

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

Décembre 2008

N° 34

- **Editorial** : page 3
- **Quarante ans de méthadone** page 4
Dr Ira J. MARION, New-York, USA
- **Analyse bibliographique** : page 13
Qualité de vie chez les UD sous TSO, buprénorphine vs méthadone
Dr Alexander PONIZOVSKY, Jerusalem, Israël
- **Méthadone, au-delà de l'effet agoniste opiacé** page 17
Dr Peter TENORE, New-York, USA,
- **Protocole en cas d'overdose à la méthadone** page 21
La rédaction du Flyer
- **Dernière minute** : le passage du sirop aux gélules de méthadone page 23
Dr Xavier LAQUEILLE, Paris
- **Brèves bibliographiques** : page 24
Séroconversion au VHC chez les crackers. La méthadone, tueuse des
cellules leucémiques ! Prise de poids sous méthadone ou accès aux normes standard de la
population ? TSO pour réduire le craving et la consommation d'alcool auprès des UD.
- **Commentaires de lecture et infos brèves** page 27

Comité scientifique du Flyer

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

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

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

Pour écrire à la rédaction du Flyer :

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

E-mail : novamb@club-internet.fr

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

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

www.rvh-synergie.org/



télécharger les bulletins
"Flyer"

Un Flyer 34 qui met à l'honneur 2 praticiens new-yorkais impliqués depuis plusieurs décennies dans les TSO utilisant la méthadone. Non pour servir de modèle exemplaire, à cet égard le modèle américain n'existe pas tant les modalités de mise en œuvre sont état-dépendantes, mais plutôt pour imaginer quelques réflexions qui animeront peut-être les praticiens français dans quelques années. L'article du Dr TENORE semble par ailleurs répondre à bon nombre de questions que se posent les médecins, en France et ailleurs, et donne un sens à certaines de leurs observations cliniques : effet anxiolytique, anti-dépresseur, voire antipsychotique des médicaments de substitution, notamment lorsqu'ils sont prescrits à une posologie adaptée et non à la posologie la plus basse possible.

Dans le précédent Flyer, nous avons publié l'analyse bibliographique d'un travail mené par le Dr VAN DEN BERG & coll. qui milite très clairement pour l'association d'un Programme d'Echange de Seringues et d'un traitement par la méthadone (> à 60 mg/jour). **C'est cette combinaison qui s'est avérée, au cours d'un suivi de cohorte qui dure depuis 20 ans (l'Amsterdam Cohort Study), la plus efficace pour réduire la séroconversion au VHC (et au VIH) des usagers de drogues par voie intraveineuse.** Cette combinaison est qualifiée par les auteurs de « **Full Participation in Harm Reduction Program** ».

Autrement dit, les Hollandais, comme d'autres en Europe, n'opposent pas le Traitement de Substitution Opiacée à la Réduction Des Risques (TSO/RDR), comme cela semble être parfois le cas en France (cf. certains débats qui ont eu lieu au cours des journées de la RDR en octobre 2008).

Les TSO ne démarrent pas où finit la RDR. Les catégories d'usagers (ceux qui requièrent un TSO et ceux qui relèvent de la RDR) ne sont pas distinctes à ce point. Il faut rappeler par ailleurs que l'arrivée des TSO, et notamment la méthadone dans les années 70-80, n'est pas le fruit de la recherche neurobiologique (comme certains peuvent le penser et le dire) mais ont bien été mis en œuvre par des militants de la RDR.

Leurs options étaient bien de réduire la mortalité, de réduire les contaminations virales et de réduire les rechutes, et c'est d'ailleurs sur ces critères qu'ils ont démontré leur efficacité.

La RDR doit intégrer les TSO dans son giron et non pas prendre ses distances, sous prétexte qu'ils sont mis en œuvre dans une perspective médicale addictologique. Les addictologues de tous horizons, qu'ils en soient conscients ou non, opèrent dans le champ de la RDR quand ils mettent en œuvre un TSO. Au-delà de ce qui pourraient apparaître comme des enjeux institutionnels, la RDR et les TSO convergent dans ce qu'on pourrait qualifier le soin (au sens large du terme) et surtout l'accompagnent des usagers de drogues. Ce sont les usagers qui en sont demandeurs, à des moments différents ou simultanés.

La Rédaction du Flyer

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

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

www.rvh-synergie.org/

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

Quarante ans de méthadone

Dr Ira J. Marion, Collège de Médecine Albert Einstein, New York

Selon cette clinicienne précurseur, il y a 40 ans, du traitement par la méthadone, deux fortes tendances se dégagent aujourd'hui : d'une part, une augmentation de la compréhension, des compétences et des règles de prescription et d'autre part, une dégradation de la santé des patients. Le recul de la stigmatisation, l'intérêt grandissant des médecins, et la modification du cadre de prescription commencent à faire évoluer le traitement par la méthadone.

Tandis que le traitement de maintenance à la méthadone entame sa cinquième décennie, les programmes de traitement de substitution opiacée (TSO) tirent les leçons des succès et des échecs du passé afin de continuer à améliorer les modalités de traitement. Aujourd'hui, la tranche d'âge des patients est plus large qu'auparavant et ces patients présentent un nombre et une gravité plus élevés d'addictions et de problèmes de santé. En parallèle, les TSO ont également conduit à l'amélioration de la recherche et des techniques. Les TSO ont également permis une meilleure compréhension de toutes les dimensions de l'addiction aux opiacés et du soin. Nous savons maintenant que l'addiction aux opiacés est une maladie chronique et, désormais, **nous ne considérons plus la méthadone comme une passerelle, permettant à court terme d'accéder à l'abstinence.** Nous considérons plutôt la méthadone comme une aide qui peut être indéfiniment bénéfique.

La réglementation qui encadre aujourd'hui les TSO est plus rigoureuse que par le passé, mais elle est également plus pratique. Tout en exigeant des prescripteurs qu'ils décrivent, analysent leurs résultats et corrigent leurs erreurs, la réglementation donne aux cliniciens une certaine latitude dans la planification du traitement et dans la prescription de méthadone. Ce texte décrit la population actuelle sous traitement par méthadone tout en examinant plus précisément les conditions d'utilisation de celle-ci. Nous abordons ensuite l'histoire de la méthadone et les diverses expériences qui nous ont permises d'améliorer notre compréhension et nos compétences sur ce sujet. En dernier lieu, les opportunités et les prochains défis concernant l'évolution du traitement et de son environnement seront identifiés.

LES PATIENTS D'AUJOURD'HUI

Les patients traités par la méthadone diffèrent de ceux du passé. En effet, les préoccupations et la complexité du traitement ont été accentuées par les épidémies de VIH et d'hépatite C, l'accroissement de la poly-toxicomanie et par l'augmentation de la tranche d'âge des héroïnomanes. De même, nous disposons maintenant de groupes de **patients sous méthadone depuis longtemps, très expérimentés et qui peuvent être des alliés pour les cliniciens** et les autres patients. Ce sont aussi d'ardents défenseurs des points de vue et des intérêts des patients.

Les patients sont davantage malades

Aujourd'hui, les prescripteurs de méthadone travaillent avec une population de patients dont les consommations de drogues, la gravité de l'addiction et les comorbidités psychiatriques sont sans précédents. Grâce à la recherche et à aux expériences cliniques, les cliniciens ont pu développer de meilleures compréhensions, compétences et interventions.

Cependant, des années de dégradation régulière de la santé générale des patients ont contribué à une stagnation voire à une légère détérioration des résultats du traitement par méthadone.

Il y a trente ans, la grande majorité des patients sous méthadone consommait uniquement de l'héroïne. Aujourd'hui, dans l'état de New York, environ 30 % consomment d'autres substances comme l'alcool, la cocaïne, la méthamphétamine, les benzodiazépines et la marijuana (Office of Alcoholism and Substance Abuse Services de l'État de New York, 2005). La méthadone ne réduit pas l'usage de ces autres drogues. Ces autres drogues peuvent compromettre les principaux objectifs d'un traitement de maintenance à la méthadone, c'est-à-dire le retour à une normalité comportementale et sociale.

