**. Ces conclusions seront rendues en séance publique les 23 et 24 juin à Lyon.

Parmi les questions posées, on retrouvera celles qui font débat depuis plusieurs années, comme par exemple :

Quels sont les objectifs généraux de la prise en charge des toxicomanes ? A cette question apparemment anodine, on peut imaginer un éventail de réponses, qui incluront ou non des notions essentielles comme l'abstinence, la réduction des dommages pour l'usager ou encore, des coûts pour la société.

Et d'autres, si peu abordées, qu'on en attendra des éclairages inédits, comme celle-ci :

Quelles sont les indications communes, les indications différentielles et les contre-indications des médicaments de substitution ?

Rendez-vous est donc donné au tout début de l'été, et Le Flyer ne manquera pas de communiquer à ses lecteurs, les recommandations attendues de l'ANAES et de la Fédération Française d'Addictologie.

18 000, c'est le nombre approximatif de patients recevant un traitement par la méthadone. La pratique croissante des relais vers la ville (10 000 patients sur les 18 000), et une plus grande souplesse des services spécialisés en charge de la primo-prescription de méthadone (CSST et services hospitaliers) sont à l'origine de cette progression. L'époque où l'on comparait les 80 000 patients traités par la BHD et les 4 000 par la méthadone semble maintenant bien révolue.

Analyse urinaire et recherche d'un métabolite de la méthadone, toxicité hépatique méconnue de l'Ecstasy, détresse psychologique associée à la prostitution dans un groupe de femmes recevant un traitement par la méthadone, addiction et génétique, voilà entre autres thèmes, pour ce premier numéro de 2004. Il devrait être rapidement suivi (avril 2004) d'un numéro spécial consacré à l'arrêt des médicaments de substitution, question récurrente s'il en est. Si elle trouve parfois réponse dans les vœux des patients et de leurs soignants, il est probablement opportun de 'challenger' cette réponse à l'aune de la bibliographie et des expériences acquises.

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.

Prescription et délivrance de méthadone dans une perspective transfrontalière.

Réflexions d'un service belge à la frontière française

Eléonore de Villers, Citadelle, Tournai, Belgique

Comment le mythe de la facilité belge pour la méthadone cache les raisons fondamentales de la transhumance des patients français vers la Belgique

La rumeur

« Bonjour, on m'a dit que j'aurais pu avoir de la métha pour un mois, je voudrais un rendez-vous aujourd'hui. J'habite Calais... »

Le jeune homme que j'ai au bout du fil est vite refroidi quand je lui explique que même s'il habite loin, il devra passer par une série d'étapes avant la mise en route du traitement, avant de pouvoir espérer un allongement des prescriptions et qu'il n'obtiendra jamais des délais de prescription aussi longs. Il en déduit rapidement qu'il devra trouver une autre solution que Tournai... Mais il n'espère plus rien de la France. Et pour cause, il ne peut être reçu qu'un mois plus tard dans le service le plus proche où il s'est adressé.

La rumeur fait ainsi courir l'idée qu'en Belgique, la méthadone est « facile »... Et les patients, venant de très loin parfois, frappent aux portes des services en espérant une solution rapide avec une longue couverture médicale.

Comment en est-on arrivé là ? Que s'est-il passé en France et en Belgique pour expliquer cette situation de transhumance de plus d'un millier de patients français vers la Belgique, perçue comme l'eldorado ?

L'afflux

Des coups de fil de ce genre, Citadelle en reçoit souvent. Et, pour ceux qui viennent de régions limitrophes¹ nous avons dû chercher des solutions rapides pour les intégrer dans nos consultations. Nous sommes actuellement à un seuil d'accueil limite du point de vue du nombre. Les plages horaires des consultations sont saturées. Le turn over des patients qui « ne font que passer » est en progression constante. Au cours des trois dernières années, les nouvelles demandes formulées à Citadelle² sont à 50 % le fait de ressortissants français. Certains quittent le réseau après quelques mois. Mais progressivement, leur nombre augmente. Aujourd'hui, ils représentent un tiers des patients suivis par Citadelle.

Comment s'explique cette explosion ? Comment gérer la crise ? Comment résoudre la situation à moyen et long terme ? Telles sont les questions qui mobilisent l'équipe de Citadelle depuis des années.

¹ Lille, Roubaix, Valenciennes, ...

² selon les chiffres des trois dernières années

Ce sujet a d'ailleurs motivé un travail transfrontalier de plusieurs années dans le cadre d'Interreg³. Des contacts avec la France sont développés depuis une dizaine d'années. Et, malgré l'effet positif de ce travail, nous sommes toujours tributaires de l'actualité.

Après une période d'accalmie fin des années nonante, tout bascule fin 2001 suite à l'arrêt de travail brutal de deux prescripteurs isolés de la région montoise. Et c'est l'afflux massif vers tous les médecins et services frontaliers, tant belges que français.

Les chiffres les plus fous ont circulé concernant les patients qui étaient pris en charge par ces médecins. Sans entrer dans la polémique des chiffres, il est évident que cet afflux massif a bousculé tant les patients qui se trouvaient du jour au lendemain sans traitement que les professionnels qui étaient sollicités.

Pour expliquer cette situation, le plus simple serait d'incriminer directement les médecins en arrêt en leur reprochant d'avoir été « trop accueillants »... Mais, à leur faire porter la responsabilité, ne se prive-t-on pas d'une nécessaire remise en cause de nos propres pratiques, de part et d'autre de la frontière ?

L'effet électrochoc

Un point positif de cette situation : elle a servi d'électrochoc, stimulant les contacts entre structures afin de trouver des solutions concrètes pour les patients. Elle a aussi permis de réfléchir à un niveau institutionnel, questionnant nos pratiques habituelles.

A Citadelle, cela nous a interpellés à plus d'un titre, au niveau médical et au niveau psycho-social :

- Concernant les rythmes de délivrance, les dosages de méthadone : N'étions-nous pas trop frileux, les patients avaient-ils le « confort » nécessaire pour ne pas rechuter ? Nous avons, dès lors, entrepris une étude des méthadonémies (mesure du taux de méthadone dans le sang)⁴. Ce qui a permis d'adapter les prescriptions selon les patients.
- Concernant les exigences psycho-sociales :
 - o Pour les patients qui ne peuvent pas d'emblée commencer un travail psy⁵, ces exigences préalables sont-elles adéquates ?
 - o Et, ces exigences ont-elles du sens pour des personnes qui sont déjà au-delà dans leur démarche, qui ont retrouvé dans leur environnement la stabilité nécessaire et suffisante⁶ pour poursuivre « seules » le traitement ? Cela nous a obligé à repenser le champ d'intervention pour certains patients.

En France, certains services ont également modifié sensiblement leur politique d'accueil, après avoir reconnu certains blocages. Des professionnels de centres spécialisés ont reconnu, par exemple, que pour permettre un meilleur suivi de leurs patients, ils les fidélisaient avant de les adresser en médecine de ville. Ce qui a pour effet de provoquer liste d'attente, engorgement, etc.

Les contacts transfrontaliers ont permis d'élaborer des conventions de transfert. Ces accords ont permis que, pour les patients qui le souhaitaient, nous commencions la méthadone dans la mesure où un service français ouvrait un dossier 'psycho-socio-administratif' ; ceci dans l'espoir qu'après un ou deux mois, le patient puisse être suivi entièrement par le service français, voire, par un médecin généraliste, en médecine de ville.

³ Dispositif d'échange transfrontalier entre les professionnels du soin aux U.D.

⁴. Cette étude a été réalisée avec le mouvement « Alto », réseau de médecins généralistes belges dispensant des traitements de substitution, au sein de la Société Scientifique de Médecine Générale.

