

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 2006

N° 23

- **Editorial :** page 3
Comité de rédaction
- **Contribution d'un Laboratoire de Toxicologie à la prise en charge des patients traités par la méthadone ou la buprénorphine** page 4
Anne MIALON et Claudette BERNY, Pierre Bénite (69)
- **Visite d'un Centre de Soins : Le 110 Les Halles** page 13
Dr Aline LUPUYAU, Isabelle CELERIER
- **Intoxications pédiatriques accidentelles par méthadone et buprénorphine haut dosage rapportés dans un Centre Antipoison** page 16
Alexandre BOUCHER et al., CEIP de Lyon
- **Addictions aux substances psycho-actives autres que l'alcool et le tabac – polytoxicomanes – extrait de « Guide de la pratique psychiatrique en milieu pénitentiaire »** page 18
Drs Laurent MICHEL et Betty BRAHMY
- **Brèves bibliographiques : compliance des usagers de drogues au traitement de l'hépatite C, participation des patients à l'ajustement de la posologie de méthadone, mortalité en médecine général, QT ...** page 25
Le comité de rédaction

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

Sce d'addictologie
E.L.T.
Pharmacien
C.H.U.
AIDES
Hôpital CAREMEAU

LIMEIL BREVANNES
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.
Protex
CSST Gainville
A.S.U.D.
Service d'addictologie
C.E.I.D.
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
CARVIN
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

L'année 2006, celle du changement ? Nous annonçons dans l'éditorial du Flyer 21 de septembre 2005 un train de nouveautés allant du classement de Subutex® au statut de stupéfiant (voir info brèves page 25) à la commercialisation d'un générique. Nous savons maintenant que c'est la Société ARROW Génériques qui le diffusera et que cette année à venir, les pharmaciens d'officine se verront proposer des conditions commerciales pour diffuser une buprénorphine plutôt qu'une autre. C'est la réalité du marché des génériques, qui se compliquera peut-être d'effets subjectifs de la part des patients, qui croiront ressentir plus d'effets avec l'une qu'avec l'autre, et qui n'entreront pas aussi facilement dans la 'danse' de la substitution, par le pharmacien d'officine, du médicament de substitution. Et enfin, on annonce l'arrivée d'une nouvelle buprénorphine à dissolution rapide, et de Suboxone®, association non injectable – sous peine de passer un mauvais quart d'heure – de buprénorphine et de naloxone. Armes anti-génériques ou avancées thérapeutiques, l'avenir nous le dira.

Pendant ce temps-là, le ministre de la santé présentait fin décembre les « **Propositions d'action pour renforcer le dépistage et la prévention et améliorer la prise en charge des hépatites B et C** » émanant du « **Comité stratégique national hépatites virales** ». Les experts et membres de ce Comité (Didier JAYLE, Pr Bernard FILOCHE, Pr François PAILLE, Dr Alain MOREL, Dr Pascal MELIN, Dr Laurent MICHEL, Etienne MATTER, Anne COPPEL...) ont élaboré et finalisé 27 priorités d'action. Parmi celles-ci, la proposition d'action n° 11 vise à développer les traitements de substitution par la méthadone chez les usagers de drogues ayant une dépendance aux opiacés, les toxicomanes quoi ! Le texte précise : « *Alors qu'actuellement, la prescription de la buprénorphine en tant que traitement de substitution par la méthadone est largement majoritaire, l'efficacité de la méthadone semble supérieure à celle de la buprénorphine pour réduire l'incidence de l'hépatite C chez les usagers de drogues. Un développement des traitements de substitution par la méthadone pourrait donc réduire encore l'incidence de l'hépatite C chez les usagers de drogues, comme cela a déjà été antérieurement souligné par la conférence de consensus sur la substitution opiacée de juin 2004* ». Toutes ces actions font l'objet d'une déclinaison en objectif général du programme hépatites dans lequel s'inscrit l'action, le résultat attendu, les modalités, le coût, le niveau de preuve sur lequel repose la proposition, la faisabilité pratique ainsi que l'efficacité prévue en terme de santé publique. Pour faire court, il s'agit d'augmenter de 35 000 le nombre de patients traités par la méthadone. Cette mesure s'inscrivant dans les 12 actions jugées immédiatement prioritaires au chapitre de la **prévention primaire**, il est donc clairement suggéré une prescription préférentielle de méthadone pour les patients séronégatifs à l'hépatite C pour lesquels on souhaite éviter une séroconversion. Pour mettre en œuvre une telle action, qui passe par une augmentation du nombre de primo-prescripteurs, Xavier BERTRAND a demandé à l'ANRS une étude approfondie sur la faisabilité de la primo-prescription de méthadone en ville, assortie d'une expérimentation, ce qui devrait prendre un certain temps... D'ici là peut-être, les pratiques de relais de primo-prescripteurs vers les médecins de ville aidant, une partie des 35 000 patients bénéficiera déjà d'un traitement par la méthadone.

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.

Contribution d'un Laboratoire de Toxicologie à la prise en charge des patients traités par la méthadone ou la buprénorphine

Anne MIALON, Claudette BERNY,
Laboratoire de Biochimie et Toxicologie, Pierre Bénite (69)

INTRODUCTION

Depuis Décembre 1994, date de création d'un 'Centre Méthadone' au sein du Centre Hospitalier Lyon-Sud, nous avons pris en charge les bilans urinaires de suivi des patients de cette structure. Puis, nous avons élargi notre recrutement en réalisant des analyses de deuxième intention, pour une confirmation de résultats, pour des patients pris en charge par des centres situés dans d'autres départements de la région Rhône-Alpes. A ce jour, nous avons un recul lié à la réalisation de 6 000 analyses.

Nous limiterons cet article à la mise en évidence des opiacés et des médicaments de substitution, méthadone et buprénorphine, à l'origine des difficultés d'interprétation les plus fréquentes. Une interprétation correcte passant par une bonne connaissance du métabolisme de ces produits et des techniques utilisées par le laboratoire, ces deux volets seront abordés.

1. METABOLISME DES OPIACES ET DES MEDICAMENTS DE SUBSTITUTION

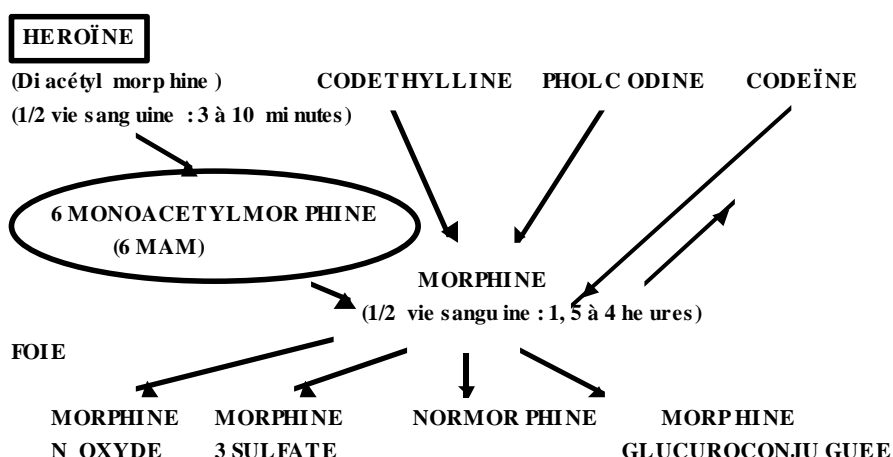
1.1. Métabolisme des opiacés

Fondamental pour une interprétation correcte des résultats, le métabolisme des opiacés est rappelé par le schéma ci-après. Deux points sont importants : la place centrale de la morphine qui est un métabolite commun à de nombreux opiacés, et la flèche à double sens entre codéine et morphine. Après administration digestive, nasale ou intra veineuse, la métabolisation des opiacés se fait au niveau du foie.

La voie urinaire est la principale voie d'élimination et, hormis l'héroïne, les molécules citées ci-dessous sont toutes susceptibles d'être présentes dans les urines. On retrouve aussi les opiacés dans la sueur et la salive.

Durée de détection des opiacés dans le sang et les urines :

	Sang	Urines
Héroïne	< 5 à 10 minutes	Métabolisée, absente
Monoacétylmorphine	1 à 2 heures	12 heures
Morphine	6 à 12 heures	12 à 48 heures
Codéine	8 heures	24 à 48 heures
Pholcodine	48 à 72 heures	11 à 20 jours



1.2. Métabolisme de la méthadone

Après une absorption digestive la méthadone est métabolisée dans le foie par les enzymes de la famille des cytochromes P450. La variabilité individuelle des effets de la méthadone a pour origine, entre autres, la variabilité génétique des cytochromes avec, comme conséquence, des durées d'action extrêmement variables, pouvant aller de quelques heures à quelques jours. Aux valeurs extrêmes de ces durées d'action, il y a ce que l'on appelle les métaboliseurs lents et rapides.

Au niveau hépatique la méthadone subit une N-déméthylation et une cyclisation.

Le métabolite cyclisé formé est le 2-Ethylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EDDP), il est inactif.

La voie urinaire est la principale voie d'élimination de la méthadone et de son métabolite. La méthadone est excrétée par filtration glomérulaire puis est réabsorbée par le tubule. Si le pH urinaire augmente la réabsorption de la méthadone augmente, son élimination urinaire est moindre. Après administration d'une dose unique de méthadone, 20% sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et 13% sous forme EDDP.

Une partie de la méthadone est excrétée via les fèces sous la forme EDDP.

On retrouve la méthadone dans la sueur et la salive.

Par ailleurs le métabolisme de la méthadone sera modifié en cas de prise conjointe d'un certain nombre de médicaments ou drogues, certains stimulant le système microsomial (carbamazépine, phénobarbital, rifampicine, antirétroviraux) et d'autres l'inhibant (fluvoxamine, fluoxétine, paroxétine, cimétidine...).