L'hépatite C est actuellement la maladie la plus prédominante et la plus préoccupante chez les patients sous méthadone. Dans la ville de New York, la prévalence de cette infection est restée stable (environ 75 %) depuis que sa détection par un test diagnostique sanguin a été rendue possible pour la première fois à la fin des années 1990. Pourtant, de plus en plus de patients évoluent vers un stade symptomatique de la maladie et le nombre de patients nécessitant une hospitalisation a augmenté de façon spectaculaire. Dans notre programme, sur 4 000 patients environ 600 ont besoin d'un lit d'hôpital chaque année, et pour la majorité de ces patients, l'hospitalisation est en rapport avec une hépatite. **Parmi nos patients, la maladie du foie a remplacé le VIH comme première cause de décès.**

L'infection par le VIH affecte actuellement environ 20 % des patients de notre programme, c'est-à-dire la moitié du pourcentage de 1992. Malgré l'efficacité des traitements qui a réduit la mortalité, l'impact du VIH ou de l'hépatite sur le psychisme des patients et les interactions entre les antirétroviraux avec la méthadone peuvent considérablement compliquer le soin. Par exemple, la rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose), l'AZT (pour le SIDA), et l'interféron (pour l'hépatite C) interagissent tous avec la méthadone et peuvent provoquer des modifications des taux sanguins et des effets secondaires. Si ces interactions ne sont pas attentivement surveillées par les cliniciens, elles peuvent conduire certains patients à la rechute.

À peu près 60 % de nos patients ont, durant la phase initiale du traitement, une dépression ou une anxiété étroitement associée à leur toxicomanie. Ce chiffre est bien plus élevé aujourd'hui que dans les années 1970, soit parce que le nombre de patients présentant ces troubles a augmenté, soit parce nous avons appris à les identifier de façon plus cohérente, soit encore pour les deux raisons. La croissance de la poly-toxicomanie associée à l'héroïne pourrait être un indicateur du développement des comorbidités psychiatriques dans la population des héroïnomanes. En théorie, cette propension peut refléter une augmentation du nombre d'individus essayant de contrôler leurs symptômes d'anxiété avec des sédatifs et une automédication de leur dépression à l'aide de stimulants. Avec une consommation s'intensifiant de façon chronique, l'automédication exacerbe en définitive les troubles de la dépression et de l'anxiété. **Il est également de plus en plus nécessaire pour les cliniciens de surveiller leurs patients pour des comportements suicidaires et d'autres complications mentales sévères.**

Les patients sont plus jeunes et plus âgés

Durant les dernières années, davantage de jeunes gens âgés de 18 à 25 ans sont venus pour un traitement par un TSO. Ces jeunes amènent avec eux une dynamique cognitive et émotionnelle de l'adolescence et du jeune adulte, ainsi qu'une prévalence très élevée de poly-consommations.

Des patients plus âgés sont également traités dans ces programmes. Certains seniors ont vieilli pendant qu'ils suivaient le traitement par méthadone et d'autres se présentent pour la première fois à 50, 60 et 70 ans. Dans l'État de New York, 10 patients sont actuellement âgés de plus de 80 ans. Les patients âgés posent un ensemble unique de défis cliniques liés à leur mobilité réduite et aux problèmes médicaux de la vieillesse comme le diabète, l'hypertension, la ménopause.

Les patients sous méthadone ainsi que leurs prescripteurs ont beaucoup appris de leurs expériences durant ces quarante dernières années. Les patients d'aujourd'hui, en particulier les individus plus âgés qui se sont engagés dans un traitement continu ou répété sur de nombreuses années, constituent un groupe bien informé de consommateurs. À New York, ils connaissent souvent les différents modèles de traitement de l'héroïnomanie et comprennent que si un programme ne répond pas à leurs besoins, ils peuvent en essayer un autre.

Des patients sous méthadone depuis longtemps peuvent fournir aux services spécialisés des idées très utiles sur la façon de répondre à leurs besoins et sur leurs objectifs et attentes. Pour en tirer parti, **certains centres ont intégré des patients à leur comités consultatifs et ont organisés des commissions consultatives de patients** (Patients Advisory Committees ou PAC). Dans certains cas, les PAC et autres associations de patients ont aidé les équipes à répondre aux préoccupations des patients et des communautés avant qu'elles ne deviennent problématiques. **De nombreux centres recherchent une contribution de la part de leurs patients via des enquêtes de satisfaction** qui leur demandent : « Que pensez-vous du traitement que vous recevez ? Qu'est-ce qui fonctionne pour vous ? Qu'est-ce qui ne fonctionne pas ? ». New York et d'autres États ont ratifié l'autorité des patients en rendant obligatoire de telles enquêtes afin que les patients apportent leur expérience en témoignage. Des organismes tels que la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) et la Commission on Accreditation of Rehabilitation Facilities (CARF) collectent les réactions des patients, ce qui est une exigence pour obtenir leur accréditation. Les PAC sont un autre moyen de répondre à ce modèle, qui est maintenant obligatoire au niveau fédéral.

Les patients d'aujourd'hui sont des partenaires efficaces des traitements, également à travers d'autres activités qui étendent le réseau de soin. Les groupes de soutien par des pairs, comme le « Méthadone Anonymous », donnent aux patients la possibilité de rencontrer, en dehors d'un centre, d'autres personnes ayant traversé ou traversant le même processus de traitement. Un autre groupe, « The National Alliance of Methadone Advocates », a conduit le mouvement à protéger les droits des patients et à garantir que leurs points de vue soient entendus des prescripteurs et des responsables politiques.

Les patients forment également des « groupes de pairs » pour se soutenir durant les phases difficiles du processus de traitement. Par exemple, avant de pouvoir commencer un traitement par interféron/ribavirine pour l'hépatite C, le patient ou la patiente doit d'abord subir plusieurs tests dont une biopsie du foie. La biopsie peut être impressionnante, et il est utile d'avoir un patient ayant déjà subi cet examen pour accompagner le patient au centre chirurgical et lui fournir soutien et recommandations.

OBJECTIFS ET CARACTÉRISTIQUES DU TRAITEMENT

Les caractéristiques des prises en charge actuelles se distinguent de celles du passé ; la personnalisation du traitement s'est accrue en fonction des objectifs et des besoins individuels de chaque patient. Quarante ans d'expérience clinique et de recherches ont amené aux cliniciens une ouverture d'esprit et fourni des outils et des compétences pour adapter les programmes de soins en fonction des comorbidités psychiatriques, des circonstances familiales et sociales, et des attentes en matière de soin.

Objectifs du traitement

Les objectifs techniques initiaux du traitement par la méthadone sont de soulager les besoins du patient en opiacés, supprimer le syndrome de manque et bloquer les effets euphoriques

associés à l'héroïne. L'objectif général est d'améliorer la santé et la qualité de vie du patient. Les objectifs intermédiaires comprennent l'amélioration de l'accès des patients aux soins médicaux et de leur utilisation. Ceci afin de leur apprendre à réduire le risque de maladies infectieuses comme le VIH et l'hépatite et de les aider à construire des relations saines et à réintégrer la population active ou l'école.

Les expériences successives avec la méthadone ont conduit **les prescripteurs à réexaminer l'une de leurs idées de départ quant au traitement par la méthadone : tous les patients doivent se battre pour en devenir abstinents**. Au cours des dernières années, un consensus a approuvé le maintien de la méthadone comme traitement chronique, potentiellement comme traitement à vie. Ce point de vue s'accorde avec l'importance de la récente définition de la forme de l'héroïnomanie, c'est-à-dire, épisodique ou chronique.

Le public et les responsables politiques mettent plus de temps à faire cet ajustement conceptuel, ce qui peut entraîner une certaine tension au niveau des attentes. De nombreux patients, surtout dans la première partie de leur traitement, souhaitent réduire progressivement leur posologie de méthadone. En effet, durant cette période, leur « craving » s'atténue et ils se voient avancer dans d'autres domaines de leurs vies. Bien que certains patients puissent se dispenser de prendre de la méthadone et qu'ils ont toujours l'espoir de parvenir à un sevrage stable à long terme, d'une façon générale, les recherches ont montré qu'**environ 80 % des patients arrêtant la méthadone rechutent dans les 3 ans** (Ball et Ross, 1991; Joseph, Stancliff et Langrod, 2000). Dans notre programme, nous enseignons que le succès ne dépend pas du fait que vous preniez votre médicament le matin, mais du fait que vous preniez soin de vous-même et de votre famille, que vous agissiez de façon responsable et de votre réinsertion sociale. Même ceux qui peuvent se passer de méthadone ne réussiront probablement pas sans être encore dans une certaine forme de traitement.