⁵ notamment ceux qui sont psychotiques et pour qui il est plus facile d'être « tox » que d'être fou

⁶ travail, vie en couple, retour des enfants placés, etc.

Ce travail de rapprochement a réellement porté ses fruits. Il a permis à une proportion importante de patients pris en charge à Citadelle de pouvoir bénéficier par la suite d'un service proche de chez eux, en France⁷.

Les risques

Un bémol pourtant...

Ces conventions ne sont pas sans risques ! En effet, Citadelle a été progressivement identifiée comme un lieu de « dépannage » méthadone. De plus en plus de centres français suggèrent à leurs patients d'appeler Citadelle pour demander un suivi en attendant qu'il y ait une place de libre. Ainsi donc, pour ces patients, nous servons de « bouée de sauvetage », pour quelques jours voire pour un mois, en attendant que les services français soient à même de les accueillir...

Ainsi, nous ne devons pas être dupes... car accepter cet afflux met à mal le cadre de travail élaboré depuis 15 ans de pratique. Les patients sont parfois fortement déstabilisés par la situation kafkaïenne qu'ils vivent. Ces accueils en urgence provoquent tensions, surcharge de travail, et cela, sans aucune reconnaissance ni soutien financier.

Cette situation risque, à moyen terme, de créer un système de « **soins à deux vitesses** » : les patients suivis « au long cours » d'une part et les patients qui ne font que « passer » et pour lesquels le seul service qui soit demandé est de « dépanner » en méthadone, le temps que la situation se stabilise en France.

Jusqu'à présent, Citadelle a tenu le pari de ne refuser personne tout en maintenant un certain seuil d'exigences. Mais combien de temps cela restera-t-il possible ?

Les enjeux

Il nous semble donc urgent de réfléchir à une solution structurelle à long terme en tenant compte des principaux enjeux en matière de politique de santé, à savoir :

- Garantir une proximité de soins : l'utilisateur doit avoir accès à des services proches de chez lui.
- Garantir le libre choix du patient : l'utilisateur doit pouvoir choisir le service ou le médecin ou encore le pharmacien (tout en respectant bien entendu les législations en vigueur, les règles déontologiques et les règlements internes des services).
- Garantir une déontologie des professionnels : l'utilisateur doit avoir accès à des services fiables.
- Garantir un suivi pluridisciplinaire quand cela s'avère nécessaire : l'utilisateur doit pouvoir être aidé médicalement, socialement et psychologiquement dans le cadre de son traitement.

Ces enjeux sont contradictoires entre eux, ce qui ne va pas sans créer de tensions ; la liberté du patient ne va pas nécessairement dans le même sens que les objectifs du soignant. D'où la polémique actuelle sur l'origine de la situation que nous connaissons aujourd'hui. Pour qu'à terme ces garanties soient assurées, en Belgique comme en France (que les patients soient suivis dans leur région d'origine, par exemple), il faut parvenir à trouver une combinaison qui puisse satisfaire tout le monde et revenir aux causes réelles et profondes du problème de la transhumance des patients.

⁷ En 2001-2002, la moitié des patients de nationalité française suivis à Citadelle ont été reçus dans un centre français. En 2002-2003, une trentaine de patients ont pu encore être transférés.

Tentative d'analyse

Comme nous allons le voir, on ne peut réduire la différence entre la France et la Belgique à une question de durée de prescription : quotidien en France et mensuel en Belgique ou à une question d'attitude : « laxiste » en Belgique et « rigoureuse » en France. Cette idée globalisante et réductrice qui provoque l'afflux des patients est alimentée par l'effet médiatique de certains médecins dont les pratiques font office de « preuve ».

Ce mythe de la « Belgique de tous les possibles » qui s'alimente de la rumeur doit être démonté par une analyse, en profondeur, des différences structurelles.

L'afflux des patients ne peut s'expliquer uniquement par ce qui se passe dans le pays d'accueil mais aussi bien par la situation de la région que l'on déserte...

Revenons quelques instants sur les procédures, les législations, en cours dans les deux pays.

En France

En France, le cadre légal est très strict en matière de méthadone et impose un circuit de soin unique pour les patients alors que pour la buprénorphine, le système de prise en charge est varié et relativement accessible.

Pour ceux qui souhaitent un traitement par la méthadone parce que la buprénorphine ne leur convient pas, le chemin reste long et difficile. La procédure est identique pour les patients « stabilisés » socialement ou totalement « désinsérés » : passage obligatoire par un centre spécialisé méthadone (les centres étant trop peu nombreux ce qui provoque liste d'attente), délivrance quotidienne sur place et stabilisation avant le passage en médecine de ville.

Entre les centres spécialisés, des différences notoires apparaissent pourtant. Malgré un cadre légal astreignant, les politiques d'accueil et les capacités d'intégration de nouveaux patients peuvent varier sensiblement d'un service à l'autre, d'une ville à l'autre.

En Belgique

En Belgique, nous devons déplorer un vide juridique total. La Conférence de consensus qui a permis de baliser les procédures dans le cadre des traitements à la méthadone (en incitant au travail en réseau par exemple) en 1994 a donné lieu à un document reprenant ces recommandations mais n'ayant pas force de loi, il ne peut constituer un outil de contrôle.

Par contre, nous devons reconnaître qu'il existe tout un panel de services différenciés. En 15 ans, une série de circuits de soins⁸ ont vu le jour avec des modalités variées concernant les conditions préalables à la mise en route du traitement, les délais de prescriptions, les modes d'administration et types de délivrance, etc. Les seuils d'exigences pratiqués varient sensiblement ce qui permet de répondre de façon personnalisée, en fonction des profils de patients⁹ et de l'objectif thérapeutique que l'on se fixe.

⁸ Un suivi méthadone peut être assuré
par un médecin généraliste en privé ou
par une équipe pluridisciplinaire dans un centre de consultation généraliste ou spécialisé, ambulatoire ou résidentiel ou encore
par un service hospitalier dans un hôpital général ou psychiatrique,...

⁹ Les patients, qui ont des structures de personnalités variées, sollicitent les services qui leur correspondent le mieux. Les plus désocialisés se retrouvent dans les services à bas seuil, les usagers qui ont un emploi, une vie de famille, etc. consultent plutôt chez un médecin isolé, etc. Pour un même patient, la demande peut également changer fondamentalement au cours de son existence, en fonction d'événements, de l'âge, de l'évolution du traitement lui-même, etc, ce qui nécessite aussi parfois des transferts d'un service à l'autre.

De nettes différences existent donc entre les deux pays en matière de méthadone au niveau juridique et au niveau des modalités de prise en charge¹⁰, et, sur le territoire belge lui-même des différences notoires apparaissent.

C'est en tenant compte de ces différents éléments, en France et en Belgique, qu'il faut, semble-t-il, comprendre la migration des patients.

En guise de conclusion

Il est donc essentiel et urgent que la réflexion de fond (au niveau des travailleurs de terrain mais aussi au niveau politique) se développe car la situation actuelle pose, pour l'avenir, une question plus fondamentale des **POLITIQUES DE SANTE** de part et d'autre de la frontière.

Comment les penser, les confronter et les harmoniser afin d'éviter les heurts entre services, et le développement d'un sentiment d'arbitraire total chez le patient puisque certains services prescrivent au compte goutte alors que d'autres prescrivent massivement ? Autant de questions que nous devons aborder conjointement. C'est de la contradiction générée par les différents enjeux en santé que la situation actuelle pourra être valablement résolue. Plus les services seront nombreux, acceptant le débat contradictoire entre eux, plus les garanties de proximité de soin pour le patient, de déontologie, de pluridisciplinarité seront assurées !