1.3. Métabolisme de la buprénorphine

Comme pour la méthadone, ce sont les cytochromes P450 hépatiques qui interviennent dans la métabolisation de la buprénorphine et les mêmes remarques concernant la variabilité individuelle et les interférences médicamenteuses peuvent être formulées.

Au niveau hépatique, la buprénorphine subit une désalkylation et une conjugaison. Les trois métabolites formés, buprénorphine conjuguée, norbuprénorphine, et norbuprénorphine conjuguée sont inactifs.

L'élimination de la buprénorphine se fait majoritairement (70%) par la bile et les fèces.

Dans les urines on retrouve 25% de la dose absorbée, la norbuprénorphine conjuguée est le métabolite prédominant.

2. INTERET ET LIMITE DES MILIEUX BIOLOGIQUES UTILISABLES

Le milieu biologique de routine pour le suivi des patients dépendants des opiacés traités par un produit de substitution reste **l'urine**.

Pour cela, deux raisons majeures :

- Après une prise unique de produit illicite, l'élimination urinaire s'étend sur deux à trois jours augmentant ainsi les chances de dépistage.
- Les concentrations urinaires en produits illicites ou en produits de substitution sont fortes et facilitent l'analyse technique.

Chez nos patients, c'est le milieu de choix pour mettre en évidence une éventuelle consommation d'opiacés et pour s'assurer de l'élimination conjointe de la méthadone et de son métabolite (ou de la buprénorphine).

Cependant l'urine est un milieu facile à frauder. Malgré des conditions de recueil strictes (absence de lavabo dans les toilettes, eau de la cuvette des WC colorée en bleu, recueil des urines dans un verre transparent) nous avons personnellement rencontré les problèmes suivants :

- Forte dilution des urines par boisson abondante dans l'heure qui précède la venue au centre
- Echange d'urines avec un autre patient du centre
- Utilisation d'une urine conservée pendant une période d'abstinence.

Le sang et la salive sont deux milieux biologiques qui présentent l'avantage de refléter l'imprégnation du patient au moment du prélèvement, et de ne pouvoir être fraudés par le patient. Pour faire la preuve qu'un délit ou crime a été commis sous l'emprise d'un produit illicite, la mesure de la concentration sanguine est nécessaire.

Les concentrations sanguines en opiacés sont faibles et fluctuantes, leurs mesures nécessitent la mise en œuvre de techniques d'analyse lourdes. Dans le contexte du fonctionnement d'un centre méthadone, les mesures des concentrations sanguines en produits opiacés n'ont pas d'intérêt. Les concentrations sanguines en méthadone et en buprénorphine sont de mesure plus aisée, elles sont utiles pour faire le lien entre posologie de méthadone (ou de buprénorphine) et efficacité clinique obtenue.

La **salive** est une alternative à l'urine chez les sujets qui ont des difficultés à uriner, voire chez les sujets dialysés. Les concentrations salivaires sont du même ordre de grandeur que les concentrations sanguines

3. TECHNIQUES D'ANALYSE

3.1. DANS LES URINES

3.1.A. VOLUME

Un volume d'urine de 10 ml est nécessaire et suffisant, pour permettre, si besoin, des investigations complémentaires.

3.1.B. VERIFICATION DE LA CONFORMITE DES URINES

pH

Le pH des urines est mesuré à l'aide d'un papier indicateur de pH par comparaison avec une échelle colorée. Le pH attendu est compris entre 5 et 6, un pH plus élevé (7 à 8) est parfois observé. En dehors de la fourchette 5 à 8 et si l'urine n'a pas « traîné », une adultération volontaire de l'urine est probable.

La mesure du pH est cotée B10 à la nomenclature et facturée 2,7 euros.

Créatinine

La créatinine urinaire est mesurée par la méthode de Jaffé. La concentration attendue en créatinine sur les urines d'une miction est variable mais reste comprise entre 8 et 35 mmol/l. Lorsque la concentration en créatinine est inférieure à 5 mmol/l, on peut affirmer que le patient a bu une grosse quantité d'eau dans l'heure qui a précédé le prélèvement ce qui entraîne une dilution physiologique de ses urines. Une telle dilution abaisse les concentrations de tous les constituants de l'urine et en particulier celle des opiacés : on risque alors des « faux négatifs ».

Couleur et odeur de l'urine doivent être physiologiques

Recherche de produits chimiques adultérants

L'ajout de produits oxydants (javel, nitrites ...) va perturber les méthodes du laboratoire. Il existe des bandelettes pour dépister ces additifs indésirables : Bandelette Adultacheck Société Dade Behring.

3.1.C. LES TECHNIQUES IMMUNOLOGIQUES

Le dépistage immunologique des opiacés est rapide et facile à réaliser.

Réalisé sur un automate de biochimie ou sur une plaquette à usage unique, le temps d'analyse est de l'ordre d'un quart d'heure. Mais il reste coûteux, coté B70 à la nomenclature des actes de Biologie médicale, il est facturé 19 euros.

Plusieurs sociétés proposent ce réactif : Dade Behring, Roche, Abbott, etc.....

Une notion importante à connaître pour l'interprétation des résultats de dépistage en toxicologie est la notion de seuil. Le seuil d'une technique immunologique de dépistage des drogues correspond à la concentration de toxique que les sociétés savantes recommandent de prendre comme limite de positivité. Pour les opiacés le seuil est 300 ng/ml de morphine. Tous les fournisseurs de réactifs se conforment à ce seuil.

Le réactif clef du dépistage immunologique des opiacés est l'anticorps dirigé contre le noyau morphinane commun à tous les opiacés d'origine naturelle.

Cet anticorps réagit et dépiste toutes les molécules possédant ce noyau morphinane soit :

- Des opiacés illicites et leurs métabolites
 - Héroïne, 6 Mono acétyl morphine
 - Morphine, Normorphine, Morphine glucuroconjuguée
 - Codéine, Norcodéine, Codéine glucuroconjuguée
- Des antitussifs banals :
 - Codéine
 - Codéthyline
 - Pholcodine

Mais cet anticorps ne réagit pas avec les molécules possédant un noyau morphinane modifié, celui des antalgiques morphinomimétiques d'usage volontiers détourné par les toxicomanes. La recherche est toujours négative avec ce type de réactif pour ces molécules :

Buprénorphine
Dextropropoxyphène
Péthidine
Dextromoramide
Tramadol
Méthadone

En conséquence l'interprétation de la recherche immunologique des opiacés reste délicate : Une recherche d'opiacés négative signifie absence de consommation d'opiacés naturels si on est certain que l'urine n'a pas été fraudée, et si la créatinine est supérieure à 5 mmol/l. Une recherche d'opiacés positive ne fait que poser la question « consommation de produits illicites ou d'antitussifs ? ». Elle nécessite une analyse chromatographique complémentaire pour identifier la molécule dépistée ou, a minima, une analyse immunologique complémentaire de recherche spécifique de 6 mono-acétyl-morphine (laboratoire Microgénics).

Le dépistage immunologique des produits de substitution

Le point clef est toujours le réactif anticorps et la spécificité de l'anticorps.

L'autre point important est le milieu dans lequel peut se dérouler la réaction immunologique, soit le milieu est entièrement liquide (méthodologie EMIT, CEDIA ou FPIA), soit la réaction immunologique se fait sur un support solide avec des étapes de lavages intermédiaires (méthodologie ELISA). Dans le premier cas (milieu liquide) la technique est rapide automatisable et bien adaptée à la réalisation de petites séries fréquentes, dans le deuxième cas la technique est longue (minimum deux heures) et convient pour les grandes séries d'analyse.

Pour la méthadone :

Il existe un anticorps spécifique de la méthadone (qui ne reconnaît pas le métabolite) et un anticorps spécifique du métabolite EDDP (qui ne reconnaît pas la méthadone).

Il existe des techniques EMIT pour la méthadone (Société Dade Behring, Roche, Abbott...) et pour l'EDDP (Société Microgénics).

Les méthadonuries mesurées chez nos patients s'étagent entre 0,3 mg/l, limite de détection de la méthode et 50 mg/l lorsque les urines sont concentrées (Créatininurie >30 mmol/l). **Les méthadonuries témoignent de la compliance au traitement mais ne permettent pas une adaptation de posologie.**

S'il faut choisir entre recherche de méthadone ou d'EDDP il faut privilégier l'EDDP car :

- Certains sujets fournissent une urine vierge additionnée de solution de méthadone : l'absence de métabolite révèle immédiatement cette fraude.
- Dans les cas où les urines émises sont alcalines, la méthadone est réabsorbée en plus grande quantité et peut être parfois absente de l'urine, l'EDDP est toujours présent.

Pour la buprénorphine :

L'anticorps est spécifique de la buprénorphine. La buprénorphine et la buprénorphine conjuguée sont reconnues par l'anticorps. La norbuprénorphine et son conjugué, métabolites majoritaires, ne sont pas reconnus.

Il existe des techniques ELISA pour la buprénorphine (Société Cozart, Société Microgénics) et une technique CEDIA (Société Microgénics).

Ces méthodes immunologiques permettent de savoir si les patients consomment ou non du Subutex® et pour cela, le seuil de positivité proposé est de 5 ng/ml.

Les urines trouvées positives peuvent être, si nécessaire, confirmées et quantifiées par une méthode séparative HPLC avec détection électrochimique ou UV ; ces techniques sont utiles pour mettre en évidence les métabolites en cas de suspicion de fraude.

3.1.D. LES TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES SEPARATIVES

La séparation des molécules présentes dans les urines est réalisée grâce à la différence de vitesse de déplacement à l'intérieur d'une colonne chromatographique remplie par une phase stationnaire parcourue par un gaz ou un liquide vecteur.

Le résultat final est un chromatogramme, présentant autant de pics que de molécules - opiacés et autres - présentes dans les urines ; chaque pic ou molécule est ensuite identifié à l'aide de son temps de rétention (lié à sa vitesse dans la colonne) et son spectre dans l'ultra-violet ou son spectre de masse.