Posologie et calendrier

Trouver la bonne posologie de méthadone est primordiale, le principe d'un traitement individualisé s'est affirmé au cours du temps. Les cliniciens d'aujourd'hui bénéficient de d'expériences qui ont beaucoup amélioré leur capacité à identifier et à prescrire à chaque patient, **la posologie adéquate**. Celle-ci **supprime complètement pour chacun le « craving » et la consommation d'héroïne tout en entraînant des effets secondaires minimes**.

Tout d'abord, nous avons appris que la posologie adéquate varie énormément. Alors que certains individus sont stabilisés avec une faible posologie de 20 mg/jour, d'autres requièrent jusqu'à 10 ou 15 fois cette dose, voire plus. Des différences dans le métabolisme, les interactions médicamenteuses entre la méthadone et d'autres médicaments expliquent l'étendue possible des posologies (cf. Alcohol and Medication Interactions with Buprenorphine and Methadone » dans Science & Practice Perspectives Vol. 2, n°2, p. 10-11). Les interactions les plus fréquemment rencontrées surviennent chez des patients recevant des médicaments pour le VIH et pour l'hépatite C, dont certains accélèrent et d'autres ralentissent le métabolisme de la méthadone. Les patients prenant de l'interféron pour l'hépatite C peuvent avoir besoin d'un ajustement à la hausse de leur posologie de méthadone. Ceci, afin de neutraliser **un effet de l'interféron qui reproduit un syndrome de sevrage d'opiacés dans certains cas**.

La réponse du patient ou de la patiente à la méthadone — persistance du craving ou de la consommation d'héroïne, ou sédation — est un indicateur essentiel de l'insuffisance ou de l'excès de la dose prescrite. Pour cela, nous parlons avec le patient afin de découvrir s'il a essayé de prendre des opiacés pendant qu'il était sous méthadone, et si c'est le cas, nous lui demandons pourquoi et quels effets opiacés il a ressentis. **Nous l'interrogeons sur le moment de la journée durant lequel s'est déroulée la prise de drogue, ce qui se produit**

fréquemment lorsque les taux sanguins de méthadone atteignent leur niveau le plus bas.

La personnalisation de la posologie de méthadone, tout comme la durée non définie du traitement, n'est pas acceptée partout. Quelques États fixent encore des plafonds pour les quantités prescrites. Une étude récente sur environ 30 structures sur une période de 10 ans a montré que les programmes où les médecins déterminaient librement la posologie de méthadone permettaient plus probablement d'administrer des posologies adéquates par rapport à des programmes où la politique publique limitait les options (D'Aunno, Folz-Murphy et Lin, 1999).

Une attention aux comorbidités

Ceux qui mettent en oeuvre les TSO aujourd'hui reconnaissent l'impact défavorable des co-dépendances et des comorbidités sur les progrès de leurs patients, mais, d'une façon générale, nous avons encore à élaborer des modèles applicables dans les grandes lignes pour y répondre. Étant donné que la prévalence de ces problèmes a tendance, sur le long terme, à être plus élevée, ceux-ci devraient donc être les principaux thèmes de recherche. Malheureusement, même dans les domaines où les recherches ont prouvé l'efficacité de l'une ou l'autre approche, les financements limités interdisent à de nombreuses structures de mettre en œuvre les meilleures pratiques.

Co-dépendances

Certains centres sollicitent la participation des patients à des groupes afin de parler honnêtement leurs co-consommations, pour éviter une interruption du traitement. D'autres ne mettent pas de limites au traitement et continuent d'essayer de motiver les patients à cesser la consommation de drogues non-opiacées. Des études ont montré que les médicaments peuvent aider les patients sous méthadone à réduire leur consommation d'alcool et de cocaïne (Amantadine, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine). Dans une étude, les chercheurs ont utilisé un éthylotest pour déterminer quels types de patients étaient les plus grands consommateurs d'alcool. Ils leur ont ensuite demandé soit de prendre de l'Antabuse®, soit de changer de clinique. Tous ont consenti à prendre de l'Antabuse® (*Ndlr : Disulfiram en France*) et, durant les 90 jours de l'étude, aucun n'a consommé d'alcool (Bickel et al., 1988).

Quelle que soit la politique du programme, les cliniciens ont besoin de prendre en considération l'ensemble du comportement de chaque patient lorsqu'ils décident comment réagir face à poly-dépendance. Un patient qui est franc sur sa consommation de drogues et qui souhaite arrêter ne devrait donc pas être considéré de la même manière qu'un autre qui refuse de participer aux réunions de groupes ou de suivre le traitement jusqu'à la fin. Le premier, lutte contre son craving, et fait un effort, le second, ne semble pas motivé à accepter un traitement.

Les comorbidités psychiatriques

Les programmes méthadone qui proposent des soins médico-psychologiques complets obtiennent significativement de meilleurs résultats pour leurs patients (National Institute on Drug Abuse, 1999).

Un modèle particulièrement couronné de succès est le « one-stop shopping » (*guichet unique*) où les patients reçoivent tous les services sur le même site (Barnett et Hui, 2000). Bien que ces principes soient bien acceptés dans le domaine, de nombreux programmes de moindre envergure manquent de ressources pour les appliquer. À la place, ces programmes adressent les patients à d'autres services en les encourageant à les suivre et, en espérant qu'ils le fassent. Le point positif dans le contexte actuel, qui sera discuté ci-dessous, est que les médecins non spécialisés ont de plus en plus le souhait de traiter les patients toxicomanes.

Les structures aujourd'hui ont commencé à faire évoluer l'ancien système d'origine de délivrance du traitement qui était rigide. En effet, il exigeait de chaque patient qu'il se présente à un centre pour recevoir sa dose quotidienne de méthadone. À New York et dans d'autres lieux, les cliniques mettent en place des systèmes progressivement flexibles et qui répondent au développement personnel des patients et aux changements de situation, tandis qu'ils progressent vers la guérison.

Un maintien médical, un nouveau contrat prometteur, permettent aux individus qui ont dépassé les phases initiales de la thérapie d'obtenir un traitement dans le cabinet d'un médecin. À l'hôpital de New York, au centre médical Cornell, par exemple, le patient voit un médecin une fois par mois, il laisse un échantillon d'urines pour vérifier sa consommation de drogues, et obtient une prescription de méthadone délivrée dans une pharmacie locale. Le patient ne choisit pas entre la réduction progressive et l'exposition démoralisante au milieu des héroïnomanes nouvellement traités. Le contrat reconnaît que ces usagers sont parvenus à une gestion significative de leur maladie, les aide à établir des relations normales de patient à médecin et leur permet également de mettre en place un traitement qui ne contrarie pas leurs obligations professionnelles ou sociales. Le traitement opiacé en cabinet libère également des places dans un centre pour de nouveaux patients requérant des services plus structurés.

Autre modèle récent, l'approche du traitement par phase, il divise le traitement en étapes très structurées (Hoffman et Moolchan, 1994). Tous les patients participent aux trois premières : stabilisation intensive, engagement et ré-insertion. Les patients choisissent ensuite entre deux voies, avec l'aide de leur médecin : maintenance ou réduction progressive. La phase finale est le renforcement. Les centres utilisant le modèle de traitement par phase proposent d'emblée leurs services aux personnes commençant le traitement, et qui ont un grand besoin de s'impliquer dans un système de soins efficace. **Les patients y reçoivent une formation sur le VIH et l'hépatite C**, les ressources extérieures fournissant des soins médicaux et des services sociaux nécessaires leur sont proposés. Le personnel travaille avec des patients pour élaborer des projets de soin qui traitent les problèmes des patients par ordre d'urgence, comme les problèmes judiciaires, psychiatriques, le logement, l'emploi et l'éducation. Lorsque la première série de problèmes a été résolue, le personnel met en place de nouveaux services pour traiter le problème suivant le plus sérieux. Ainsi, au final, les améliorations cumulées obtenues éliminent le besoin de faire appel à la plupart des services.