*Citadelle – réseau d'aide en toxicomanie
135, rue de la Citadelle
7500 Tournai
00.32 (0)69/84.04.54
00.32 (0)494.69.14.12
citadelle@honet.be*

NDLR :L'écriture de cet article a été suscitée par la lecture des FLYERS 12 et 13 et des articles écrits par Mme le Dr Anne-Françoise VANHOENACKER et Monsieur Yves LEDOUX. Le comité de rédaction remercie vivement Mme Eléonore de Villers pour cette réflexion féconde.

¹⁰ même si certaines similitudes apparaissent aussi (le souci d'un haut seuil d'exigence par exemple se retrouve tant en France qu'en Belgique selon les services)

Un cas de perturbation du bilan hépatique chez un consommateur d'ecstasy.

Dr X. AKNINE, CSST Gainville, Aulnay-sous-Bois

L'usage d'ecstasy (3,4 méthylène-dioxy-méthamphétamine) s'est développé chez les jeunes adultes depuis les années 80 pour ses effets stimulants, désinhibiteurs et faiblement hallucinogènes, principalement lors de soirées dansantes (rave-parties).

Des effets indésirables sévères dus à l'ecstasy (convulsions, hyperthermie maligne, insuffisance rénale aiguë, coagulation intra-vasculaire disséminée et rhabdomyolyse) ont été décrits et ont entraîné plusieurs décès (1,2). L'hépatotoxicité de l'ecstasy est moins connue et son mécanisme physiopathologique reste à élucider. Toutefois, elle peut être d'une extrême gravité puisque des cas d'hépatite fulminante ont été publiés (3). L'observation rapportée est celle d'un jeune homme de 21 ans, amené par sa mère en consultation de médecine générale en février 2003.

OBSERVATION

Le motif de consultation était lié à son bilan hépatique qui comportait plusieurs anomalies. Celui-ci avait été prescrit il y a 1 mois en raison d'une asthénie persistante. Ce bilan montrait une cytolyse avec ALAT à 5N et ASAT à 6N. Les gamma GT étaient normales. L'échographie hépato-biliaire ne révélait aucune anomalie. La mère était persuadée que son fils avait une hépatite virale.

Elle craignait aussi le SIDA et me disait que son fils était très fatigué.

Le jeune homme était peu bavard en présence de sa mère. Il ne présentait pas d'ictère et était apyrétique. La palpation du foie ne retrouvait pas d'hépatomégalie et il ne présentait pas de signe d'insuffisance hépato-cellulaire. Un nouveau bilan hépatique fut donc prescrit ainsi que des sérologies VHA, VHB, VHC et VIH.

La mère fut prévenue qu'il ne s'agissait peut-être pas d'une hépatite virale et il fut demandé à son fils de revenir seul avec les résultats du bilan.

Lors de cette seconde consultation, le patient évoqua ses consommations d'ecstasy le week-end lors de soirées dansantes, à raison de 1 à 2 comprimés par soirée. Il avait commencé à en prendre il y a 1 an et demi et reconnut que ces derniers mois, la consommation d'ecstasy s'était accrue à 3 prises par semaine. Il travaillait et évoquait une fatigue inhabituelle depuis quelques mois.

Il fumait aussi 5 joints par jour de cannabis et ne consommait pas d'alcool ni d'autres produits psycho-actifs. Il signalait des trous de mémoire mais ne présentait pas de trouble psychiatrique et disait avoir bien supporté les « descentes » d'ecstasy.

Les sérologies VHA, VHB, VHC et VIH se sont révélées négatives. Les transaminases se sont normalisées. Durant 1 mois, le patient n'avait pas pris d'ecstasy en raison de son état de fatigue et avait l'intention d'arrêter sa consommation à l'avenir.

Le patient se sentait en meilleure forme physique.

DISCUSSION

L'imputabilité de ce cas d'hépatite aiguë à l'ecstasy est hautement probable puisque le patient n'avait consommé aucun autre produit hépatotoxique durant la même période (alcool, médicament,...) et le bilan hépatique s'était normalisé un mois après l'arrêt de l'ecstasy. Une observation similaire a été rapportée par P. Perney et al.(3) en 1998 chez un jeune homme qui avait présenté un ictère avec altération de l'état général et des perturbations encore plus importantes du bilan hépatique (ALAT = 60N, TP = 43 %) à la suite d'une consommation majorée d'ecstasy. Dans ce cas, le bilan hépatique s'était normalisé en 2 mois après l'arrêt de la drogue de synthèse.

Le mécanisme physiopathologique de l'hépatotoxicité de l'ecstasy est mal connu. Certains auteurs (4) évoquent l'hypothèse d'un lien entre l'hyperthermie provoquée par l'ecstasy et son hépatotoxicité. Mais ce point est controversé, car des cas d'hépatite aiguë ont été rapportés (3) sans hyperthermie associée. Selon d'autres auteurs (5), le déficit en vitamine E aggraverait la neurotoxicité et les lésions de nécrose hépatique.

V.Andreu et al. (6) ont rapporté 62 cas d'hépatite aiguë à l'ecstasy et évoquent un mécanisme d'hypersensibilité car des polynucléaires éosinophiles étaient retrouvés en grand nombre au niveau de l'espace porte dans leur étude.

Montiel-Duarte C. et al. ont mis en évidence chez le rat, un phénomène d'apoptose au niveau des hépatocytes induit par l'ingestion d'ecstasy et suggèrent ainsi une explication physiopathologique à l'hépatotoxicité de l'ecstasy chez l'homme.

Nunez et al. (7) insistent sur la variabilité des tableaux cliniques liés à l'hépatotoxicité de l'ecstasy qui vont de l'hépatite aiguë à l'hépatite fulminante pouvant entraîner le décès. La toxicité hépatique de l'ecstasy ne semble pas liée à la dose, ni à la durée de l'intoxication (3). Enfin, l'usage clandestin de l'ecstasy rend très difficile le contrôle de la qualité et de la composition des comprimés d'ecstasy en circulation (rôle des excipients, additif).

CONCLUSION

Cette observation s'ajoute donc aux cas d'hépatite aiguë liée à l'ecstasy déjà décrits dans la littérature. Elle confirme la nécessité de rechercher une consommation d'ecstasy à l'interrogatoire devant tout tableau de cytolyse et/ou de cholestase inexplicquée.

Dans l'observation rapportée, la cytolyse est apparue après une phase de consommation répétée d'ecstasy durant plusieurs mois.

L'asthénie importante du patient et l'élévation significative des transaminases à 5N pour les ALAT confirment le caractère non anodin d'une consommation d'ecstasy. Les campagnes de prévention menées auprès des jeunes sur les produits psycho-actifs devraient donc intégrer le risque d'hépatotoxicité sévère liée à la consommation d'ecstasy, pouvant conduire au décès.

Dans le cas présenté, il faut être très vigilant sur la prévention d'une rechute de consommation d'ecstasy qui pourrait être responsable d'une hépatite fulminante du fait des mécanismes d'hypersensibilité évoqués dans la littérature.

Les troubles mnésiques décrits par le patient sont probablement liés à la consommation quotidienne de cannabis.

L'association d'une consommation non négligeable de cannabis et d'ecstasy est fréquente. Elle ne doit pas être banalisée compte-tenu des risques d'accident de la circulation, de troubles du comportement et de l'humeur liés à cette association de produits.