La méthode séparative chromatographique est de réalisation longue et délicate. Elle est coûteuse en temps technique. Le délai de rendu du résultat est de l'ordre de la demi-journée Cotée B 250 à la nomenclature des actes de Biologie médicale, elle est facturée 67,5 euros. L'interprétation des tracés exige une compétence acquise avec l'expérience.

Plusieurs sociétés (Biorad, Waters, Agilent...) commercialisent des systèmes de chromatographie en phase gazeuse (GC) ou de chromatographie en phase liquide haute pression (HPLC), ces systèmes sont équipés de détecteur de masse (MS) ou ultra-violet (UV).

Pour les opiacés, la valeur ajoutée par une méthode séparative est la suivante :

Présence de 6 MAM	Certitude de prise récente d'héroïne
Présence de Morphine > Codéine	Présomption forte de prise d'héroïne datant de plus de 12 h ou de morphine ; mais n'exclut pas une prise ancienne de codéine
Présence de Morphine < Codéine	Présomption de prise récente de codéine
Présence de Morphine < Codéthyline	Prise de codéthyline
Présence de Morphine < Pholcodine	Prise de pholcodine
Présence d'alcaloïdes du pavot : (thébaïne, noscapine, paravérine)	Prise d'opium

Pour la méthadone, comme pour la buprénorphine, les méthodes séparatives qui permettent de visualiser produit parent et métabolite sont bien sûres idéales.

3.1.E. EN CONCLUSION, LE CHOIX CONSEILLE SERAIT :

- sans équipement chromatographique : EDDP – Buprénorphine – opiacés (et si cette recherche est positive recherche de 6 mono-acétyl-morphine)
- avec équipement chromatographique : analyse chromatographique en première ligne

3.2. DANS LE SANG

3.2.A. VOLUME ECHANTILLON

10 ml de sang prélevés sur tube sans anticoagulant sont nécessaires

3.2.B. METHODES IMMUNOLOGIQUES

Pour les opiacés, les méthodes immunologiques ne sont pas adaptées, en effet avec les kits du marché le seuil de positivité à 300 ng/ml de morphine place la barre du dépistage positif trop haut pour détecter les faibles concentrations opiacés sanguines.

Pour la méthadone, les méthodes immunologiques dédiées aux urines conviennent car les concentrations sanguines en méthadone sont comprises dans la gamme de mesure de la technique (entre 0 et 1000 ng/ml).

Pour la buprénorphine, comme pour la méthadone, les méthodes immunologiques conviennent, les concentrations sanguines en buprénorphine sont comprises dans la gamme de mesure de la technique (entre 0 et 10 ng/ml).

3.2.C. METHODES CHROMATOGRAPHIQUES SEPARATIVES

Le principe et les indications sont les mêmes pour les opiacés, la méthadone et la buprénorphine.

Les méthodes employées seront les méthodes chromatographiques séparatives décrites pour l'urine avec une étape supplémentaire : l'étalonnage à l'aide de solutions de concentrations connues et certifiées en 6 mono-acétyl-morphine, morphine, codéine, méthadone et buprénorphine.

Seuls, quelques laboratoires en France effectuent ces dosages dans le sang. Certains sont habilités à les effectuer sur réquisition de la justice. Le délai de rendu des résultats est de l'ordre de la semaine.

Plus longues délicates et coûteuses que la recherche dans les urines, cette méthode est cotée B 400 à la nomenclature des actes de Biologie médicale soit 108 euros.

3.2.D. EN CONCLUSION

Pour la méthadone et la buprénorphine, les méthodes immunologiques ont des performances suffisantes pour nos patients.

3.3. DANS LA SALIVE

3.3.A. VOLUME ECHANTILLON

Un millilitre de salive prélevé avec un dispositif spécifique (type salivette) suffit. Le prélèvement est à faire avant la prise de méthadone ou de buprénorphine pour éviter toute contamination.

3.3.B. METHODES IMMUNOLOGIQUES

Pour la méthadone et la buprénorphine ces méthodes sont utilisables et adaptées puisque la salive est le reflet du sang (on ne retrouve pas le problème des métabolites urinaires) La sensibilité des trousse est correcte pour ces substances.

3.3.C. METHODES SEPARATIVES

Elles n'ont pas d'intérêt dans notre contexte où la salive est l'alternative à l'urine lorsque le prélèvement urinaire est impossible.

4. QUAND SERA-T-IL NECESSAIRE DE RECHERCHER, DOSER METHADONE OU BUPRENORPHINE ?

La recherche dans les urines est largement passée en pratique courante ; d'abord au moment de la prise en charge d'un nouveau patient pour s'assurer qu'aucun traitement substitutif n'est pris à l'insu du praticien, puis chez un patient traité pour s'assurer de la bonne observance du traitement de substitution.

Le dosage dans le sang n'est pas suffisamment prescrit malgré les nombreuses circonstances d'indications, par exemple :

- Pour justifier une augmentation de posologie chez un patient qui continue à consommer des produits illicites.
- Pour s'assurer que la concentration sanguine en produit de substitution ne se situe pas dans une zone toxique.
- Pour convaincre un patient réticent à augmenter sa posologie.
- Pour repérer les métaboliseurs rapides dont le taux sanguin à 12 heures de la prise est insuffisant et conseiller alors une prise matin et soir.
- Pour repérer des métaboliseurs lents et expliquer des signes de surdosage inattendus, **ou plus généralement des effets secondaires liés à une accumulation de méthadone (hypersudation, hypersomnie...).**
- Chez une femme enceinte pour adapter la posologie à ce nouvel état physiologique.
- En cas d'induction ou d'arrêt d'un traitement potentiellement modificateur du métabolisme du produit de substitution.
- Au final pour améliorer et individualiser la prescription. Mais, ces dosages sanguins ne doivent pas non plus être prescrits à n'importe quel moment, il est nécessaire d'attendre au moins un mois après le début de l'instauration du traitement et au moins cinq jours après un changement de posologie.

Le prélèvement doit être fait juste avant la prise de méthadone ou de buprénorphine. Compte tenu de la variabilité individuelle pour ces traitements, **on peut conseiller de faire un prélèvement sanguin « témoin »**, correspondant pour le patient à une période de stabilité, ce qui permettrait d'avoir un point de repère lorsque les dosages sanguins deviennent nécessaires.

5. AIDE APPORTEE PAR LES DOSAGES SANGUINS DE METHADONE

Inférieur à 200 ng/ml	Inefficacité thérapeutique Signes de manque probables
200 à 400 ng/ml	Peu ou disparition des signes de manque Blocage incomplet des récepteurs opiacés
400 à 500 ng/ml	Dosage optimal, en général plus de signes de manque Blocage des récepteurs opiacés effectif
500 à 700 ng/ml	Signes de manque improbables Surveillance clinique, Risque d'overdose
Supérieur à 700 ng/ml	Signes de manque improbables Rechercher les raisons d'une posologie/méthadonémie élevée Surveillance clinique, Risque d'overdose

Nous avons récemment revu à la hausse notre fourchette de méthadonémie. Désormais l'objectif à atteindre se situe entre 400 et 600 ng/ml.

6. AIDE APPORTEE PAR LES DOSAGES SANGUINS DE BUPRENORPHINE

Il y a peu de corrélation entre les concentrations sanguines de buprénorphine et l'efficacité clinique. Ceci s'explique par le volume de distribution important de la buprénorphine et sa liaison prolongée aux récepteurs opiacés.

A l'équilibre, les concentrations sanguines obtenues chez les patients traités par la buprénorphine haut dosage sont comprises entre 1 et 10 ng/ml.

Le dosage sanguin est indiqué en cas d'inefficacité inexpliquée ou d'intoxication suspectée.

CONCLUSION

La contribution du laboratoire à la prise en charge des patients traités par méthadone ou buprénorphine nécessite une étroite collaboration clinico-biologique pour adapter l'étude analytique des échantillons biologiques aux problèmes posés par le patient. En règle générale, le laboratoire utilise des méthodes immunologiques et/ou séparatives dont il faut bien connaître les limites pour une bonne exploitation des résultats.



Pour retrouver LE FLYER en PDF

RESSOURCES LOCALES

- annuaires des ressources locales
- sites internet

PRISES EN CHARGE DES ADDICTIONS

- penser ensemble les prises en charge
- travailler ensemble en est Val d'Oise

PRÉVENTION DES CONDUITES À RISQUE

- penser ensemble la prévention
- travailler ensemble en est Val d'Oise

DOCUMENTATION

- télécharger les bulletins "Correspondances"
- télécharger les bulletins "Flyer"

INFIRMIERS
PHARMACIENS
HOSPITALIERS
AGENTS DIPLÔMÉS
PSYCHOLOGUES

GENERALISTES
EDUCATEURS
ENSEIGNANTS
ANIMATEURS

**Téléchargez LE FLYER
sur le site :**

www.rvh-synergie.org

Visite d'un Centre de Soins :

Le 110 Les Halles

Entretien du Dr Aline LUPUYAU avec Isabelle CELERIER

Ouvert le 15 septembre 2004 en plein cœur de Paris, le « 110 Les Halles » a fêté cet automne son premier anniversaire. Un centre de soins spécialisé en toxicomanie (CSST) bas seuil et novateur qui, outre les services 'classiques' d'un CCST, offre également un espace de repos et d'hygiène pour répondre aux besoins d'usagers de drogues en situation de grande précarité.

Financé par l'Assurance Maladie avec le soutien de la mairie de Paris, le nouveau centre de l'association SOS Drogue International se répartit sur 4 étages dans un immeuble complètement rénové en plein quartier des Halles :

- un espace d'accueil, une salle dédiée aux entretiens médico-sociaux et des sanitaires accessibles aux personnes à mobilité réduite au rez-de-chaussée ;
- un espace de repos (10 lits) et d'hygiène (douches, laverie) au sous-sol ;
- et des bureaux pour les consultations médicales ou sociales et la dispensation de traitements de substitution sur deux étages.

Un centre dont l'objectif est avant tout de faciliter l'accueil et l'accès aux soins d'usagers de drogues en grande difficulté, sans obligation de soins immédiats, d'abstinence ou même d'addiction spécifique à certains produits.