UN TRAITEMENT MÉDICAL UNIVERSEL

Accueillie à l'origine avec scepticisme et suspicion, la méthadone est devenue un traitement bien établi de la dépendance à l'héroïne. **Bien que les perceptions négatives et la stigmatisation persistent toujours sous une forme atténuée** — et tous attendent avec impatience le jour où les TSO donneront des résultats plus rapides et à long terme — globalement, les héroïnomanes, les communautés, les responsables politiques et les chercheurs acceptent désormais que la thérapie soit essayée, soutenue et perfectionnée du fait de son efficacité prouvée.

Dans ce nouveau climat de tolérance accrue, le traitement par la méthadone est entrée dans une phase de transition évoluant d'un courant marginal vers une reconnaissance académique.

Le recul partiel de la stigmatisation

La confirmation par la recherche que l'addiction est une maladie chronique, soutenue par des exemples de rémission, a permis de tempérer la stigmatisation des patients sous méthadone ainsi que de leur traitement. L'évolution en faveur d'un concept basé sur la santé plutôt que sur un concept moral d'addiction, bien qu'encore incomplet a progressé extrêmement vite.

En effet, surtout si nous considérons que c'est seulement en 1997 que le National Institute of Health a recommandé pour la première fois avec insistance ce point de vue au corps médical.

En dépit d'une meilleure acceptabilité des traitements de substitution aux opiacés, le détournement de la méthadone et l'errance des usagers près des cliniques engendrent une attitude très négative à l'encontre des Centres de soins. Les voisins ont plutôt tendance à remarquer ceux qui traînent, ceux qui sont arrêtés ou qui nécessitent un transport en ambulance vers les urgences. **Ils remarquent moins que la majorité de ceux qui entrent et sortent du centre améliorent leur existence.** Les contribuables répugnent à voir leur argent entretenir des individus dépendants aux opiacés qui revendent à d'autres toxicomanes. De même, bien qu'une enquête ait déterminé que le détournement des TSO n'était pas la première cause de la hausse récente du taux de décès liés à la méthadone (Center for Substance Abuse Treatment, 2004), les communautés craignent la potentielle létalité du médicament.

Renforcer la communication entre les structures de soins et la communauté s'est révélé une stratégie efficace pour apaiser ces préoccupations, légitimes mais exagérées. De nombreux acteurs assistent maintenant aux comités de projets, aux conseils de quartiers et autres réunions où ils peuvent entendre et répondre aux inquiétudes ou aux plaintes des communautés. Alors que les centres de soins se sont mieux intégrés dans leur communauté au cours des années, nous avons trouvé des alliés naturels dans les églises, les synagogues, les mosquées, et même les services de police et les organismes d'aide à l'enfance. Tous partagent le devoir d'assister ceux qui sont moins bien lotis et cherchent à renforcer des messages de bon sens et de tolérance. A présent, certaines autorités locales incitent elles-mêmes les structures de soins à prendre des mesures actives pour améliorer les perceptions du public. L'État de New York, par exemple, exige des programmes pour solliciter et aborder les préoccupations et les critiques des communautés. Le Center for Substance Abuse Treatment (CSAT) et les réglementations d'accréditation exigent des programmes permettant de mettre en œuvre des dispositions pour faire disparaître le détournement de méthadone. Les soignants doivent savoir où se rendent leurs patients après avoir quitté le centre et, également évaluer leurs patients concernant la possibilité de détournement.

L'engagement du médecin

Le niveau d'investissement du médecin dans le traitement par la méthadone est plus élevé que jamais. Dans les premiers temps, certains programmes étaient chanceux s'ils pouvaient trouver un médecin à mi-temps ou retraité pour assurer la prescription de méthadone. À présent, nous refusons des médecins hautement qualifiés.

De nombreux médecins se sont d'abord intéressés à la méthadone à la fin des années 1980, lorsque des études ont montré que les patients traités avaient des taux inférieurs d'infection par le VIH que les injecteurs actifs d'héroïne (Blix et Gronbladh, 1988; Kreek et al., 1990; Metzger et al., 1993). Au départ, ces médecins ont abordé le traitement à la méthadone principalement comme un moyen d'enrayer l'épidémie de VIH par l'évaluation, l'éducation et le service d'aide psychologique aux injecteurs de drogues.

Par la suite, de nombreux médecins se sont pleinement engagés dans les questions autour de l'addiction notamment au travers de leur implication avec les patients et dans les programmes.

Établissement de standards

Grâce à une amélioration des opinions concernant les traitements par la méthadone, ceux-ci ne sont désormais plus contraints de justifier sans cesse leur existence. **Le traitement par la méthadone a pu ainsi évoluer vers un concept médical reconnu.** Nous avons réalisé cet

objectif avec les mêmes outils que d'autres spécialités médicales avaient utilisés pour établir et maintenir la qualité de leurs services et de leur prestige : en fixant des modèles pour la qualification du personnel et l'accréditation du programme.

À présent dans l'État de New York, dans chaque centre, 25 % du personnel impliqué dans le traitement doit être validé comme ayant une compétence en alcoolisme et abus de substance. En 2001, le CSAT a introduit un système national d'accréditation où les programmes doivent démontrer à un organisme fédéral d'accréditation (par ex. CARF ou JCAHO) qu'ils répondent aux standards comme par exemple la durée du séjour, le nombre de patients consommant des opiacés ou d'autres drogues tout en étant sous traitement, le nombre de patients capables de trouver un emploi et de garder cet emploi et ainsi de suite... En sélectionnant un ensemble de mesures standardisées de performances, le système d'accréditation permet au secteur d'accomplir collectivement ce que de nombreux programmes ont toujours essayé de réaliser individuellement, c'est-à-dire, collecter et analyser les informations relatives aux résultats des patients, identifier les formes de traitements ayant le plus de succès, apprendre des erreurs, et améliorer invariablement les taux de réussite.

Tandis que le nouveau système évolue, et que les programmes cherchent à obtenir l'accréditation, il faut prendre en compte les différents défis auxquels les structures font face en travaillant dans différents environnements. Ainsi, nous ne mesurons pas le succès de la même manière pour un patient sans domicile fixe avec un passé d'incarcérations de 20 ans et un jeune en phase initiale de traitement. Nous ne pouvons attendre des programmes aidant des populations hétérogènes de patients dans des circonstances différentes qu'ils répondent aux mêmes critères pour leurs résultats.

LES AMBITIONS POUR L'AVENIR

Tandis que les structures continuent de progresser vers des modèles de traitement basés sur les résultats et l'intégration dans un concept propre à la médecine, nous pouvons anticiper un succès croissant dans l'aide apportée à nos patients pour relever les nombreux défis concernant leurs addictions et leurs vies. La poursuite de ces objectifs, associée à une acceptation publique et professionnelle encore plus importante de la méthadone, doivent être les priorités.

Au-delà de cela, je crois que les développements suivants pourraient faire avancer considérablement la cause :

- un médicament pour la dépendance à la cocaïne.
- l'amélioration des installations matérielles et des emplacements des structures. La situation actuelle de la plupart d'entre elles, dans des locaux exigus à l'intérieur de bâtiments en piteux état, au sein de quartiers marginaux peut rendre l'expérience du traitement difficile et intimidante. Dans l'idéal, les centres devraient avoir un local pour permettre au personnel soignant de donner des traitements en toute confidentialité, tout en ayant également des espaces plus vastes pour les réunions de groupe.
- Des outils d'évaluation standardisés plus efficaces pour les patients avec des comorbidités sérieuses, comme une poly-dépendance et une pathologie psychiatrique. L'indice de sévérité de l'addiction et autres outils existants sont utiles, mais il nous faut un ensemble de dispositifs standardisés qui soient spécifiques au traitement par la méthadone et utilisables par tous nos cliniciens, avec leurs formations universitaires diverses, pour piloter le processus de planification du traitement.
- Un effort conjoint pour informer le public sur les bénéfices du traitement à la méthadone. Un effort fédéral pour réduire la stigmatisation associée au traitement par la méthadone pourrait aider à communiquer sur la nature des addictions aux drogues et sur la raison pour laquelle la méthadone est si importante, non seulement pour les toxicomanes, mais également pour la société entière.

REMERCIEMENTS

L'auteur a été soutenue par le financement du New York State Office of Alcoholism and Substance Abuse et le New York State Department of Health, AIDS Institute.