Bibliographie :

1. Becker J., Neis P., Rohrich J. Zornlein S.. A fatal para-methoxymethamphetamine intoxication. Leg Med (Tokyo) 2003 Mar ;5 Suppl : S138-41.
 2. Carrion J-A., Escorsell A., Nogue S., Mas A.. Ecstasy-induced fulminant hepatic failure and emergency liver transplantation. Med Clin (Barc) 2003 Jun21 ;12(3) :118-9.
 3. Roques V., Perney P., Beaufort P. et al.. Hépatite aiguë à l'ecstasy. Presse Med. 1998 ; 27 ; 468-70.
 4. Carvalho M. et al. Effect of ecstasy on body temperature and liver antioxidant status in mice : influence of ambient temperature . Archives of Toxicology. 76(3) : 166-72, 2002Apr.
 5. Johnson et al.. d-MDMA during vitamin E deficiency : effects on dopaminergic neurotoxicity and hepatotoxicity. Brain Research . 933(2) : 150-63, 2002 Apr 19.
 6. V. Andreu et al. Ecstasy : a common cause of severe acute hepatotoxicity. Journal of Hepatology 1998 ; 29 : 394-397.
 7. Nunez O. et al. Variability of the clinical expression of Ecstasy –induced hepatotoxicity. Gastroenterologia y Hepatologia. 25(8) : 497-500, 2002 Oct.
-

Commentaires de Jean-Pierre JACQUES du comité de lecture :

Malgré le net intérêt qu'il porte à cette observation, Jean-Pierre Jacques émet quelques réserves sur l'imputation de ce cas d'hépatite aiguë à l'ecstasy seul, sur la foi des déclarations du patient quant à son abstinence d'alcool. Selon les enquêtes de terrain (cf. G. Hacourt, 'Pilules sans ordonnances' L'Harmattan, et d'autres auteurs), la combinaison alcool et 'pilules' est très fréquente et sous-estimée. En outre, vu le caractère clandestin de la fabrication et de la distribution de l'ecstasy, rien ne permet à coup sûr d'affirmer qu'il s'agissait bien de MDMA et non de molécules apparentées ou d'adultérants. Il lui semble prudent de mettre des 'guillemets' autour du terme ecstasy dans cet article, même si la littérature a déjà fait état de l'hépatotoxicité de cette substance, comme le souligne Xavier AKNINE.

Vient de paraître :

Flyer Hors-série N° 2

Médicament de substitution, pratiques de seuils, et expériences nouvelles

Tél : 01 45 19 10 59

Dosage de l'EDDP urinaire (métabolite de la méthadone) par une méthode CEDIA®

Intérêt dans le suivi des patients traités par la méthadone

DENIS I.(1), ROUBILLE M.(2), POGGI B.(1), DJARDEM F.(3), TREPO C(3).

(1) Service de Biologie, Hôtel-Dieu, 1, place de l'Hôpital – 69288 LYON Cedex 02

(2) Laboratoire de Biologie, Centre Hospitalier Pierre Oudot – 38317 BOURGOIN-JALLIEU

(3) C.S.S.T., Hôtel-Dieu, 1, place de l'Hôpital – 69288 LYON Cedex 02

Introduction

La méthadone est un médicament opiacé largement utilisé en France dans le traitement de substitution de la toxicomanie aux drogues opiacées. En France, la législation impose des analyses urinaires régulières, en particulier la recherche de la présence de méthadone dans les urines.

Le laboratoire de l'Hôtel-Dieu de Lyon assure le suivi toxicologique urinaire des patients du centre de dépistage et de prévention des toxicomanies, en particulier le dépistage de la méthadone urinaire. Or, pour certains patients adhérant correctement au traitement selon les cliniciens, les recherches de méthadone urinaire se sont avérées négatives. Ceci nous a conduit à réaliser le dosage urinaire du métabolite principal de la méthadone, l'EDDP (2-éthylidine-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine).

Le but de ce travail a été d'évaluer l'intérêt du dosage urinaire de l'EDDP, comparativement à celui de la méthadone, dans le cadre du suivi des patients traités par méthadone.

Matériel et méthodes

462 échantillons urinaires provenant de 42 patients du C.S.S.T ont été analysés. Pour chaque urine, nous avons réalisé en parallèle le dosage de la méthadone et de l'EDDP.

La méthadone a été dosée par une technique immuno-enzymatique de type EMIT® (test Syva Emit® d.a.u ® Methadone de Dade Behring). La détermination de l'EDDP a été effectuée avec la trousse CEDIA® d.a.u ® EDDP (Microgenics). Les seuils de positivité sont respectivement de 300 et 100 µg/ml.

Les résultats ont été exprimés en µg/l ainsi que sous forme d'un rapport EDDP/méthadone.

Avant analyse, on note pour chaque urine la transparence, la présence de mousse, l'odeur, la couleur, et on mesure le pH (normales entre 5 et 8) et la densité urinaire (normales entre 1,007 et 1,035), pour vérifier l'absence de fraudes éventuelles.

Résultats et discussion

La comparaison des résultats montre que 436 échantillons sur 462, soit 94,4 % sont parfaitement corrélés.

Pour les urines positives en méthadone et en EDDP (92,5 %), les taux de méthadone sont compris entre 307 et 84000 µg/l, ceux de l'EDDP entre 185 et 51000 µg/l.

Les urines négatives en méthadone et en EDDP (1,9 %) correspondent à des bilans d'inclusion, pour être sûr que le patient n'est pas suivi dans un autre centre de substitution, ou bien à un arrêt du traitement.

Dans 5,6 % des cas (26/462) on observe des résultats discordants :

- Dans 20 cas on met en évidence la présence d'EDDP mais pas de méthadone.
- Dans 6 cas on met en évidence la présence de méthadone mais pas d'EDDP.

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à ces cas discordants :

1) Urines positives en méthadone négatives en EDDP :

Ces résultats concernent quatre patients. Pour deux patients, l'absence d'EDDP montre que la méthadone n'a pas été ingérée et donc pas métabolisée. De plus, le taux de méthadone est très supérieur à celui retrouvé dans les urines de patients correctement traités. Pour ces patients, il y a eu probablement fraude, par ajout de sirop de méthadone à une urine « propre », pour masquer une prise d'héroïne par exemple. En mesurant uniquement la méthadone chez ces patients, on aurait pu conclure faussement à une bonne observance du traitement.

Pour les deux autres patients il s'agit probablement d'une dilution volontaire des urines (densité urinaire inférieure à 1,004), majorée par une ingestion récente d'alcool.

2) Urines négatives en méthadone et positives en EDDP :

Ces résultats concernent six patients, et correspondent à des faux négatifs, en terme d'efficacité diagnostique, pour le dosage de la méthadone.

Pour ces patients, nous voyons que le dosage seul de la méthadone ne permet pas le suivi correct du patient. En effet, au seul vu du résultat du dosage de méthadone urinaire on peut penser que le patient ne suit pas son traitement, ou qu'il s'agit d'urines émises par un tiers abstinent.

Plusieurs hypothèses sont envisageables. Il peut s'agir :

a) d'un métabolisme accéléré de la méthadone. En effet, la méthadone est métabolisée par les cytochromes P450 hépatiques, et on observe des variations interindividuelles d'un facteur 1 à 7 suivant que le patient a un métabolisme lent ou rapide. De plus, un certain nombre de médicaments, en particulier les inducteurs enzymatiques, sont métabolisés par les mêmes enzymes, et sont donc susceptibles d'augmenter le métabolisme de la méthadone. Dans ce cas la quantité de méthadone urinaire peut être trop faible pour être détectable par un test de dépistage urinaire et on peut s'attendre à une augmentation du rapport EDDP/méthadone.

b) d'une diminution de l'excrétion urinaire de la méthadone. En effet, la méthadone est une base faible ($pK_a = 8,6$) éliminée par filtration glomérulaire. Son excrétion est donc pH-dépendante : un pH alcalin retarde son élimination par augmentation de la réabsorption tubulaire, un pH acide au contraire augmente son élimination. L'élimination de l'EDDP, elle, n'est pas modifiée par le pH urinaire.

c) d'une non-observance du traitement (oubli d'une prise par exemple).

d) d'une posologie administrée trop faible. Le dosage de l'EDDP pourrait donc être une méthode plus fiable que la recherche de méthadone, notamment en fin de traitement, lors de la décroissance progressive des doses de méthadone, pour vérifier l'observance du traitement. Mais rappelons qu'il n'y a pas de corrélation entre la dose de méthadone administrée et les concentrations urinaires de méthadone et d'EDDP.