Accueil bas seuil

Une philosophie qui a d'ores et déjà entraîné quelques adaptations, à commencer par le recentrage du projet sur les problèmes d'addiction. Débordée par des personnes qui n'étaient pas concernées par l'usage de drogues, mais plutôt attirées par la collation, l'espace de repos ou d'hygiène, l'équipe du « 110 » a, en effet, rapidement mis en place un entretien d'accueil assuré par un binôme accueillant/infirmier ou accueillant/aide-soignant afin de déterminer si les personnes présentent ou non des problèmes d'addiction. Si tel n'est pas le cas, elles sont réorientées vers des structures plus adaptées avec lesquelles le CSST travaille en étroite collaboration.

Afin de pouvoir répondre au mieux aux demandes de cette population d'usagers en grande précarité, les délais de prise de rendez-vous pour les consultations médicales ou sociales ont également été réduits au maximum : au plus tard dans les 48 heures suivant la demande, mais parfois le jour même. Et rien n'empêche d'en reprendre un autre et de se représenter en cas de rendez-vous « manqué ».

Dans la même optique, les assistants sociaux assurent une permanence sans rendez-vous deux jours par semaine pour résoudre les problèmes d'urgence.

Un accueil résolument bas seuil afin d'éviter au maximum les différents filtres pouvant entraver l'accès aux soins et d'offrir une palette élargie de prestations à la fois sociales, médicales et paramédicales.

Une population d'« errants »

Sur les 5 premiers mois d'activité (de Janvier à Mai 2005), 329 patients usagers de drogues ont ainsi été accueillis par le CSST : 83,3% d'hommes, âgés de 33,75 ans en moyenne, et originaires des 4 premiers arrondissements parisiens pour 38% d'entre eux, voire des suivants (57,1%), ou de banlieue et de l'Union européenne (4,8%). Une population d'« errants », pour la plupart, ayant échoué aux Halles où ils dorment dans le métro, sous les porches ou dans les cages d'escaliers, et qui sont tous en situation de grande précarité : lors du premier entretien, 57,3% étaient sans protection sociale, 34,4% sans papiers, 44,8% sans ressources, et 33,3% au RMI. 56,2% étaient, par ailleurs, SDF ou vivaient en squat lors de leur entrée en Janvier, un taux qui tombe à 25% en Mai, grâce au suivi réalisé par les assistants sociaux dont ont bénéficié 96 usagers.

En ce qui concerne les consommations, l'héroïne reste le produit de référence, mais la grande majorité des personnes accueillies au « 110 » sont polytoxicomanes et consomment aussi bien de l'alcool (58,9% présentent des problèmes d'alcool-dépendance) que du cannabis, de la cocaïne (sniffée ou shootée), des benzodiazépines (Rohypnol®) et autres médicaments détournés de leur usage (Artane®, Subutex®, Skénan®) dont le trafic est une des caractéristique du quartier.

Aucun protocole particulier

Tous ne sont pas déjà sous traitement de substitution, mais beaucoup présentent des problèmes de mésusage de Subutex® de rue parmi les nouveaux arrivants. Une fois la dépendance confirmée par un médecin, chaque patient se voit proposer un traitement de substitution à l'issue d'un long travail de discussion, et sans protocole particulier pour le choix de telle ou telle molécule face à tel produit ou tel mode de consommation (sniff ou injection).

Actuellement, 53,3% personnes accueillies au « 110 Les Halles » sont ainsi sous méthadone (avec une dose moyenne de 57,10 mg/patient/jour), 14,7% sous Subutex®, et 29,4% sans traitement ou en cours d'évaluation.

D'obligatoirement quotidien lors de l'initialisation du traitement, le passage au centre s'espace ensuite à une fois par semaine ou une fois tous les quatorze jours quand l'équilibre est atteint. Si certains patients ont été réorientés vers d'autres CSST (problèmes d'horaires de travail) ou le bus méthadone de Médecins du Monde (suite à une exclusion), seuls quelques-uns l'ont été vers la médecine de ville.

Sur place, les traitements sont dispensés par les infirmiers qui assurent également une aide à l'observance d'autres traitements (insuline, antirétroviraux...) et toutes sortes de soins relevant de la « bobologie ».

Hépatites et pathologies psychiatriques

En ce qui concerne la prise en charge médicale, 8,2% des patients sont séropositifs pour le VIH (mais 40% ignorent leur statut), 34,7% pour le VHC (37,7% ignorent leur statut) et 8,2% pour le VHB (54,7% ignorent leur statut). Depuis le mois d'octobre, l'équipe s'est enrichie d'un hépatologue qui assure sur place la prise en charge des patients atteints d'hépatites lors de consultations hebdomadaires.

La réalité du terrain – des toxicomanes actifs présentant souvent de lourdes pathologies psychiatriques – avait, par ailleurs, dès le départ imposé le choix de faire appel à des

psychiatres (l'un à mi-temps, l'autre une journée par semaine) plutôt qu'à des psychologues pour les personnes souffrant de troubles de santé mentale. 69% des personnes prises en charge sont ainsi suivies conjointement par un psychiatre et un médecin généraliste, et 42 patients suivis en psychiatrie.

Au 31 mai 2005, 170 des 329 personnes reçues par le centre avaient accès à une prise en charge médicale, les autres se rendant au « 110 » pour bénéficier d'un suivi social, ou simplement des collations et des espaces repos et hygiène car elles ne sont pas encore prêtes à entamer une démarche de soins.

L'attrait de la nouveauté

Tous ont généralement fait appel au « 110 » après avoir essayé d'autres structures, principalement en raison des prestations proposées – tant au niveau médical que social –, mais aussi parce que c'est un endroit où l'on peut rester toute la journée, prendre une douche, laver ses affaires... et sûrement par attrait de la nouveauté : une structure toute nouvelle et facile d'accès en plein centre de Paris (les autres CSST sont plus excentrés).

Prévu pour accueillir une cinquantaine de personnes par jour, le « 110 Les Halles » tourne plutôt aux alentours de la soixantaine (jusqu'à 83 en une journée au mois d'août), mais ne s'est pas fixé de seuil au-delà duquel une personne pourrait s'en voir refuser l'accès.

Quant aux riverains, ils sont régulièrement conviés aux réunions d'informations et de présentation des chiffres d'activité organisées dans le cadre du comité de suivi décidé lors de l'implantation du centre. Le tout, afin d'assurer une intégration optimale de la structure au sein du quartier.

L'équipe du « 110 »

1 médecin-directeur
1 chef de service
3 accueillants/animateurs de prévention
1 aide-soignant
2 psychiatres, 3 généralistes
3 infirmières (à terme)
2 assistants sociaux
1 secrétaire de direction
1 agent d'entretien

Horaires d'ouverture

Du lundi au vendredi, de 9h30 à 13h et de 14h30 à 17h30 (fermé le lundi après-midi)
110, rue Saint-Denis
75002 Paris
Tél. : 01 55 34 76 20
Fax : 01 55 34 76 21
Email : 110leshalles@groupe-sos.org

Intoxications pédiatriques accidentelles par méthadone et buprénorphine haut dosage rapportées au Centre Antipoison de Lyon de 2000 à 2004

*Alexandra BOUCHER, Corinne PULCE, Jacques DESCOTES,
Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Lyon*

Introduction

Les traitements de substitution aux opiacés sont de plus en plus utilisés et constituent une source potentielle d'intoxication pour les jeunes enfants. Pour autant, la fréquence et la sévérité de ces intoxications sont peu connues, en particulier pour la buprénorphine haut dosage. Il nous a dès lors semblé intéressant d'analyser les cas rapportés au Centre Antipoison de Lyon entre 2000 et 2004.

Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les appels pour intoxication pédiatrique, présumée ou avérée, par traitement de substitution, reçus au Centre Antipoison de Lyon entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2004. Les critères d'inclusion étaient l'âge inférieur à 15 ans et des circonstances de survenue accidentelles. Les cas de sevrage néonatal n'ont pas été pris en compte.

Résultats

Pendant cette période, 63 cas ont été recueillis, dont 57 avec la buprénorphine haut dosage et 6 avec la méthadone. A titre indicatif, 1 seul appel a concerné la buprénorphine faible dosage sur la même période et selon les mêmes critères.

Ils concernaient des enfants âgés de 9 mois à 6 ans (âge moyen = 26 mois). Il est noté un pic de fréquence de survenue chez les moins de 3 ans (79%) ainsi qu'une légère prédominance masculine (55%), données comparables à ce qui est observé pour les intoxications pédiatriques en général. Le domicile constitue le lieu d'intoxication dans la quasi-totalité des cas.

Dans 49% des cas, les intoxications par buprénorphine haut dosage sont le fait du dosage à 8 mg, contre 31,5% pour celui à 2 mg et 10% pour celui à 0,4 mg. Le dosage de la méthadone n'est par contre précisé.

L'enfant était symptomatique dans 70% des cas et les troubles observés sont ceux classiques d'une intoxication par opiacés : dépression du système nerveux central, dépression respiratoire et/ou myosis.

Le cas le plus grave a été observé avec la méthadone (score de Glasgow à 3 et légère ventilation spontanée) tandis que les troubles observés avec la buprénorphine haut dosage étaient généralement plus modérés et consistaient principalement en une somnolence, des troubles digestifs à type de vomissements, et un myosis. A noter cependant 3 cas graves, avec score de Glasgow ≤ 10 et/ou bradypnée avec fréquence respiratoire $< 8/\text{mn}$.

Nous avons la notion d'une hospitalisation dans tous les cas d'intoxication par méthadone contre 75% des cas pour la buprénorphine haut dosage. Aucun décès n'a heureusement été rapporté. La prise en charge a consisté dans la majorité des cas en une surveillance médicale simple. Six enfants ont bénéficié de traitements non spécifiques (absorbant, émétique ou diurèse osmotique) tandis que le recours à la naloxone a été nécessaire chez 3 jeunes patients.