RÉFÉRENCES

- Ball, J.C., and Ross, A., 1991. *The Effectiveness of Methadone Treatment*. New York: Springer Verlag.
- Barnett, P.G., and Hui, S.S., 2000. The cost-effectiveness of methadone maintenance. *Mount Sinai Journal of Medicine* 67(5-6):365-374.
- Bickel, W.K., et al., 1988. Combined behavioral and pharmacological treatment of alcoholic methadone patients. *Journal of Substance Abuse* 1(2):161-171.
- Blix, O., and Gronbladh, L., 1988. AIDS and IV Heroin Addicts: The Preventive Effect of Methadone Maintenance in Sweden. Presented at the Fourth International Conference on AIDS, June 12-16, Stockholm, Sweden.
- Center for Substance Abuse Treatment, 2004. Methadone Associated Mortality: Report of a National Assessment, May 8-9, 2003. CSAT Publication No. 28-03. Rockville, MD: Center for Substance Abuse Treatment, Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- D'Aunno, T.; Folz-Murphy, N.; and Lin, X., 1999. Changes in methadone treatment practices: Results from a panel study, 1988-1995. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 25(4):681-699.
- Hoffman, J.A., and Moolchan, E.T., 1994. The phases-of-treatment model for methadone maintenance: Implementation and evaluation. *Journal of Psychoactive Drugs*. 26(2):181-197.
- Joseph, H.; Stancliff, S.; Langrod, J., 2000. Methadone maintenance treatment (MMT): A review of historical and clinical issues. *Mount Sinai Journal of Medicine* 67(5-6) 347-364.
- Kreek, M.J., et al., 1990. Immune status of unselected methadone maintained former heroin addicts. *Progress in Clinical and Biological Research* 328:445-448.
- Metzger, D.S., et al., 1993. Human immunodeficiency virus seroconversion among intravenous drug users in and out of treatment: An 18 month prospective follow-up. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 6(9):1049-1056.
- National Institute on Drug Abuse, 1999. *Principles of Drug Abuse Treatment: A Research-Based Guide*. NIH Publication No. 99-4180.
- National Institutes of Health, 1997. *Effective Medical Treatment of Opiate Addiction*. NIH Consensus Statement 15(6):1-38.
- New York State Office of Alcoholism and Substance Abuse Services, 2005. Methadone Treatment System in New York State: An Overview. Presented at the New York State Association of Drug Court Professionals Conference, March 1-5, Rochester, NY.

Cet article a fait l'objet d'une publication originale dans « NIDA's Science and Practice Perspectives, Volume 3, Number 1, December 2005 » sous le titre « Methadone as Forty ». Le Dr Marion de New-York ainsi que David Anderson, l'éditeur de cette revue, ont autorisé et encouragé la publication en français dans le Flyer.

Ndlr : Cet article décrit le point de vue d'un médecin new-yorkais travaillant au Collège de Médecine Albert Einstein situé dans le Bronx et précurseur des traitements de substitution opiacée. Son expérience et la description qu'elle en fait n'est pas le reflet de ce qui se passe aux Etats-Unis en général. Dans beaucoup d'états, les traitements par la méthadone font l'objet de réglementations très contraignantes (voire sont prohibés), parfois prescrits pour des durées limitées, souvent mal pris en charge par le système d'assurance, et quelques fois à des posologies limitées et inefficaces (40 mg/jour maxi). Ils ne sont pas aussi accessibles qu'ils le sont à New York.

Analyse bibliographique :

Qualité de vie chez les usagers d'héroïne en traitement de maintenance à la buprénorphine versus méthadone

Alexander M. Ponizovsky, M.D., Ph.D. (Mental Health Services, Ministry of Health, Jerusalem, Israel) ; Alexander Grinshpoon M.D., Ph.D.(Tirat Carmel Mental Health Center, Ministry of Health, Tirat Carmel, Israel)

The American Journal of Drug and Alcohol Abuse, Volume 33, 5 September 2007, pages 631-642

En préambule de ce travail, les auteurs rappellent que si l'addiction à l'héroïne est une maladie aux rechutes chroniques qui est difficile à soigner, la stabilisation et la réduction des risques permet d'accroître significativement l'espérance de vie et la qualité de vie des patients (Verrando et al., 2005). Qu'il s'agisse de méthadone (White, Lopatko, 2007) ou de buprénorphine (Lintzeris et al., 2004 ; Barnett, Rodgers, Bloch, 2001), les traitements de substitution opiacée permettent, en effet, de réduire efficacement, voire d'éliminer, le recours à l'injection d'héroïne, et d'offrir également aux patients une vie sociale plus stable (Gonzalez et al., 2004 ; Schottenfeld et al., 1998).

Selon différentes études (Schottenfeld et al., 1998 ; Wlsh et al., 1995 ; Mattick et al., 2004), la buprénorphine présenterait plusieurs avantages par rapport à la méthadone : une dépendance moins importante, une moindre tolérance, des symptômes de manque moins sévères, des risques moins importants d'overdose fatale, et enfin une plus longue durée d'action.

La dépendance aux opiacés influence la qualité et l'espérance de vie des usagers de drogue, et leurs améliorations peuvent être corrélées avec l'efficacité du traitement. Ainsi, bien que la qualité de vie soit gravement détériorée par la dépendance aux opiacés, peu d'études ont été conduites pour comparer les bénéfices des différents traitements, dans ce domaine (*Scientific World Journal*, 2005; Amato et al., 2005 ; Giacomuzzi et al., 2006). Comparant les effets d'un traitement de maintenance à la méthadone à ceux d'un traitement à la buprénorphine sublinguale chez 53 patients, dont 25 étaient revus 3 ans plus tard, l'étude de Giacomuzzi et al. (*Scientific World Journal*, 2005) a montré une amélioration de la qualité de vie, quel que soit le médicament, et conclu ainsi à une efficacité similaire. Mais aucune étude ne s'est précédemment intéressée aux bénéfices sur la qualité de vie de ces deux molécules (méthadone et buprénorphine) dès le début des traitements.

Objectif

L'objectif des auteurs de cette étude était donc de comparer la qualité de vie des usagers d'héroïne en traitement de maintenance à la méthadone orale ou à la buprénorphine sublinguale pendant 4 et 8 mois. Cette étude fait partie d'un projet plus important destiné à évaluer, les résultats (à court et à long terme) de programmes de maintenance ambulatoire et d'un sevrage à la buprénorphine, chez des patients dépendants à l'héroïne en Israël.

Après avoir passé en revue différentes études, elle était basée sur 2 hypothèses :

- 1) Les 2 traitements présentent les mêmes bénéfices en termes de qualité de vie ;
- 2) Ces bénéfices se manifestent plus rapidement chez les patients sous méthadone que chez ceux prenant de la buprénorphine.

Recrutement et méthodes

Recrutés dans les centres ambulatoires de traitement des addictions, les patients devaient, pour être acceptés dans l'étude, être âgés de plus de 18 ans, être dépendants aux opiacés, être adressés au centre après une prise en charge psychosociale ayant montré une légère amélioration, et être déterminés à traiter leur dépendance.

Les critères d'exclusion étaient les comorbidités VIH, VHC et les cirrhoses du foie ; les psychoses avérées, les dépressions sévères, un fort risque de suicide, les syndromes cérébraux organiques ; la grossesse et l'allaitement ; ou enfin l'usage concomitant d'autres drogues psychotropes.

Le traitement de maintenance de 8 mois était proposé en ambulatoire à 15 centres spécialisés dans le traitement des addictions. En plus du sevrage médical et de la thérapie de maintenance, des interventions psychosociales (incluant thérapies cognitives et comportementales, thérapies de groupe et familiale) étaient proposées si nécessaires.

Le traitement sous buprénorphine commençait à la posologie de 4 mg/jour, et était, par la suite, adapté pour atteindre une posologie moyenne de maintenance de 8 mg/jour (de 2 à 16 mg, la plupart entre 6 et 12 mg/jour). La délivrance était quotidienne au centre, à l'exception des week-ends où la buprénorphine était donnée pour 2 jours aux patients. Le traitement méthadone sous forme sirop, commençait, entre 10 et 40 mg/jour puis augmentait de 10 mg par jour jusqu'à la posologie de maintenance, située entre 60 et 120 mg/jour.