Pour chaque échantillon, nous avons comparé le rapport EDDP/méthadone, ainsi que le pH urinaire, à des valeurs de référence établies à partir d'urines positives en méthadone et en EDDP chez ces mêmes patients (moyenne pour les 6 patients confondus, soit un total de 59

urines). Le rapport moyen EDDP/méthadone est de $2,93 \pm 2,69$. Le pH urinaire moyen est de $6,62 \pm 0,63$.

Pour cinq patients, on constate que le pH urinaire est supérieur aux valeurs témoins (pH compris entre 7,4 et 8). Pour ces patients, le rapport EDDP/méthadone est significativement plus élevé que la moyenne pour 7 urines sur 11 (rapport supérieur ou égal à 10). On peut expliquer ces résultats par une diminution de l'élimination urinaire de la méthadone liée au pH alcalin. Pour les urines dont le rapport est inférieur ou égal à 10 l'interprétation semble moins évidente.

Pour le sixième patient (9 urines), nous n'avons pas trouvé d'explication évidente (rapport EDDP/méthadone et pH urinaire dans les valeurs normales). Pour ce patient qui semble présenter un métabolisme particulier il aurait été intéressant de réaliser des dosages plasmatiques.

Conclusion

L'EDDP apparaît comme un marqueur plus fiable que la méthadone dans le suivi des patients sous traitement substitutif par la méthadone. En effet, l'excrétion urinaire de la méthadone varie en fonction de nombreux paramètres (pH urinaire, prise concomitante de médicaments, métabolisme individuel, posologie). De ce fait, l'obtention d'un taux de méthadone inférieur au seuil de positivité peut faire croire à une non-observance du traitement chez des patients prenant correctement leur méthadone. De plus la mesure de l'EDDP permet la détection des fraudes par ajout de méthadone, puisque seule la méthadone sera retrouvée dans l'urine, sans son métabolite. Le test CEDIA® d.a.u.® EDDP de Microgenics est une méthode simple et facile à mettre en œuvre, dans un laboratoire de biologie polyvalente souhaitant développer un secteur de toxicologie urinaire pour le suivi des patients toxicomanes. Elle permet un rendu rapide des résultats dans le service, qui correspond à l'attente des cliniciens, ainsi qu'un dialogue efficace avec le patient.

Références bibliographiques

1. Lardet G., Gagnieu M.-C., Pascal P., Moulisma M., Elchardus J.-M., Vallon J.-J. Interprétation des dépistages EMIT des patients sous méthadone. *Toxicorama*. 1997 ; 9: 29-36.
2. George S., Braithwaite R.-A. A pilot study to determine the usefulness of the urinary excretion of methadone and its primary metabolite (EDDP) as potential markers of compliance in methadone detoxification programs. *J. Anal. Toxicol.* 1999 ; 23: 81-85.
3. George S., Parmar S., Meadway C., Braithwaite R. -A. Application and validation of a urinary methadone metabolite (EDDP) immunoassay to monitor methadone compliance. *Ann. Clin. Biochem.* 2000 ; 37: 350-354.
4. Bellward G. -D., Warren P. -M., Howald W., Axelson J. -E., Abbott F. -S. Methadone maintenance : effect of urinary pH on renal clearance in high and low doses. *Clin. Pharm. Ther.* 1977 ; 22: 92-99.

Traitements de substitution opiacée en service d'addictologie : L'expérience du Centre Hospitalier du Cateau-en-Cambresis (59)

Interview du Dr Thierry Ledent – Chef de service

Le service

Quelle est la date de création de votre service ?

A l'origine, en 1996, notre service était un service d'alcoologie. En 2000, dans le cadre des orientations voulues par les pouvoirs publics, et notamment les orientations définies par la M.I.L.D.T., il s'est ouvert aux autres addictions, à l'exception des troubles alimentaires, devenant alors un service d'addictologie.

Comment votre équipe est-elle constituée ?

Notre équipe est pluridisciplinaire. Elle se compose de 5 infirmières dont 4 à temps plein et une à 80 %, de 6 aide-soignantes dont 4 à temps plein, une à 80 % et une à 50 %, et de 2 ASH à temps plein. S'y ajoutent 2 médecins à temps plein. Nous avons à notre disposition l'assistante sociale des urgences, très impliquée, bien qu'elle ne soit pas spécifiquement dédiée au service. De plus, notre secrétaire médicale assure une partie de l'action sociale.

Quelle est la part de l'activité de substitution opiacée par rapport à votre activité globale ?

La substitution opiacée représente environ 30 % de notre activité globale. Cette pratique est principalement ambulatoire.

Pratique des traitements de substitution

Quel est approximativement dans votre service, le pourcentage de patients traités par buprénorphine, par méthadone et en sevrage ?

Sur 82 patients au total, nous avons pris en charge en 2002, 23 patients traités par buprénorphine (28 %), 33 patients traités par méthadone (40 %). Les 25 derniers patients n'ayant pas encore formulé de demande précise, ils n'ont pas bénéficié de médicaments de substitution.

Aujourd'hui, pour combien de patients initiez-vous un traitement par la méthadone (en moyenne par mois) ?

Sur les 4 premiers mois de l'année 2003, nous avons initié 1 traitement par méthadone en janvier, 4 en février, 2 en mars et 5 en avril.

Quel est le profil type de ces patients (méthadone) ?

La moyenne d'âge se situe aux alentours des 26 ans pour les hommes et de 23 ans pour les femmes.

Ils travaillent pour près de 50 % d'entre eux.

Ces patients sont domiciliés dans le département.

Nous avons la particularité de nous situer au sud du département du Nord et donc en région frontalière avec la Belgique. Ainsi, un certain nombre de ces patients sont déjà utilisateurs de méthadone belge. En s'adressant à nous, ils recherchent un cadre construit de prise en charge.

Comment les patients sont-ils orientés vers votre service ?

La plupart de nos patients s'orientent ou sont orientés vers notre service pour des raisons de proximité géographique, et viennent d'une zone se situant dans un rayon de 10 à 20 km. Les autres structures de prise en charge dans la région sont éloignées : le CITD (Centre d'Information et de Traitement des Dépendances) de Lille est à 80 km, le GREID (Groupe Ecoute Information Drogues) de Valenciennes est à 40 km et l'USID (Unité de Soins et d'Information sur les Drogues) de Douai est à environ une heure de route. Par ailleurs, on peut observer une concentration de patients dans certaines petites localités, plus élevée que dans des agglomérations plus importantes, toutes proportions gardées.

D'après notre rapport d'activité 2002, les demandes émanant du patient représentent 23 % de l'origine des prises en charge (la transmission de l'information se faisant pour partie par bouche à oreille). L'orientation faite par un médecin traitant constitue 61,3 % des prises en charge (19 patients sur 33). Vient ensuite le recours effectué dans le cadre d'une mesure judiciaire : 12,9 % (4 patients sur 31).

Les modalités de prescription

D'un point de vue pratique, comment la primo-prescription de méthadone est-elle mise en place dans votre service ?

1^{ère} visite

Dans un premier temps et avant toute prescription, nous réalisons un examen médical complet. Nous évaluons l'état clinique du patient et son statut sérologique (VHC, VHB, HIV notamment). Nous nous penchons sur ses antécédents médicaux (antécédents psychiatriques, hospitalisation, grossesse avec ou sans produits, les pathologies associées, les facteurs de comorbidité,...) et ceux de sa fratrie. Nous nous intéressons à ses caractéristiques socio-démographiques, notamment son statut familial, son mode d'hébergement, ses conditions de vie, son activité professionnelle, ses ressources, etc... . Et enfin, nous le questionnons sur ses conduites addictives anciennes et actuelles (nature du ou des produits, mode de consommation, ...).