Conclusion

Les traitements de substitution aux opiacés constituent une source d'intoxication potentiellement grave pour les jeunes enfants. Ces intoxications demeurent heureusement peu fréquentes, en regard du nombre total d'appels pour intoxications accidentelles chez l'enfant, tous toxiques confondus (10 appels sur 13 000 en 2004) ;

Plusieurs propositions quant à leur prévention ont été avancées (ajout d'un excipient amer dans le sirop de méthadone, conditionnement avec ouverture sécurisée...) mais l'information des parents comme des soignants paraît essentielle.

*Poster présenté aux «ATELIERS DE LA PHARMACODEPENDANCE »
à Biarritz le 25 octobre 2005*

Commentaires de la rédaction

Ce travail, s'il était besoin, confirme la nécessaire prudence autour des médicaments de substitution opiacée, notamment au domicile quand il y a des enfants.

Avant toute chose, il est primordial qu'aucun médicament, quel qu'il soit, ne soit accessible aux jeunes enfants, et ce, à tout moment. Par ailleurs, on peut penser qu'il est imprudent de prendre son médicament devant un enfant, pour ne pas susciter de mimétisme.

La méthadone, en particulier, a une létalité à partir de 1 mg/kg, donc une faible quantité (à partir de 5 mg) peut être fatale pour un très jeune enfant. Les patients doivent prendre leur méthadone immédiatement après l'ouverture du flacon et le jeter aussitôt après.

Pour répondre à un impératif de sécurité et à la demande de la Commission des Psychotropes et Stupéfiants, les flacons de méthadone sont équipés depuis fin 2005 d'un bouchon de sécurité. En dehors du caractère 'child proof' de ces bouchons, l'ouverture des flacons ainsi équipés rappellera au quotidien à tous les utilisateurs le caractère non anodin de la méthadone.

Rappelons enfin, en ce qui concerne la méthadone, qu'en cas de prise accidentelle par un enfant, la période **la plus critique se situe 1 à 4 heures après la prise**. Il faut donc conduire l'enfant aux Urgences le plus rapidement possible, même s'il ne semble pas souffrir d'une intoxication dans l'heure qui suit la prise accidentelle.

Chapitre du livre :

Guide de la pratique psychiatrique en milieu pénitentiaire Addictions aux substances psycho-actives autres que l'alcool et le tabac – polytoxicomanies¹

Dr Laurent MICHEL, Limeil-Brévannes

Dr Betty BRAHMY, Fleury-Mérogis

Nous nous sommes expliqués en fin du chapitre précédent sur notre décision de traiter cliniquement les conduites addictives en 3 chapitres différents. Ce choix repose sur l'historique des dispositifs de soin en addictologie et a pour objectif de faciliter la lisibilité d'une possible organisation des soins en prison pour des professionnels peu familiarisés avec les conduites addictives.

Dans les conduites addictives autres que celles liées à l'alcool et au tabac, nous incluons :

- les opiacés : l'usage d'héroïne, de tout dérivé opiacé et de dérivés morphiniques détournés de leur usage thérapeutique habituel (Néocodion®, Codoliprane®, Diantalvic®, méthadone, Subutex®, Moscontin®, Skénan®...);
- la cocaïne et le crack ;
- l'ecstasy et apparentés ;
- les autres produits de synthèse : speed, amphétamines, LSD, kétamine... ;
- les benzodiazépines détournées de leur usage thérapeutique habituel ;
- le cannabis.

• **Les produits**

Le constat est inquiétant : on peut trouver les mêmes substances psycho-actives (illicites ou pas) en prison qu'à l'extérieur. Certes, les quantités sont moins importantes et il reste difficile d'entretenir une toxicomanie régulière à l'héroïne, à la cocaïne ou au crack en détention.

Les voies d'entrée sont multiples : balles de tennis évidées, remplies de produits et jetées par dessus les murs d'enceintes pour atterrir dans les cours de promenade, parloirs (rappelons qu'à raison de 4 ou 5 jours de parloirs par semaine dans un temps restreint et pour une population importante, il est quasi impossible de garantir une surveillance totale d'autant que toutes les caches restent possibles et notamment les plus intimes...), trafic parfois entretenu par des personnels exerçant dans la prison.

La prison n'est pas le lieu clos et étanche que l'on s'imagine de l'extérieur et tous les professionnels doivent jongler avec ce paradoxe : des détenus continuent à pouvoir s'intoxiquer en prison, ou même découvrent l'usage de stupéfiants, alors qu'ils sont incarcérés pour ce délit ou de petits trafics. Ce paradoxe a pour conséquence non négligeable de transformer la prison en un lieu à risque de transmission des infections virales puisque l'usage de drogues étant pénalisé, la prison ne peut officiellement admettre son existence dans ses murs et de ce fait réfute toute politique de réduction des risques réelle.

La place du cannabis est, à ce titre, très particulière, puisque l'on peut, sans trop s'avancer, dire qu'il est implicitement toléré. Des quantités considérables sont saisies et si les détenus pris en flagrant délit de détention de cannabis sont sanctionnés, il est devenu impossible d'empêcher sa consommation en détention. Tout comme pour les médicaments psychotropes (benzodiazépines en particulier), il existe une grande ambivalence de la part des personnels de surveillance mais aussi des divers intervenants à son sujet.

La banalisation croissante de sa consommation dans la population française, mais aussi sa capacité à maintenir l'homéostasie carcérale, par ses effets apaisants et anxiolytiques lénifiants (idem pour les benzodiazépines) l'expliquent en partie.

Il existe cependant des détenus se déclarant en difficulté avec le cannabis et venant consulter à ce titre dans les structures de soin.

Quelle est la proportion de détenus concernés par un usage de substances psycho-actives autre que l'alcool et le tabac à leur entrée en détention ?

Selon l'enquête DREES de 1997 (publiée en Janvier 1999) sur l'état de santé des détenus entrants, 33% déclarent un usage prolongé et régulier de drogues illicites pendant les 12 mois précédant l'incarcération, incluant dans :

- 25 %, des cas du cannabis,
- 14%, des cas d'héroïne, morphine ou autres opiacés,
- 8%, des cas de la cocaïne et le crack,
- 8%, des cas de médicaments
- et 15% des cas, une poly toxicomanie.

Il faut rajouter à ces chiffres les proportions de détenus n'ayant qu'un usage occasionnel de ces mêmes substances et l'on se rend alors compte de l'ampleur du problème.

On peut supposer une accentuation de ces chiffres du fait d'une sévérité accrue des instances judiciaires ces dernières années. La récente enquête épidémiologique effectuée conjointement par la Direction Générale de la Santé et l'Administration Pénitentiaire, dont les résultats n'ont été que partiellement rendus publics à ce jour, retrouve une dépendance à une substance illicite chez 38% des détenus rencontrés.

• **Le dépistage et l'entretien accueil arrivant**

Nous l'avons vu dans le chapitre sur l'organisation des soins en addictologie, l'entretien accueil arrivant est un temps essentiel de prise de contact et de dépistage pendant l'incarcération. Malheureusement, en raison de la multiplicité des tâches et des interventions en un temps particulièrement réduit, ce ne sont que les informations considérées comme essentielles qui sont collectées. La recherche détaillée de consommation de toxiques n'en fait pas forcément partie. L'expérience montre cependant qu'un dépistage efficace doit être détaillé et ne pas se limiter à une question généraliste sur l'usage ou non de drogues.

La recherche doit porter sur :

- l'ensemble des toxiques
- les modes de prise
- leur ancienneté
- leur régularité
- les effets recherchés
- les produits associés...

Ce devrait être également l'occasion d'effectuer un travail de prévention minimum sur les risques de contaminations virales, même si aucune consommation n'est déclarée. Rappelons que de nombreux détenus restent méfiants vis à vis des dispositifs de soin ou préfèrent gérer par eux-mêmes leurs consommations ou leur sevrage. La prise de risque peut donc être présente même en l'absence de consommation déclarée et le message de prévention devrait logiquement s'adresser à *tous* les détenus entrants, de même que le dépistage des hépatites et du VIH.

Des séances d'information collectives destinées à l'ensemble des détenus entrants trouvent ici toute leur pertinence.

En l'absence de toute demande, la porte doit rester ouverte pour un éventuel contact ultérieur si un questionnement « émerge ».

- **Les stratégies de soin**

L'incarcération n'est qu'une étape plus ou moins brève dans le parcours des patients présentant un abus ou une dépendance à une ou plusieurs substances psycho-actives. La place que les soins en milieu carcéral va prendre dans ce parcours va dépendre de différents facteurs : antécédents de prises en charge antérieures, prise en charge actuelle en milieu ouvert, type d'addiction, niveau d'investissement d'une démarche de soins, comorbidités associées.

L'incarcération est souvent l'occasion d'une rencontre avec le soin, même si elle n'est pas choisie. Il sera donc essentiel de faciliter cette démarche et d'adapter la stratégie de prise en charge au niveau de motivation du patient. Ceci peut aller de l'information la plus élémentaire avec remise de brochure à une prise en charge pluridisciplinaire structurée et coordonnée avec projet accompagné d'aménagement de peine.

De manière globale :

Les soins préexistants doivent être maintenus (hormis aberrations en termes de molécules, posologies, associations de molécules), au moins initialement, avant éventuel réajustement si une évaluation addictologique le suggère.

En l'absence de soins antérieurs, proposer d'initier une prise en charge pendant l'incarcération.

La préparation à la sortie est, dans tous les cas, essentielle, faisant partie intégrante du soin proprement dit.

Pour les détenus incarcérés en raison d'une infraction directement liée aux stupéfiants et/ou l'alcool (usage ou détention de stupéfiants, conduite en état d'alcoolisation ou sous l'emprise d'autres toxiques) et faisant l'objet d'une obligation de soins, il faut rappeler qu'aucun soin ne peut être contraint en milieu carcéral (hormis peut-être dans le cadre de la loi de 1998 sur les auteurs d'agressions sexuelles). Cependant, les aménagements de peines sont fréquemment conditionnés par l'initiation de soins en milieu carcéral et il est de toute façon légitime et pertinent d'essayer d'instaurer une relation thérapeutique malgré un éventuel déni ou une réticence initiale. La preuve n'est plus à faire des réels investissements thérapeutiques obtenus chez de nombreux patients n'ayant souvent jamais accédé aux soins auparavant.