Caractéristiques de suivi

Les données collectées entre septembre 2002 et décembre 2004 concernaient 304 héroïnomanes recevant un traitement soit par buprénorphine (259) soit par méthadone (45). L'échantillon était représentatif par 89% d'hommes et 57,6% d'Arabes israéliens, âgés en moyenne de 39,3 ans (\pm 8,3). 63% étaient mariés et 13,5% avaient un emploi, avec une durée moyenne de scolarité de 9,4 ans (\pm 2,8).

La plupart des patients avaient commencé à consommer de l'héroïne vers 25 ans, et étaient dépendants depuis 10,2 ans (\pm 5,6). Près de 40% avaient, par ailleurs, multiplié les activités criminelles et les passages en prison avant de débiter le traitement.

Les patients sous buprénorphine étaient plus jeunes et plus souvent Arabes israéliens que ceux sous méthadone.

Qualité de vie

L'entretien médical était mené à l'inclusion, puis à 1, 4 et 8 mois de suivi. Tous les patients devaient remplir à cette occasion un autoquestionnaire évaluant la santé physique, les sensations subjectives, les loisirs, les relations sociales et les activités en général : le « Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire » (Endicott et al., 1993), Les réponses étaient échelonnées de 1 à 5 (de « pas du tout ou jamais » à « souvent ou tout le temps »), les scores les plus hauts correspondant aux meilleurs indices de satisfaction en matière de qualité de vie.

Résultats

Les résultats ci-dessous concernent **304 héroïnomanes commençant un traitement soit par buprénorphine (n=259) soit par méthadone (n=45)**.

Les données disponibles (échelles de qualité de vie) concernent 180 d'entre eux qui ont poursuivi leur traitement pendant 4 mois (cohorte 1) et 129 pendant 8 mois (cohorte 2)

Les données relatives à la qualité de vie étaient disponibles à 1, 4 et 8 mois de suivi, sans différence significative entre ceux qui avaient abandonné ou poursuivi le traitement. Les premiers étaient cependant plus souvent des femmes, plus jeunes, et Juifs israéliens.

Des améliorations statistiquement significatives en matière de qualité de vie comme dans tous domaines spécifiques de la vie ont été enregistrées chez les participants ayant poursuivi un traitement, mais cette amélioration était ressentie dès le premier mois de suivi chez les patients sous méthadone.

À 4 mois (cohorte 1)

Un mois après l'inclusion dans l'étude, la qualité de vie ne s'était, dans l'ensemble, pas améliorée chez les patients sous buprénorphine. **Après un mois de traitement, ces derniers n'étaient, en effet, satisfaits que dans un seul domaine – les sensations subjectives –, alors que leurs indices de satisfaction concernant les loisirs et les activités générales avaient, eux, significativement diminués.** A 4 mois, les indices de qualité de vie étaient cependant tous améliorés.

A contrario, dès le premier mois, **la qualité de vie des patients sous méthadone était significativement améliorée dans pratiquement tous les domaines de la vie.** Des scores de satisfaction qui restaient inchangés à 4 mois de suivi, à l'exception des activités générales qui s'étaient encore légèrement améliorées.

À 8 mois (cohorte 2)

Des évolutions similaires ont été constatées chez les patients ayant poursuivi un traitement de maintenance à la méthadone ou à la buprénorphine pendant 8 mois. Comme dans la cohorte 1 (à 4 mois), la seule amélioration enregistrée au bout d'un mois chez les patients sous buprénorphine concernait les sensations subjectives, alors que tous les scores s'étaient déjà améliorés chez les patients sous méthadone. Des scores qui restaient, après 8 mois de suivi, aussi élevés.

Discussion

Conformément à la première hypothèse des auteurs, les 2 médicaments présentent donc des effets bénéfiques comparables en termes de qualité de vie. Cependant, chez les patients sous méthadone, cette amélioration s'est fait sentir dès le premier mois de traitement pour rester stable par la suite, alors que chez les patients sous buprénorphine, elle est intervenue moins rapidement (pour finalement atteindre le même niveau en fin du traitement). Ceci confirme la seconde hypothèse.

Selon les auteurs, plusieurs facteurs peuvent expliquer cette différence en terme de délai d'action tels que des profils pharmacologiques distincts, dans l'efficacité clinique des 2 traitements, ou dans les caractéristiques des sujets. Des effets euphoriques et sédatifs plus importants pourraient notamment expliquer les bénéfices plus rapides de la méthadone.

Entraînant une sensation générale d'euphorie et de bien-être, et évacuant tout sentiment de douleur et d'anxiété physique ou émotionnelle (Bruera, Sweeney, 2002), la méthadone agit, en effet, assez rapidement (1 à 2 heures). Des effets qualifiés d'« euphorie subliminale », qui constituent une sorte de protection pharmacologique contre les inévitables désagréments du retour à la réalité (Ausubel, 1983).

Alors que la méthadone entraîne la même euphorie que les opiacés (Jasinski, Preston, 1986), la buprénorphine ne semble, quant à elle, pas assez puissante pour induire la même euphorie et sédation que l'héroïne et les autres opiacés (Lintzeris et al., 2004 ; Gonzalez et al., 2004). Le stress est l'un des principaux facteurs psychologiques affectant la qualité de vie et le bien-être mental ; composante essentielle de cette même qualité de vie (Ritsner et al., 2000 ; Zissi et al., 1998). **La rapide diminution du stress et l'amélioration du bien-être provoquées par la méthadone pourraient ainsi expliquer son impact à court terme sur la qualité de vie.**

Conclusion

Selon les auteurs, ces résultats confirment les conclusions de Giacomuzzi et al. (*Scientific World Journal*, 2005) sur l'efficacité similaire de la méthadone et de la buprénorphine en termes de qualité de vie. Une égalité d'action qui amène les auteurs à rejoindre les recommandations du « National Institute for Health and Clinical Excellence's Appraisal Consultation Document » (consultable sur [http:// www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)), qui estime que « *ces deux options de traitement doivent être disponibles dans la pratique clinique afin que des décisions appropriées puissent être normalement prises au cas par cas* ».

Toujours selon les auteurs, et dans le contexte israélien, il y a une autre implication essentielle de cette étude, en particulier pour les décideurs politiques : **la méthadone étant moins chère, elle devrait être prescrite comme traitement de premier choix.**

Si l'impossibilité de déceler des biais de sélection en fonction des traitements constitue la principale limite de l'enquête, l'impact des cliniciens sur les réponses aux auto-questionnaires semble, en revanche, pratiquement exclu. Quant à celui des interventions psychosociales, il apparaît négligeable car identique dans les 2 groupes.

Les auteurs concluent que la méthadone comme la buprénorphine ont des effets bénéfiques sur la qualité de vie et dans tous les domaines spécifiques de la vie des patients héroïno-dépendants. La seule différence importante étant que la première agit plus rapidement. D'autres études sont désormais nécessaires pour identifier les facteurs liés à ces bénéfices et à leur apparition dans le temps.

Isabelle CELERIER pour la rédaction du Flyer

Méthadone, au-delà de l'effet agoniste opiacé : Bénéfice sur les troubles de l'humeur

Dr Peter L. TENORE, New York, États-Unis

Un article récent de la revue AT Forum de printemps 2007, cite quelques extraits d'un article à paraître prochainement, écrit par le Dr Peter L. Tenore, un médecin exerçant au Albert Einstein College of Medicine, Division of Substance Abuse, Department of Psychiatry, dans le quartier du Bronx à New York. Le Comité de Rédaction analyse ici le contenu de cet article.

L'éditeur de cette revue, le Dr LEAVITT rappelle au préalable quelques données épidémiologiques concernant la fréquence de comorbidités psychiatriques ; **globalement, 3 sur 4 des patients traités par la méthadone ont une pathologie psychiatrique au cours de leur vie, dont plus de la moitié sont des troubles de l'humeur, comme la dépression ou l'anxiété au moment où ils accèdent au traitement par la méthadone.**

Cette même revue avait déjà publié un article en 2004, montrant l'impact d'une posologie adaptée de méthadone sur les troubles de l'humeur. **Par ailleurs, les propriétés pharmacologiques de la méthadone, comme antidépresseur et anxiolytique ont été mises en évidence, ainsi que l'intérêt que cela représente pour beaucoup de patients.** Le Dr Tenore a donc fait une recherche de toutes les études disponibles qui démontrent l'intérêt de la méthadone, dans sa capacité à diminuer les troubles de l'humeur. Il publiera un article dans une revue de qualité en addictologie, dont le titre est « Psychotherapeutic Benefits of Opioid Agonist Therapy ». Des extraits de cet article sont en exclusivité commentés sur AT Forum.