Il s'y ajoute un bilan sanguin complet ainsi qu'un prélèvement urinaire

2^{ème} visite

En règle générale, la primo-prescription a lieu le lendemain de la 1^{ère} visite. La posologie est comprise entre 20 et 60 mg¹, adaptée en fonction de chaque patient donc de son état clinique et des prises opiacées retrouvées dans les urines, et selon l'expérience du praticien.

La durée de prescription est courte : 3 jours.

Nous ne délivrons pas de méthadone à l'hôpital. Le traitement est délivré quotidiennement à l'officine, après appel préalable du pharmacien. En fonction des officines, la prise du traitement se fait occasionnellement sur place mais le plus souvent, dans un lieu autre laissé au libre choix du patient.

La posologie pourra être modulée, à l'appréciation du pharmacien et après concertation avec notre service.

¹ Les recommandations de l'AMM de la méthadone en France, ainsi que les Guidelines européens préconisent une posologie toujours inférieure à 40 mg lors de l'initiation. Toutefois, nous initions des traitements chez des patients déjà traités en Belgique, et pour certains, ils sont déjà habitués à des posologies de 60 mg et plus.

Comment le renouvellement se passe-t-il ?

Par la suite, les posologies sont adaptées en fonction du confort du patient, de son état clinique et des analyses urinaires régulières. La prescription se fait rapidement pour une semaine puis peut s'espacer toutes les deux semaines.

Le traitement est délivré, en fonction du patient, tous les jours, tous les 3 jours, etc...

Par ailleurs, nous tentons de mettre en place un certain nombre de règles telles que venir à l'heure et en personne chercher son traitement.

Quels services proposez-vous en appui de la prise en charge par méthadone ?

Nous proposons à chacun des patients un accompagnement socio-éducatif individualisé sans toutefois l'imposer. Nous ne le proposons pas d'emblée. Nous tentons d'inciter le patient à solliciter cette démarche au fur et à mesure de la construction de la relation thérapeutique. Dès que le besoin est exprimé, nous contactons les services sociaux concernés et initions ou continuons un suivi social.

Quelle est la durée de suivi au service avant le relais vers un médecin de ville ?

La durée est extrêmement variable d'un praticien à l'autre. Le relais ne se fait en règle générale pas à moins d'un an. Cela peut s'expliquer par le manque d'information et de formation de certains médecins généralistes de ville, et tout particulièrement pour la méthadone. Soulignons aussi que certains médecins se montrent réfractaires pour la prise en charge des usagers de drogues. Fort heureusement, ceux-ci sont peu nombreux.

Nous avons, toutefois, construit une collaboration entre l'hôpital, des généralistes de ville, des pharmaciens et des acteurs sociaux dans notre région.

Le suivi médical et biologique

Pratiquez-vous des méthadonémies ? Si oui, dans quel type de situation ?

Nous sommes amenés à réaliser des méthadonémies dès lors que nous avons un doute par rapport au dosage ou pour une vérification de la dose thérapeutique.

Ce dosage présente un intérêt particulier pour le suivi des femmes enceintes et des patients traités par méthadone à doses élevées.

Les délais d'obtention des résultats sont toutefois longs car les méthadonémies sont réalisées dans un laboratoire privé hors de l'hôpital.

Décrivez votre pratique des analyses urinaires

Lors de la première analyse urinaire systématique, nous recherchons la cocaïne, les opiacés, les amphétamines, le cannabis et les benzodiazépines. Ce contrôle porte aussi sur la méthadone pour s'assurer qu'un patient ne bénéficie pas de deux suivis avec prescription simultanée de méthadone.

Nous pratiquons ensuite des analyses urinaires régulières indispensables au bon déroulement du suivi. Nous recherchons la présence d'opiacés, de cocaïne, d'amphétamines et adaptons les recherches en fonction des doutes que nous pouvons être amenés à avoir lors de la consultation.

Quelle est la posologie moyenne de méthadone (et le mini, maxi) ?

La posologie moyenne de méthadone est de 80 mg/jour avec un minimum à 20 mg/jour et un maximum à 140 mg/jour.

Bilan

Pour vous, quelles sont les situations cliniques où la méthadone vous paraît la plus indiquée ?

Je serais tenté de vous dire toutes. Nous la prescrivons en 1^{ère} intention. C'est le premier médicament de substitution que nous utilisons. En effet, avec ce traitement, le patient s'inscrit dans un cadre établi avec une démarche thérapeutique claire où chaque partenaire médico-social est impliqué pour essayer d'avoir une prise en charge globale.

Par ailleurs, la majorité de nos patients ont déjà essayé la buprénorphine avec ou sans prescription.

Nous obtenons une amélioration de la qualité de vie supérieure avec la méthadone *. Nous n'avons pas rencontré à ce jour de problème d'intolérance ni de problèmes secondaires aux prescriptions hautes doses grâce aux méthadonémies et aux doubles prises chez la femme enceinte.

Pour vous, quelles sont les situations cliniques où la buprénorphine vous paraît la plus indiquée ?

Je parlerais de patients « gentils toxicomanes ». En réalité, nous ne prescrivons pas ou très peu de buprénorphine en premier traitement. Les prescriptions établies sont des continuités ou des ré-ajustements de traitement.

Quelles sont les situations qui vous paraissent les plus difficiles à gérer (avec méthadone ou Subutex[®]) ?

Parmi les situations délicates de prise en charge, je citerai les demandes de sevrage exprimées par la femme enceinte et les grossesses chez la femme substituée. Ces femmes présentent des grossesses à risque (risque de mort fœtale in utero, risque de rechute en cours de grossesse, etc...) impliquant une surveillance particulière du fœtus et de la future mère.

De plus, la toxicomanie de la femme enceinte est rarement abordée par le gynécologue. Elle peut même lui être parfois inconnue, la patiente ne l'en informant pas. Ces femmes sont donc suivies tardivement.

Nous travaillons en collaboration avec le service de gynécologie-obstétrique, avec le service de pédiatrie pour la prise en charge des nouveau-nés et avec les maternités.

Nous nous investissons, notamment pour les acteurs du secteur paramédical, dans des missions d'information et de formation.

Comment voudriez vous voir se développer les modalités et l'environnement des traitements de substitution dans un futur proche ?

Il serait intéressant qu'un des axes soit le développement de nouvelles formes de méthadone notamment une forme autre que le sirop en bouteille de verre. Des dosages intermédiaires plus faibles seraient également intéressants dans le cadre du suivi pour faciliter la dégressivité des doses.

Pour le Subutex[®], l'instauration d'un cadre thérapeutique plus rigoureux, calqué sur celui de la méthadone, apparaît pertinent. De surcroît, en pratique, la durée de prescription à 28 jours s'avère un peu trop longue.

Au niveau des conditions de prise en charge, en particulier pour le suivi biologique, il serait intéressant qu'il y ait une meilleure prise en charge des usagers de drogues par les mutuelles, certaines n'hésitant pas à les exclure.

En dernier point et non des moindres, il est important de réfléchir aux moyens à mettre en œuvre pour favoriser les équipes de liaisons et pour renforcer les équipes actuelles.