- **La prise en charge médicale**

Elle dépendra bien entendu du toxique concerné.

Pour les dépendances exclusives ou prédominantes aux opiacés, l'alternative existera entre traitement de substitution et sevrage.

Pour les autres substances (cocaïne, crack, produits de synthèse, cannabis...) ou lors de poly-usages, seul le sevrage est envisageable.

Lors d'abus ou dépendances aux psychotropes (BZD essentiellement) le plus souvent associés à d'autres toxiques, la démarche est plus complexe en raison de la banalisation de leur prescription en pratique médicale courante et de l'ambivalence des intervenants vis à vis des bénéfiques en terme de paix carcérale qu'ils permettent (de même pour le cannabis).

Sevrage ou substitution ?

La question ne se pose bien évidemment pas dans ces termes et pour plusieurs raisons.

Les traitements de substitution ne s'adressent qu'aux dépendances majeures aux opiacés. Lors de consommations de cocaïne, crack, ecstasy ou autres drogues de synthèse, cannabis et LSD : la prise en charge débutera par un accompagnement plus ou moins médicalisé selon le toxique du sevrage imposé (théoriquement) par la perte d'approvisionnement en détention.

Sevrage

Les modalités de prise en charge du sevrage diffèrent peu de celles d'un sevrage classique en milieu ouvert. On veillera cependant à ne pas remplacer une dépendance à un toxique par une dépendance à un traitement psychotrope (en particulier BZD). La prescription de

psychotropes et antalgiques doit être cessée dès qu'elle n'est plus strictement justifiée d'un point de vue médical et de toute façon très régulièrement réévaluée. Le fait que le patient soit sevré « de fait » par son incarcération, sans travail motivationnel préalable ou volonté exprimée de sa part, ne justifie pas que l'on « substitue » la prise de toxique par celle de psychotropes en prison.

En cas de prescriptions initiales importantes ou de syndromes de sevrage sévères (manifestations physiques ou psychiques), une délivrance quotidienne des traitements dans le lieu de soin permettra une évaluation clinique infirmière quotidienne et d'éviter les prises compulsives de traitements pour plusieurs jours, quitte à ce qu'une évaluation médicale rapprochée soit proposée dans un premier temps. La présence de troubles de l'humeur lors des premiers jours ou semaines est fréquente (en particulier lors d'usage de cocaïne ou de crack) et ne justifie pas une prescription immédiate d'antidépresseurs.

Les symptômes de sevrage pour les produits autres que les opiacés ou les BZD sont avant tout psychiques, associant anxiété, irritabilité et parfois agressivité avec des manifestations comportementales variables selon le toxique et le profil psychologique du patient. Leur gestion reposera sur la prescription temporaire de benzodiazépines si possible à durée d'action longue (clonazépam, 2 à 4 cps par jour puis rapidement régressif, ou diazépam, 15 à 40 mg par jour également rapidement régressif) et/ou cyamémazine (Tercian[®], sans risque de tolérance ou de dépendance).

Lorsqu'il s'agit de BZD, les risques associés à un sevrage brutal (comitialité, rebond anxieux majeur...) imposent une diminution progressive. La posologie de départ et le rythme de décroissance dépendront de l'ancienneté de l'intoxication, des quantités habituellement ingérées, des autres toxiques associés et bien sûr du terrain psychiatrique sous-jacent. Une molécule type clonazépam (Rivotril[®]) présente à ce titre de nombreux avantages :

- l'effet pic est moins important que pour de nombreuses autres molécules BZD
- la durée d'action met à l'abri d'un sevrage aigu en cas de rupture thérapeutique brutale (transfert, libération, racket, troc du traitement...)
- l'action anti-comitiale prononcée est bien entendu ici intéressante.

Les posologies initiales oscilleront entre 4 et 12 mg par jour pour aboutir au sevrage complet sauf si un trouble psychiatrique sous-jacent justifie le maintien d'un traitement anxiolytique (on tentera alors de substituer une molécule non BZD ayant un pouvoir addictogène moins important : cyamémazine, antidépresseurs à activité anxiolytique, antihistaminiques...).

Dans le cas d'opiacés, si le syndrome de sevrage ne compromet jamais le pronostic vital, il peut être extrêmement violent, spectaculaire et douloureux pour le patient. Il justifie une venue quotidienne au lieu de soin pour évaluation infirmière et délivrance du traitement, et si besoin, consultation médicale.

Le traitement de sevrage associe classiquement :

- BZD type clonazépam ou diazépam et/ou cyamémazine
- Myorelaxant type Myolastan[®], sachant cependant qu'il s'agit également d'une BZD, 3 à 5 cps par jour
- Spasmolytique type Spasfon[®], 4 à 6 cps par jour
- Antalgiques (Antalvic[®] ou Diantalvic[®], 4 à 8 gels par jour)
- Antidiarrhéique (Imodium[®])
- Hypnotique (Théralène cp 5 mg, de 4 à...10 cps par jour).

Si les posologies gagnent à être à dose suffisante au début, elles doivent être diminuées dès que possible. Lors d'un arrêt d'héroïne, le syndrome de sevrage est maximum en 2 à 3 jours et totalement résolutif en 1 semaine. Ce sera bien évidemment un peu plus long en cas de prise de Codéine[®] ou autres dérivés morphiniques type Skénan[®] ou Moscontin[®], méthadone et surtout Subutex[®] (parfois à son maximum après 5-6 jours et résolutif seulement après 10 à 15 jours).

L'usage de clonidine (Catapressan[®]), utile en milieu ouvert pour atténuer l'hyperadrénergisme consécutive au sevrage opiacé, est délicat en milieu carcéral en raison de son action hypotensive. Rappelons que les équipes de soins quittent l'établissement dès 17 ou 18 heures et que la surveillance tensionnelle associée à la délivrance fractionnée (1/2 cp toutes les 4 à 6 heures) du traitement ne peut être assurée jusqu'au lendemain matin et parfois 2 jours après quand il s'agit d'une fin de semaine.

Substitution

Les thérapeutiques de substitution s'adressent aux dépendances majeures aux opiacés. Ont-elles en prison une place différente qu'en milieu libre et pourquoi ?

Il n'y a strictement aucune justification médicale à cesser un traitement par BHD ou méthadone en prison (ce peut être considéré comme une faute déontologiquement parlant). La dépendance ne s'arrête pas à l'entrée de la prison et nous avons vu que de nombreux produits circulent en détention. Un patient dont le traitement aura été arrêté, plus ou moins contre son gré, sera dans un état de déstabilisation propice à la reprise de toxiques et surtout à des prises de risques considérables. La difficulté à authentifier un traitement antérieur ou un mésusage évident peut influencer sur la décision de sa pérennisation. Seule l'évaluation clinique prime et si celle-ci semble indiquer l'existence d'un parcours toxicomaniaque, la reconduction d'un traitement de substitution sera envisagée comme une primo-prescription avec l'accompagnement médical et éducatif en découlant.

En ce qui concerne la primo-prescription de BHD ou méthadone pendant l'incarcération, là encore, les indications sont les mêmes qu'en milieu libre avec de plus des arguments en faveur d'une initiation large :

- les détenus n'ont pas choisi d'être incarcérés et donc d'être sevrés, il ne s'agit pas d'une démarche volontaire et donc l'alternative devrait être offerte
- d'autant que personne ne peut garantir aux détenus qu'ils ne seront pas confrontés à des stupéfiants en prison
- beaucoup entrent en contact pour la première fois avec le système de soin en prison et ne seront pas forcément dans une logique d'insertion dans un processus de soin structuré initialement
- la substitution représente le principal outil de réduction des risques en détention, à la différence du milieu ouvert où le soutien associatif est plus important et où des dispositifs bas seuil et d'échange de seringue sont accessibles,
- il faut enfin également envisager les soins en fonction de la sortie : les patients sevrés malgré eux (mais aussi beaucoup de ceux sevrés de leur plein gré) reconsommeront dès la sortie, s'exposant au risque d'overdose et à un retour en arrière dans leur histoire addictologique.

En établissement pour peine, en particulier en Centrale, la question de l'initiation d'un traitement de substitution peut faire débat. La perspective d'une longue peine et la mise à distance des drogues de « rue » peuvent plaider pour une prudence compréhensible. Cependant, les murs de la prison ne sont pas aussi étanches que l'on pourrait le souhaiter, même en Centrale, et de nombreuses conduites addictives dérivées peuvent se pérenniser (psychotropes, antalgiques...). Rappelons que dans l'enquête² effectuée dans 22 établissements pénitentiaires en 2002-2003, des preuves directes de pratiques d'injections étaient mentionnées par les équipes sanitaires dans 4 des 6 établissements pour peine visités. Les critères orientant vers le choix d'un traitement par BHD ou méthadone sont les mêmes qu'au dehors, fortement conditionnés par leur cadre de prescription respectifs (soutien plus important mais dans un cadre plus contraint avec la méthadone).

L'existence d'une comorbidité psychiatrique, d'une affection somatique sévère, d'un mésusage de BHD ou de consommations anarchiques de toxiques associés à une posologie suffisante de BHD orienteront vers un traitement par méthadone.

² L MICHEL et O MAGUET, « L'organisation des soins en matière de traitements de substitution en milieu carcéral », rapport pour la Commission Nationale Consultative des Traitements de Substitution, 2003, téléchargeable sur www.aides.org ou www.sante-prison.com

Quelle que soit la molécule et avant même l'initiation de la prescription, les personnes relais (médecins, CSST, pharmacies...) doivent être identifiées et seront contactées (si possible rencontrées) pendant l'incarcération afin de garantir la cohérence et la réalité du suivi ultérieur.