Traitement supplétif en endorphine !

Tenore a constaté que les opiacés ont été largement utilisés pour différentes pathologies depuis 3400 ans avant J.C. En plus de leurs propriétés antalgiques, les mixtures à base d'opiacés ont été aussi utilisées pour traiter plusieurs pathologies psychiatriques. Cependant, avec le développement de nouveaux médicaments anti-dépresseurs et anxiolytiques, au début des années 50, les traitements opiacés ont été abandonnés dans ce domaine. Malgré tout, la recherche sur les propriétés anxiolytiques et antidépresseurs des opiacés a continué. L'histoire commence avec les endorphines, ligands naturels qui se fixent sur les récepteurs aux opioïdes et qui ont été décrits comme notre morphine endogène. Dans un cerveau déprimé, une relative déficience d'endorphines influence indirectement la baisse d'un autre ligand, la dopamine.

La dopamine est un neuro-transmetteur impliqué dans le circuit de la récompense. Parmi d'autres conséquences, la baisse de la dopamine a pour conséquence une perte de la sensation de plaisir, de joie de vivre, autrement dit une anhédonie, qui est une des caractéristiques de la dépression.

Dans ce qui était le classique traitement opiacé de la dépression, un apport en opiacé comblait le déficit en endorphine, avec comme conséquence une libération de dopamine, une restauration de l'équilibre neurochimique et une amélioration de la dépression. Tenore a retrouvé des preuves cliniques de cet effet bénéfique des opiacés. De façon surprenante, avec des symptômes de dépression plus vite améliorés qu'avec des molécules antidépresseurs comme la fluoxétine ou l'amitriptyline.

Plusieurs études cliniques étudiant la buprénorphine chez des patients dépressifs qui étaient ou non dépendants ont mis en avant un puissant effet sur la dépression. Et un effet équivalent, voire plus important, a été trouvé pour la méthadone.

La méthadone a un effet antidépresseur qui lui est propre, et de façon significative, les effets sur l'humeur étaient sans lien avec la baisse des consommations illicites au cours de traitements de substitution.

Enfin, des recherches passées ont montré que **des faibles doses de méthadone pourraient entraîner la baisse d'un taux trop élevé de cortisol, et par conséquent améliorer les symptômes d'anxiété et de dépression.** La méthadone jouerait ici un rôle de substitut aux endorphines naturelles qui régulent la réponse au stress, en limitant la libération de cortisol. En tenant compte de ce qu'il a trouvé dans ces recherches, Tenore conclut que dans le traitement de l'anxiété et de la dépression, la méthadone, la buprénorphine, et les autres opiacés pourraient être vus au final comme des traitements supplétifs en endorphine.

La méthadone stimule la sérotonine, stabilisatrice de l'humeur

Au delà de cette supplémentation endorphinique, d'autres travaux ont démontré que les médicaments opiacés interagissaient avec d'autres systèmes impliqués dans le contrôle de l'humeur. Parmi eux, les systèmes sérotoninergiques, catécholaminergiques (épinéphrine/norépinéphrine), et le système NMDA, tous impliqués dans les troubles de l'humeur et cibles de médicament psychotropes divers.

Par exemple, les antidépresseurs tricycliques (ex : amitriptyline ou imiprimanine) soignent la dépression (et l'anxiété) en augmentant le taux intra-cérébral de catécholamines, de dopamine et de sérotonine. De la même façon, il a été montré également que la méthadone activait les mêmes sites d'actions des tricycliques et augmentait les taux de catécholamines si l'on en croit la revue de la littérature de Tenore.

Il a également été démontré qu'elle avait des propriétés comparables aux IRS (Inhibiteur de la Recapture de Sérotonine), avec une augmentation des taux de sérotonine. La sérotonine est essentielle pour la régulation de l'humeur, de la colère, de l'agressivité, du sommeil et de l'appétit.

Tenore note que la méthadone est parfois associée avec certains IRS comme la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline. Il y a une interaction pharmacocinétique dont la conséquence est l'augmentation (jusqu'à 26%) des taux sanguins de méthadone. Cela pourrait être utile pour améliorer la bio-disponibilité de la méthadone, tout en augmentant son effet psychotrope sérotoninergique. Cependant si la méthadone est co-administrée avec des médicaments qui par ailleurs ont un fort potentiel sérotoninergique (ex : IMAO), un taux trop élevé et toxique de sérotonine pourrait en résulter. L'association doit donc être évitée.

Limitation du volume neuro-excitatoire

De très nombreuses recherches ont démontré que la méthadone, comme la buprénorphine, s'opposent aux effets du système glutaminergique (récepteurs NMDA) qui entraîne une baisse des effets de la sérotonine. Les récepteurs NMDA (N-Methyl d-Aspartate) situés dans le cerveau aident à réguler la perception de la douleur et de l'humeur, parmi d'autres fonctions.

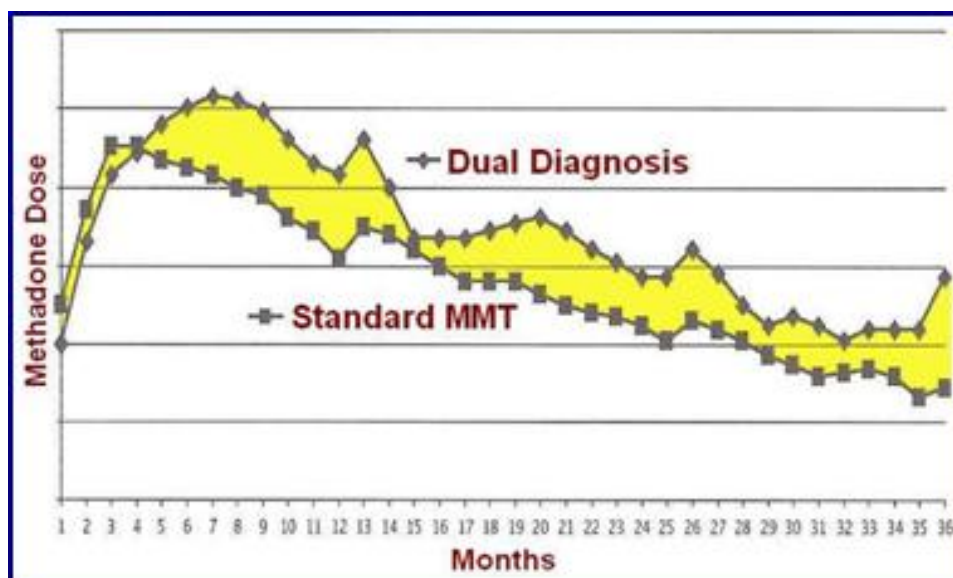
Quand les récepteurs NMDA sont activés par le glutamate, la production de sérotonine est ralentie et la sérotonine présente éliminée plus rapidement. Comme indiqué précédemment, la baisse anormale des taux de sérotonine influence fortement l'expression des symptômes de dépression et d'anxiété. Par ailleurs, une sur-excitation glutaminergique augmente le stress neuronal. Cette action dangereuse contribue à l'anxiété, aux crises, et aux troubles compulsifs et obsessionnels.

Beaucoup d'opiacés réduisent à la fois les effets du glutamate et également agissent comme des antagonistes des récepteurs NMDA, comme les recherches le montrent. A cet égard, **la méthadone se montre jusqu'à 16 fois plus efficace que la morphine dans le blocage des récepteurs NMDA, exerçant alors un effet antidépresseur et anxiolytique significatif.** La buprénorphine dans ce blocage, est équivalente à la morphine.

Une posologie de stabilisation plus élevée est nécessaire

En examinant la littérature sur les DDs (Doubles Diagnostics), Tenore a fait le constat que le mythe habituel du patient, avec une comorbidité psychiatrique, résistant au traitement, n'était pas fondé. En réalité, les patients en TSO avec une pathologie psychiatrique répondent bien au traitement comme le montrent les études, avec des traitements plus longs et une diminution des consommations excessives de drogues.