* NDLR : l'avis du Dr LEDENT sur l'efficacité des traitements par la méthadone versus celle de la buprénorphine est évidemment conditionné par la nature de son recrutement. Notamment, il reçoit dans son service des patients qui ont déjà été traités par la buprénorphine comme il le précise, et en situation d'échec avec ce traitement. Ceux qui vont bien avec la BHD ne s'adressent pas à lui. Notons par ailleurs qu'il reçoit des patients traités par la méthadone en Belgique, et qui eux-aussi s'adressent à lui pour une meilleure prise en charge. Les centres de soins et services spécialisés reçoivent par définition, des patients en 'seconde intention' dans une majorité de cas. Il s'agit donc d'un biais de recrutement, situation retrouvée fréquemment dans la prise en charge des usagers de drogue.

Interview réalisé en septembre 2003 par Mlle Tifenn FAURY pour LE FLYER.

6^{ème} Congrès Francophone d'Addictologie

Médecine et addictions

Peut-on intervenir de façon précoce et efficace ?

Maison de la mutualité, Paris

Jeudi 29 et Vendredi 30 avril 2004

Contact : Michelle AUGÉ

Tél 06 62 19 72 15 – Fax : 01 40 95 72 15

Princeps.m-auge@wanadoo.fr

Addiction : La part du génétique

Dr Gilles NESTER, Rivage, Sarcelles

La SAF, Société d'Addictologie Francophone et le Courrier des addictions, organisaient en juin 2002, la 2^e journée « Ethique et Addictions » où furent présentés les enjeux actuels de la génétique des addictions et les avancées dans la connaissance des marqueurs biologiques des drogues de dépendance. L'implication de la recherche en addictologie est de plus en plus large, de multiples projets et publications financés par des budgets publics ou privés sont présentés dans le monde entier.

Recherche et application thérapeutique

Parmi ces travaux, on trouve des approches thérapeutiques innovantes et d'autres purement hypothétiques ou n'ayant pas encore d'application directe chez l'homme. Toutes contribuent à une meilleure connaissance de ces phénomènes. La cocaïne, une drogue pour laquelle on ne parvient pas à concevoir un produit de substitution efficace, suscite l'imagination débridée des chercheurs. Des chercheurs étudient la production d'un anticorps qui pourrait être utilisé dans le traitement des surdoses, mais qui pourrait aussi être utilisé dans une approche vaccinale (neutralisation des effets de la cocaïne). Dans un registre encore plus futuriste, une meilleure connaissance des circuits et des fonctions des neuromédiateurs laisse concevoir qu'une stimulation des récepteurs D1 préfrontaux de la dopamine pourrait aider l'usager de drogue à prendre la « bonne » décision (on stimulerait son « libre-arbitre » !). A quand les applications dans notre pratique médicale quotidienne ?

L'intensification de la recherche n'est pas sans arrière pensée commerciale. Le marché annuel des antidépresseurs dans le monde représente 10 milliards de dollars et celui du traitement des diverses formes d'addictions commence tout juste à se développer. Gageons qu'il y aura certainement de nombreuses nouveautés thérapeutiques à découvrir dans les années à venir.

La part du génétique

La première partie de cette journée a mis en évidence l'importance des découvertes de ces deux dernières années dans le domaine de la génétique des addictions. D'après ces études, la part d'héritage dans la sensibilité d'un individu à l'exposition aux drogues – le « terrain génétique » - varie de 30 à 60 %. Deux types de gènes peuvent être en cause : des gènes généraux qui mettent en jeu des systèmes monoaminergiques comme ceux de la sérotonine ou la dopamine, et des gènes spécifiques concernant le métabolisme ou le transport d'une drogue particulière.

Dans le cas de la sérotonine, on connaît des variations du gène de sa protéine transporteuse. Deux types se distinguent : l'un dit 'long' et l'autre dit 'court'. Chez les individus possédant le type court du gène, on observe une sensibilité plus grande à la nicotine ainsi qu'une fréquence accrue des troubles névrotiques et des traits psychopathologiques tels que dépression, anxiété et impulsivité. L'autre population à gène long, sans être à l'abri des troubles pathologiques et des problèmes de dépendance, semble mieux protégée. On cherche à

établir si une action renforcée et prolongée de la sérotonine ne joue pas, ici, un rôle d'antidépresseur naturel ? On voit combien des éléments d'information, encore parcellaires et incomplets, sont prometteurs pour l'avenir, non seulement dans le cas des addictions, mais dans de nombreux autres domaines pour des applications thérapeutiques ou préventives.

L'étude du « craving » - besoin impérieux de re-consommer une drogue, parfois longtemps après un sevrage – conforte l'hypothèse de la détermination génétique des conduites addictives. La DAT, dopa transporteur, par son action de renforcement comportemental (système de récompense) serait ici impliquée.

Nous découvrons, au travers de ces deux exemples issus de travaux sur la dépendance tabagique, des mécanismes généraux qui concernent probablement tout le champ des addictions et qui nous permettent de mieux comprendre ces phénomènes.

Pouvoir addictogène des drogues et terrain génétique des individus.

Les différents modèles théoriques concernant les addictions sont centrés soit sur les produits (le pouvoir addictogène d'une drogue), soit sur les individus (le terrain génétique). Les terrains génétiques qui exposent à la toxicomanie apparaissent comme la résultante de facteurs externes et d'une vulnérabilité inscrite dans le phénotype du sujet. C'est une hypothèse que l'on cherche à valider à partir d'une modélisation animale. Ainsi des études prédictives de la toxicomanie chez le rat de laboratoire, dans un environnement stable, montrent que les différences individuelles existent bien, et qu'elles permettent de distinguer des populations 'high responder', à fort risque toxicomaniaque, et d'autres 'low responder'. Chez ces différentes souches animales, on peut aussi mettre en évidence le rôle clé de certaines périodes du développement comme l'adolescence, qui dure quelques semaines chez le rat, où vont se fixer certains choix électifs et comportementaux à l'égard d'une drogue.

Au total, ce sont tout à la fois des facteurs environnementaux (accès au produit, mode de vie, représentations), génétiques (héritabilité) et ontogénétiques (vulnérabilité à certaines phases du développement) qui se conjuguent et vont déterminer le risque de passage vers une forme particulière de dépendance. Ce en quoi nous restons proches de la définition de C. Olivenstein de la toxicomanie, comme la rencontre d'un produit et d'un individu à un moment socioculturel donné.

Ces connaissances nouvelles dans le domaine de la génétique viennent compléter et stimuler la recherche dans les autres secteurs de la clinique et des marqueurs biologiques. Une telle approche multidisciplinaire est indispensable pour améliorer la prise en charge d'usagers confrontés à un problème de dépendance.

Crack et cocaïne

Ainsi en va-t-il pour le problème de la cocaïne, qui connaît un développement dramatique dans le monde entier. L'expérience des Antilles françaises nous permet de compter sur quelques uns des meilleurs spécialistes mondiaux dans ce domaine.

Le Professeur Aimé Charles-Nicolas et ses collaborateurs, venus de Fort de France, nous ont présenté les résultats de leurs travaux.

La cocaïne aux Antilles est surtout fumée, dans un usage mono toxicomaniaque, et représente 61 % des motifs de consultation des patients des CSST. L'approche clinique met en évidence

la dimension compulsive de ce type d'usage, et les relations entre cocaïnomanie et TOC (description d'un syndrome compulsif et stéréotypé de recherche de drogue). Cette approche laisse présager de nouveaux axes de travail en addictologie.

Les marqueurs biologiques de la cocaïne, décelables dans le sang et la plupart des sécrétions biologiques, permettent de faire la distinction entre des consommateurs occasionnels ou réguliers, et de préciser le mode de consommation. Le métabolite principal de la cocaïne est la benzoylecgonine. L'anhydro-ecgonine est un marqueur spécifique chez le fumeur de crack et la présence d'ecgonine méthylester reflète un usage chronique ; la consommation simultanée de cocaïne et d'alcool entraîne la formation de coca éthylène dont l'effet est plus puissant et la toxicité plus forte (cardiaque et hépatique).