Le risque d'overdose associé à la méthadone (1 mg/kg/jour constitue une dose létale pour un sujet non tolérant aux opiacés alors qu'elle représente une dose de stabilisation minimale pour un patient dépendant aux opiacés), surtout en début de traitement, paraît imposer une délivrance quotidienne devant soignant tous les jours de la semaine, que ce soit en cellule ou en lieu de soin.

Pour la BHD, et en raison de la proportion de détenus substitués, il est inenvisageable, et de toute façon peu souhaitable, d'effectuer une délivrance quotidienne et contrôlée du traitement. Mieux vaut banaliser la délivrance en détention et pour plusieurs jours pour la majorité des détenus, et permettre ainsi l'individualisation de la délivrance pour ceux en début de traitement, méusant le traitement, faisant l'objet de racket ou pressions, ou soupçonnés de trafic. Cette banalisation de la délivrance permettra également d'éviter la stigmatisation de ceux venant quotidiennement dans le même lieu de soin, aux mêmes horaires, de toute évidence pour chercher ce traitement. Beaucoup de détenus rendent cette délivrance quotidienne responsable de leur identification péjorative comme « toxico » dans la prison avec ce que cela signifie de ségrégation, pressions, menaces et racket des traitements, sans compter la réticence à leur attribuer un emploi dans la prison (comme toxicomane mais aussi car la venue quotidienne en lieu de soin est peu compatible avec le travail aux ateliers).

La conduite du traitement implique une coordination des structures sanitaires en présence (UCSA, SMPR, CSST) afin que des prescriptions médicales connexes (notamment de psychotropes sédatifs ou de thérapeutiques modifiant le métabolisme des traitements de substitution) ne puissent interférer avec ces thérapeutiques. De plus, un bilan hépatique initial pour la BHD et un ECG préalable pour la méthadone (allongement du QT) paraissent à ce jour souhaitables.

En cas d'extraction, et lorsque les horaires d'ouverture des structures de soin le permettent, le traitement peut être remis le matin même. Cependant, en raison du caractère aléatoire fréquent de ces extractions, il est préférable de remettre le traitement par BHD la veille au soir si la délivrance est quotidienne, et de laisser le traitement par méthadone dans une enveloppe cachetée au nom du patient au greffe.

Lors de la libération, notamment en fin de semaine, il paraît souhaitable de pouvoir confier au patient le traitement pour 2 ou 3 jours ainsi qu'une prescription de courte durée, le temps que le patient établisse sereinement les contacts nécessaires à une continuité des soins.

Un coup de fil à la structure relais et le fax de la dernière prescription permettent de confirmer les prescriptions.

Les co-prescriptions de psychotropes, de BZD en particulier, doivent être évitées ou réduites au strict nécessaire si elles s'avèrent nécessaires après évaluation psychiatrique (risque de dépendance associée, de potentialisation réciproque parfois létale en cas de doses excessives).

Les contrôles urinaires, s'ils sont utiles pour authentifier et une dépendance aux opiacés et une prise de traitement de substitution lors de l'incarcération, trouvent moins leur utilité qu'en milieu ouvert et doivent garder leur place d'outil « relationnel » plus que de contrôle et sanction.

- **Prise en charge globale**

L'incarcération est un temps privilégié de bilan pluridisciplinaire, à la fois médical (évaluation des comorbidités : psychiatriques, infectieuses comme le VIH et les hépatites...), social (hébergement, droits sociaux, statut professionnel, situation administrative...) et psychologique (environnement affectif, isolement relationnel, besoin d'étayage...).

La prise en charge devra intégrer l'ensemble de ces dimensions dès que possible et permettre la mise en place des relais nécessaires à ce que l'une ou l'autre dimension n'annule pas à la sortie la continuité du projet.

Les prises en charges psychothérapeutiques individuelles trouvent rapidement leurs limites dans un environnement rendant le travail dans la durée précaire et parfois peu souhaitable, les

détenus renforçant souvent leurs défenses en raison de l'âpreté du milieu. De plus, et peut être encore plus qu'au dehors, leur fragilité de personnalité rend la gestion de toute situation thérapeutique d'une délicate.

Les prises en charge collectives ou utilisant diverses médiations (sport, relaxation...) ont ici leur utilité.

Les thérapies cognitivo-comportementales, ciblées, de durée brève et plus axées sur le « comment » que sur le « pourquoi », doivent être développées en milieu carcéral (entretiens motivationnels, travail sur la prévention de la rechute...).

- **Préparation à la sortie**

Comme nous l'avons vu dans le chapitre consacré aux aspects généraux de la prise en charge des conduites addictives, la venue en détention des partenaires sociaux (CPAM, Structures de réinsertion, organismes habilités à instruire les dossiers RMI, mission locales...) et sanitaires (CCAA, CSST, Groupes d'auto-support, voir secteurs de psychiatrie...) est la meilleure garantie d'une cohérence et de la réalité d'une prise en charge ultérieure.

Ce peut être sous la forme de sessions collectives régulières de préparation à la sortie, de participation aux sessions annuelles des établissements dotés de quartiers intermédiaires sortants (QIS), d'antennes d'alcoologie...

Nous avons abordé ces dispositifs dans le chapitre précédant portant sur « l'organisation des soins en addictologie » et au chapitre portant sur la « préparation à la sortie ».

Soulignons l'intérêt d'assurer aux patients traités par BHD une gratuité des soins effective dès la sortie afin d'éviter le retour à des circuits d'approvisionnement parallèles parfois moins chers que le simple ticket modérateur (si les détenus restent bénéficiaires pendant un an d'une Sécurité Sociale à compter de leur sortie, les démarches en vue de l'obtention d'une CMU permettant la prise en charge du ticket modérateur peuvent prendre plusieurs semaines). L'expérience montre que des accords locaux avec la CPAM peuvent permettre de faire débiter la CMU dès le jour de libération du détenu.

La rédaction remercie chaleureusement les auteurs, les Drs Laurent MICHEL et Betty BRAHMY ainsi que les Editions Heure De France de nous permettre de reproduire ici les pages consacrées aux Addictions aux substances psycho-actives autres que le tabac et l'alcool, extraites du « Guide de la pratique psychiatrique en milieu pénitentiaire ».

Cet ouvrage, le premier à traiter de façon aussi exhaustive ce sujet, décline plusieurs thèmes, qui vont des « Fondements de la psychiatrie pénitentiaire » à la « Clinique de la prise en charge des personnes détenues ». Il aborde autant les questions éthiques que la spécificité des interventions en milieu carcéral. Ses dernières pages regroupent les textes officiels fondateurs du soin en prison.

La trajectoire des usagers de drogues passant parfois par la 'CASE PRISON', la rédaction conseille ce livre à tous ses lecteurs, y compris ceux qui travaillent en milieu libre.

Brèves bibliographiques :

Similar compliance and effect of treatment in chronic hepatitis C resulting from intravenous drug use in comparison with other infection causes. *Geert Robaey, Hans Van Vlierberghe, Catharina Mathei, Marc Van Ranst, Liesbeth Bruckers, and Frank Buntinx on behalf of the members of the BASL Steering Committee and the Benelux Study Group. Eur J Gast. Hepatol, Feb. 2006*

Cette étude rétrospective réalisée chez nos voisins belges et hollandais a tenté d'évaluer l'efficacité des traitements de l'hépatite C auprès d'une population d'usagers de drogue par voie veineuse (UDIV) comparativement à une population de patients recevant un même traitement et non usagers de drogue. 406 dossiers patient ont été analysés, dont 98 usagers de drogue recevant ou non un traitement de maintenance à la méthadone.

La compliance, définie par la présence du patient à la fin du traitement, est comparable dans les deux groupes (6,8 % de non compliance pour les patients non usagers de drogue versus 8,2 % pour les patients usagers de drogue). **La réponse virologique à la fin du traitement, définie par la PCR, est comparable dans les deux groupes.** La réponse virologique soutenue est meilleure dans le groupe des usagers de drogue, 46,6 % versus 34,6 %, différence légère mais significative qui s'estompe si on tient compte de la différence de représentation de génotypes répondeurs dans les 2 groupes. Il n'y a pas de différence entre les patients usagers de drogue avec ou sans traitement de substitution par la méthadone.

Les auteurs de cette étude concluent qu'il n'y a aucune justification à refuser le traitement d'une hépatite C chronique pour des patients usagers de drogues.

Commentaires de la rédaction :

Cette étude va dans le sens de ce que souhaitent les intervenants en toxicomanie préoccupés par le VHC. Il n'y a aucune raison valable aujourd'hui d'écarter les usagers de drogue du traitement de leur hépatite C chronique, en tous cas, pas pour des raisons de non-compliance supposée, ni de soupçons infondés quant à la réponse virologique espérée à la fin du traitement. Ce sont des sujets jeunes, souvent avec un génotype qui fait d'eux de bons répondeurs, motivés et pour lesquels la guérison de l'hépatite C peut retentir sur leur santé mentale et physique de façon spectaculaire.

Néanmoins, même si l'une des conclusions va dans le sens d'une compliance et d'une réponse comparable pour les usagers de drogue avec ou sans méthadone, il faut éviter de prendre le risque d'une ré-infection toujours possible en cas d'usage de drogue par voie intraveineuse active. Les évaluations récentes montrent que lorsque les patients sont traités par la méthadone, les pratiques d'injection diminuent, ainsi que les taux de séroconversion à l'hépatite C. C'est le rôle des intervenants en toxicomanie de s'assurer que les patients soient traités pour leur hépatite, mais aussi de faire en sorte qu'ils bénéficient d'un traitement de substitution efficace sur leurs pratiques d'injection.