Ces recherches peuvent être effectuées dans les cheveux (appréciation d'une consommation chronique) et plus généralement dans les urines. La cocaïne dont la demi-vie ne dépasse pas 90 minutes n'est plus détectée après 24 heures mais la benzoylecgonine peut être retrouvée pendant 10 à 14 jours chez le consommateur chronique. Elle peut rester fixe plusieurs siècles dans les cheveux (momies égyptiennes).

Éthique : dépistages et approches « prédictives »

Dans le cas des opiacés, on sait comme pour la cocaïne, retrouver des marqueurs biologiques reflétant les aspects qualitatifs et/ou quantitatifs d'une consommation toxicomaniaque. Encore faut-il savoir expliciter clairement ce que l'on recherche. Il faut savoir ici faire la différence entre opiacés synthétiques et naturels car 74 spécialités pharmaceutiques contiennent de la codéine ou de la codéthyline qui rendent positives les recherches. La relativisation des données obtenues par la science et les nouvelles techniques d'investigation ont toujours été nécessaires : on se souviendra qu'à propos de l'alcool, on peut recenser jusqu'à un tiers de faux positifs si l'on se réfère aux seules Gama GT pour apprécier l'existence d'une dépendance alcoolique.

Les marqueurs biologiques des drogues peuvent apporter un intérêt majeur pour des adaptations thérapeutiques et posologiques. Les tests sont aussi une aide à la motivation. Mais ils n'ont que peu d'intérêt en tant qu'outil de contrôle car ils mènent alors trop souvent à des situations d'exclusion.

Une connaissance précise des limites des dosages biologiques et des informations que l'on peut en attendre paraît aujourd'hui indispensable. La pratique des contrôles s'intensifie dans les secteurs répressifs ou professionnels. Les chercheurs sont dès lors confrontés à davantage de pressions idéologiques et politiques. L'accueil des connaissances nouvelles apportées par la génétique des addictions doit s'accompagner d'une vigilance particulière, d'un refus des dérives vers des pratiques prédictives stigmatisantes et d'une volonté de privilégier le développement des connaissances cliniques et thérapeutiques.

*Article publié dans « SYNERGIE »,
la revue du Réseau Ville/hôpital de Sarcelles (95)*

Analyse bibliographique :

Prostitution et détresse psychologique chez des femmes recevant un traitement de substitution par la méthadone

Sex trading and psychological distress among women on methadone

N. El-Bassel and al. Psychology of Add. Behav. 2001, Vol. 15, N° 3, 177-184

Les femmes qui ont des rapports sexuels en échange d'argent ou de drogues sont confrontées au risque de maladies sexuellement transmissibles. Essayer de limiter ces risques nécessite de comprendre la relation entre cette forme de prostitution et la détresse psychologique qui en est à l'origine ou qui en résulte. En effet, des études sur des populations de malades mentaux, toxicomanes et sans domicile fixe ont montré que ceux qui participent à ces relations sexuelles à risque ont un degré plus élevé de détresse psychologique et de troubles psychiatriques.

La relation entre prostitution et détresse psychologique parmi les consommateurs de drogue peut se surajouter aux effets déjà bien connus de la drogue elle-même sur la fonction psychologique.

De plus, environ 60 à 75 % des femmes rencontrées dans les centres de soin ont subi une violence conjugale à un moment de leur vie, soit 3 fois plus que la population générale. Ce facteur peut également compliquer l'analyse de la relation entre prostitution et détresse psychologique.

Des psychologues de l'université de Columbia à New-York se sont donc posés des questions quant à l'épidémiologie et l'étiologie de la détresse psychologique chez les femmes prostituées. Aucune étude n'a encore été menée chez les femmes en MMT (Methadone Maintenance Treatment), chez lesquelles la détresse psychologique peut constituer une cause d'échec du traitement. Les patients en MMT constituent une population facilement accessible du fait de leurs nombreuses visites dans les centres, et en déchiffrant la relation complexe entre prostitution et détresse psychologique il pourrait être possible d'agir en terme de réduction des risques sanitaires, notamment M.S.T.

Dans cette étude, les auteurs se sont intéressés au degré de détresse psychologique chez des femmes en MMT et ont émis l'hypothèse qu'une fois les facteurs psychologiques classiques pris en compte (abus sexuel, maltraitement, usage de la drogue), la prostitution parmi ces femmes serait un facteur associé à un niveau plus élevé de détresse psychologique.

MATERIELS ET METHODES

Parmi les critères d'inclusion, les femmes devaient avoir entre 18 à 55 ans, être dans le centre méthadone depuis 3 mois au moins, être sexuellement actives et ne devaient pas toujours avoir utilisé de préservatifs lors des 90 jours précédents. Elles devaient avoir eu des relations à risque au cours de l'année précédente.

280 femmes ont ainsi été recrutées et deux groupes furent constitués : avec, ou sans prostitution pour obtenir drogue ou argent.

Un questionnaire a relevé des informations au sein de ces deux groupes concernant l'âge, le nombre d'années d'étude, l'appartenance à une ethnie, le statut marital, les revenus, et le nombre d'enfants de moins de 18 ans, des antécédents de MST, le statut de sans domicile fixe, l'incarcération, la fréquence d'utilisation de plusieurs drogues (de jamais à plus de trois fois par jour), la maltraitance pendant l'enfance, la maltraitance conjugale, et le viol conjugal.

La détresse psychologique a été mesurée à l'aide d'une échelle (BSI) validée qui relate les symptômes de détresse au cours des 7 derniers jours.

RESULTATS ET DISCUSSION

32 % des femmes en MMT ont eu une relation sexuelle en échange de drogue ou d'argent :

les différences prostituées/ non prostituées :

- les prostituées sont moins éduquées et un nombre plus important avait été incarcéré l'année précédente,
- elles reçoivent plus d'aide de la famille, d'amis, et de l'argent issu d'activités illégales,
- la prévalence des M.S.T. au sein des prostituées est également plus importante : la détresse psychologique a une influence négative sur l'utilisation des préservatifs, et sur la capacité à reconnaître et éviter les relations à risques,
- elles ont plus souffert de maltraitance dans leur enfance, d'abus physique d'un conjoint et de viol conjugal,
- elles consomment plus d'alcool et de drogues.

La différence prostituées/non prostituées en ce qui concerne la détresse psychologique :

Les prostituées ont un score statistiquement plus élevé de détresse psychologique. Une analyse a été réalisée en utilisant un modèle statistique de régression multiple afin de déterminer la relation entre détresse psychologique et prostitution, en tenant compte également des autres variables entraînant du stress psychologique : elle révèle que les prostituées ont une détresse psychologique plus importante que les non prostituées.

Ce résultat est compatible avec les résultats d'études précédentes. On ne sait pas encore si la détresse psychologique est un facteur déclenchant de la prostitution ou si elle en est une conséquence. Il est possible que ce soit les deux. Des études seront nécessaires pour établir cela, et également déterminer si au sein d'une population de patients en MMT il existe une relation entre détresse psychologique, posologie de méthadone, et assiduité au traitement. Cependant, ces résultats sont importants et révèlent la nécessité de prendre en charge ces patientes également d'un point de vue psychologique. Il est possible que cette détresse psychologique soit un frein au succès du traitement par la méthadone.

Les limites de l'étude :

- la validité des réponses des candidats qui ont pu sous estimer leur prostitution ou leur usage de drogues,
- ou au contraire ont exagéré le nombre des abus physiques ou sexuels.
- l'oubli de certains facteurs de stress.
- les définitions : pas de distinction entre prostituée pour obtenir de la drogue et prostituée pour obtenir de l'argent.

Les patientes des 'centres méthadone' sont facilement accessibles et devraient bénéficier de programmes spécifiques traitant le problème de la détresse psychologiques associée à la prostitution.