Patients perspectives on methadone maintenance treatment in the Valencia Region : Dose adjustment, participation in dosage regulation, and satisfaction with treatment. José Pérez de los Cobos et al. *Drug and Alcohol Dependence* 79, 2005

Cet article présente les résultats d'une enquête menée en Espagne dans la région de Valence auprès de 278 patients traités par la méthadone suivis par une quarantaine de structures, de tous types : centres de soins, bus, centres hospitaliers ; 166 patients ont répondu à l'ensemble du questionnaire. Plusieurs types d'évaluation ont été menées :

- l'ajustement individualisé de la posologie de méthadone (à la hausse ou à la baisse) souhaité par les patients à l'aide d'une échelle visuelle analogique,
- la perception du patient quant à son implication dans les ajustements de posologie à l'aide de 3 questions simples,
- la satisfaction du patient au traitement sur l'échelle VSSS-MT constituée d'un auto-questionnaire à 27 questions cotées de 1 (mauvais) à 5 (excellent). Ce questionnaire est une évaluation de l'ensemble des services offerts aux patients (travailleurs sociaux, suivi psychologique...)

Dans cette enquête, 38,2 % des patients recevaient une posologie inférieure à 60 mg/j, 52,1 % une posologie de 60 à 100 mg/j et 9,7 % une posologie supérieure à 100 mg/j. Les deux tiers étaient satisfaits de la méthadone pour traiter leur dépendance aux opiacés, surtout les femmes. **35,5 % ont préféré un ajustement de la posologie vers une diminution et 41,6 % ne souhaitaient pas la modifier.**

La satisfaction des patients atteint 82,4 % sur l'échelle de satisfaction VSSS-MT et les patients traités avec une posologie inférieure à 60 mg/j étaient les plus satisfaits. Il n'y a pas de relation entre la satisfaction du patient et un désir d'ajustement des doses.

Les auteurs rappellent dans la discussion, que la posologie moyenne est de 68 mg/jour dans cette étude, en phase avec les recommandations actuelles qui préconisent une posologie moyenne comprise entre 60 et 100 mg/jour.

Cette étude présente une 'originalité' par rapport à la pratique en matière d'adaptation de la posologie. En effet, dans ces structures de la région de Valence, les patients ne connaissent pas la posologie de méthadone qu'ils reçoivent (seulement 29 % savent quelle est la posologie dont ils bénéficient). Un autre élément est souligné par les auteurs en évoquant d'autres études; les patients auraient plutôt tendance à ajuster leur posologie à la hausse quand ils sont en moyenne à 50 mg/jour, et à la baisse quand ils sont sur une posologie moyenne plus élevée comme dans cette étude. Les patients pourraient considérer une posologie élevée comme un obstacle à l'arrêt définitif du traitement de maintenance, qui reste le but à atteindre pour 80 % d'entre eux.

Commentaire de la rédaction : cette étude rappelle qu'il est important d'intégrer l'avis du patient dans l'ajustement de la posologie, les auteurs soulignant que les médecins de cette étude ne le faisant pas suffisamment. Par ailleurs, il faut probablement s'assurer auprès des patients qu'il n'y ait pas de malentendu dans la relation entre la posologie et l'arrêt du traitement de maintenance, car ce malentendu pourrait être à l'origine de demandes inconsidérées de baisse de la posologie allant à l'encontre de l'intérêt du patient. Nul n'a démontré qu'une posologie moyenne basse (inefficace) raccourcissait la durée de traitement.

Mortality and retention of drug users in GP Shared Care in Glasgow. Tom Gilhooly, *Heroin Add & Rel Clin Probl* 2005

A Glasgow, la prise en charge des toxicomanes par la méthadone est organisée depuis 1994 par les médecins généralistes qui se sont formés et structurés en réseau de soins, ce qui permet maintenant d'obtenir des données épidémiologiques fiables, notamment sur la mortalité et le taux de rétention sous traitement.

Sur une année (d'octobre 2002 à septembre 2003), 5891 patients traités par la méthadone ont été suivis. 87 % étaient encore sous traitement au bout d'un an, 2 % avaient arrêté le traitement par le biais d'un sevrage opiacé, et le taux de mortalité annuel est faible (0,7 %, 43 décès), inférieur à celui observé auprès de populations d'usagers de drogue non traités, constamment supérieur à 3 % dans les études. En conclusion, l'auteur conclut que **le suivi des traitements par la méthadone par des médecins généralistes, bien formés et organisés en réseau, permet d'obtenir un taux de rétention élevé. Il souligne également l'impact favorable de ce suivi sur la mortalité des usagers de drogue.**

Le taux de mortalité dans cette étude est plus de 4 fois inférieur à celui des populations d'usagers de drogues non traités par la méthadone, confirmant l'effet protecteur de cette modalité de soin, y compris dans le cadre de traitements suivis en médecine de ville.

Effects of Methadone on QT-Interval Dispersion. Mori J. KRANTZ et al. *PHARMACOTHERAPY*, n° 11, 2005

Cette étude menée par Krantz et ses collaborateurs présente une évaluation des effets de la méthadone sur l'intervalle QT et sa dispersion. C'est cette équipe qui avait déjà publié un recueil de cas de pharmacovigilance concernant des patients recevant de la méthadone comme analgésique morphinique à une posologie élevée (400 mg) et avec des antécédents cardiaques.

Il s'agit cette fois d'étudier 200 patients chez lesquels un traitement par méthadone est instauré, et qui sont suivis 6 mois pour évaluer le risque arythmogène cardiaque de torsade de pointe en mesurant pour chaque patient l'allongement du QTc et la dispersion du QT.

Les résultats montrent que, sur les 118 patients qui avaient des ECG interprétables à l'inclusion et à 6 mois, l'intervalle QTc moyen est passé de 415,3 msec à 429,4 msec ($p < 0,0001$) et les intervalles QTc variaient à l'inclusion entre 367 et 483 msec et, à 6 mois, entre 376 et 533 msec.

Le nombre de patients dont le QTc est passé au-dessus de la normale (fixée à 430 msec pour les hommes et 450 msec pour les femmes) est passé de 16 (14 %) à 36 (31 %) à 6 mois.

La dispersion du QT a été évaluée en fonction de différents paramètres explicatifs et seule l'association avec des antidépresseurs était corrélée à une plus forte dispersion du QT ($D = 20$ msec à 6 mois versus 8,5 msec à l'inclusion). **Ceci confirme que la méthadone peut induire un allongement du QTc et une dispersion du QT qui restent toutefois modestes.**

Les résultats de cette étude confirment l'intérêt d'un suivi cardiaque pour des patients avec des antécédents cardiaques connus ou suspectés, et pour ceux recevant un médicament pouvant lui-même provoquer un allongement de l'intervalle QT.

Info brèves :

Après la méthadone, l'héroïne ? L'étude NAOMI

Une équipe canadienne, dirigée par le Dr Martin Schechter, du Centre for Health Evaluation and Outcome Sciences de l'Université de Colombie-Britannique, vient de démarrer une étude randomisée dont le but est d'évaluer l'intérêt de la prescription d'opiacés injectables pour des patients pharmaco-dépendants aux opiacés. À Montréal, les Drs Suzanne Brissette et Pierre Lauzon du CHUM et M. Serge Brochu, chercheur au Centre de criminologie comparée de l'Université de Montréal, ont rejoint l'équipe de Vancouver. Cette étude, la première du genre en Amérique du Nord, est ouverte à des patients dont la prise en charge a échoué lors d'un traitement préalable par la méthadone. Elle prévoit de recruter 470 patients, dont la moitié destinée à recevoir de l'héroïne injectable, et l'autre moitié, de la méthadone par voie orale. Les patients seront suivis sur une période de 12 mois. L'hydromorphone sera donnée en double-insu (par rapport à l'héroïne), et permettra d'évaluer le taux d'urines positives à l'héroïne non prescrite dans cette étude. Les patients s'auto-injecteront l'héroïne et l'hydromorphone sous observation, jusqu'à trois fois par jour, 7 jours par semaine, avec un maximum de 540 mg par jour. La posologie sera adaptée pour chaque patient, en fonction de ses besoins en opiacés. Cette étude est largement inspirée des études suisses et hollandaises qui confirment l'intérêt d'un traitement par des opiacés injectables (héroïne), notamment en terme de rétention, de baisse de l'activité délictueuse, d'amélioration sociale et de consommation d'héroïne non prescrite. Pour plus de renseignements sur cette étude, son contexte : <http://www.naomistudy.ca>.

Le Subutex®, bientôt stupéfiant ?

Une dépêche APM en date du 22 décembre, reprise par plusieurs quotidiens, annonce le classement de Subutex® dans la catégorie des

stupéfiants. La Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes a donné un avis favorable à ce classement demandé par la MILDT, selon cette même dépêche. Il s'agit, selon Didier JAYLE, son président, de pouvoir renforcer l'action des forces de l'ordre en cas de trafic, et de permettre l'incrimination pour trafic de stupéfiants.

Les pharmaciens d'officine, comme Stéphane Robinet à Strasbourg, espèrent que le changement de statut de Subutex® sera accompagné d'une modification profonde de leur système de gestion des stupéfiants : « Sans cela, ceux qui délivrent ce médicament à de nombreux patients pourraient se décourager. Certains ont encore en mémoire la suppression du forfait de 0,30 centimes d'euro pour les médicaments à délivrance particulière. Après avoir sanctionné leurs ardeurs, il ne s'agit pas de compliquer la tâche de ceux qui s'impliquent en Santé Publique ». La presse 'Grand public' s'est intéressée elle aussi à ce changement de statut. Dans LIBERATION du 10 janvier 2006, un article intitulé « Substitution à l'héroïne : menace sur l'accès au Subutex » évoque en introduction « un vieux fantasme de la droite réactionnaire ».

Dans une autre dépêche APM du 13 janvier, le Laboratoire Schering-Plough qui commercialise le Subutex® se montre réticent sur le projet gouvernemental du classement de son médicament en stupéfiant, évoquant, entre autres, une fragilisation du statut du médicament.

Stéphane ROBINET quant à lui s'interroge sur l'avenir de la commercialisation prochaine d'un générique de Subutex® dans le cadre de ce statut 'stupéfiant' : « Quid de sa compatibilité avec les méthodes commerciales autour des médicaments génériques et des princeps ? (ventes directes, remises incitatives, livraison, stockage, sécurisation...) ».

Le Comité de rédaction

FLY23FE06