Cependant Tenore met en évidence que dans ces cas de Doubles Diagnostics, dans de nombreuses études, les patients requièrent une posologie de stabilisation plus élevée. Par exemple, sur une durée de 3 ans, Maremmani et ses collègues ont comparé les posologies de patients avec et sans Doubles Diagnostics (voir schéma ci-dessous).



Après la période d'induction, **les patients avec un DD nécessitent une posologie 40 % supérieure**, une différence significative qui perdure sur les 3 années de traitement, même s'il est possible de baisser progressivement la posologie sur cette durée. De surcroît, il faut 4 mois de plus pour atteindre la posologie optimale de stabilisation (7 vs 3), avant de pouvoir envisager une baisse de la posologie.

Cette posologie plus élevée pour des patients avec un DD et qui est bien documentée, reflète probablement la nécessité d'un besoin plus grand en méthadone, pour agir efficacement sur plusieurs systèmes neuro-biologiques.

Les patients avec un DD et recevant une posologie appropriée de méthadone réduisent leurs scores de symptômes psychiatriques au niveau de patients uniquement dépendants aux opiacés. Il en est de même pour les résultats en terme de score sur les comportements addictifs et les durées de rétention en traitement.

Les différentes propriétés de la méthadone expliquent pourquoi beaucoup de patients préfèrent ne pas complètement arrêter le traitement. Tenore décrit le cas d'un patient stabilisé à 60 mg/jour sans troubles anxieux qui a baissé progressivement sa posologie jusqu'à 12,5 mg/jour. A ce niveau, un trouble anxieux sévère a émergé. Quand la posologie est revenue à 25 mg/jour, la symptomatologie anxieuse a disparue dans les 2 jours. La méthadone a des effets bénéfiques même aux plus faibles posologies. Les patients avec une pathologie psychiatrique sous-jacente pourraient difficilement arrêter la méthadone (ou la buprénorphine) sauf à envisager des traitements psychotropes en relais ou un suivi psychosocial intense.

Diminuer la souffrance des individus

En résumé pour AT Forum, Tenore observe : « Les nombreux travaux que j'ai examinés démontrent que **les patients recevant un traitement par la méthadone bénéficient en fait de l'effet de plusieurs médicaments psychotropes avec une seule molécule** – la méthadone, **à condition qu'elle soit prescrite à un dosage adéquat**. Dans les faits et dans notre expérience, certains patients qui demandent de façon répétée une posologie plus élevée pourraient être porteur d'une comorbidité psychiatrique non détectée par le staff médical ».

« Il est clair que la méthadone, comme la buprénorphine et d'autres opiacés, agissent sur les troubles anxieux et dépressifs, par la régulation de la sérotonine, la dopamine et les catécholamines », continue-t-il. « En même temps, ces opiacés aident au contrôle de la réponse au stress, et bloque les effets négatifs sur l'humeur induits par le glutamate sur les récepteurs et le cortisol ».

Il conclut de la sorte : « **Les patients avec un Double Diagnostic devrait être exposés aux différents effets bénéfiques de la méthadone, et ne devraient pas être effrayés par des augmentations de la posologie ou des durées de traitement prolongées**. L'adaptation de la posologie à la hausse pour ces mêmes patients devrait être 'agressive' sans être imprudente, de manière à **éviter des sorties de traitement précoces, de soulager les symptômes psychiatriques, de faire baisser les consommations illicites et de limiter la souffrance des individus** ».

Le texte original en anglais, dont est inspiré cet article est disponible sur le site AT Forum à l'adresse suivant : <http://www.atforum.com/newsletters/2007spring.php>

Il a précédé l'article de Tenore paru récemment sous le titre :

**“Psychotherapeutic Benefits of Opioid Agonist Therapy”
dans J. Addict. Dis. 2008 ;27(3):49-65**

L'article publié intègre les éléments bibliographiques soutenant les propos du Dr Tenore

Protocole en cas d'overdose à la méthadone

La rédaction du Flyer

Le chlorhydrate de méthadone est un agoniste de synthèse des récepteurs opiacés μ ; il est d'action durable. La méthadone disponible en France est destinée à être administrée par voie orale, sous forme de sirop, et plus récemment sous forme de gélule pour des patients stabilisés et traités depuis au moins un an par le sirop de méthadone.

Le taux plasmatique de méthadone est maximal entre 2 et 6 heures après l'ingestion. Du fait de son taux de liaison significatif (90%) avec les protéines, le niveau de méthadone dans le sang reste constant pendant plus de 24 heures.

Chez les individus non-tolérants à la méthadone, on observe une diminution bi-exponentielle de la concentration plasmatique avec une demi-vie primaire de 14 heures et une demi-vie secondaire de 55 heures.

Chez les individus tolérants, sa demi-vie plasmatique est de 13 à 47 heures (avec une moyenne de 25 heures). La toxicité de la méthadone dépend de la quantité absorbée et de la tolérance individuelle.

Chez les individus peu ou non pharmaco-dépendants aux opiacés, la dose létale est de **1 mg/kg pour une prise**.

Au niveau clinique, l'overdose par méthadone **début progressivement et se maintient de façon prolongée**. On observe une triade de symptômes : dépression respiratoire, dépression du système nerveux central et myosis. Afin de sauver des vies, **la plus grande vigilance s'impose**.

Il est préférable de ne pas se baser sur les analyses toxicologiques urinaires pour le traitement d'une overdose, sauf à obtenir une analyse des taux d'EDDP (le métabolite de la méthadone).

Tout patient présentant des signes significatifs d'une overdose à la méthadone doit être hospitalisé pendant au moins 24 heures. On surveillera l'éventuelle apparition d'une dépression respiratoire ou du système nerveux central, ou encore d'un œdème pulmonaire d'origine extra-cardiaque. Si cela se produit, l'intubation sera nécessairement suivie par une perfusion de **naloxone** (une admission en unité de soins intensifs est nécessaire).

Chez le patient comateux avec dépression respiratoire

- Nourrisson et enfant de moins de 5 ans ou de moins de 20 kg : la posologie initiale recommandée de naloxone est de 0,01 mg/kg, puis de 0,1 mg/kg sans réponse dans les deux minutes.
- Adulte et enfant au-delà de 5 ans ou de 20 kg : la posologie initiale devrait être de 2 mg en IV. Sans réponse, 2 à 4 mg supplémentaires de naloxone devraient être administrés toutes les 2 à 3 minutes, sans dépasser un total de 10 à 20 mg. En l'absence de réaction, envisager d'autres causes de coma.

Pour d'autres protocoles et autres informations, il est possible de consulter le RCP de Naloxone Aguetant 0,4 mg/ml sur le site de l'Afssaps.

Chez le patient comateux sans dépression respiratoire

- Nourrisson et enfant de moins de 5 ans ou de moins de 20 kg : la posologie initiale sera plus faible - 0,1 à 0,8 mg en IV pour diagnostiquer l'overdose aux opiacés. Ensuite, la dose pourra être augmentée comme indiqué ci-dessus s'il n'y a pas de réaction.
- Il faudra veiller à ne pas provoquer un sevrage brutal chez les patients dépendants aux opiacés.
- Si la voie veineuse n'est pas accessible, on utilisera la voie intra-linguale, endotrachéale, intra-musculaire, sous-cutanée ou intra-nasale.
- L'absorption du produit injecté par voie intramusculaire ou sous-cutanée peut être hasardeuse.

Posologie de la perfusion

- Elle doit être adaptée pour contrer les effets des opiacés.
- Une perfusion des 2/3 de la dose par heure gardera le patient alerte.
- De plus, la moitié de la dose sera administrée en intraveineuse 15 à 20 minutes après le début de la perfusion afin d'éviter une chute du niveau de Naloxone.

Concentration de la perfusion

Elle est de 4 mg (soit le contenu d'un flacon-dose de 10 ml de solution titrée à 0,4 mg/ml) dilués dans 250 ml de D5W ou de sérum physiologique pour limiter la surcharge liquidienne.

Rythme de la perfusion

25 à 50 ml par heure, soit 0,4 à 0,8 mg par heure.
Toute solution non utilisée dans les 24 heures devra être jetée.

Du dosage de la perfusion à la réaction du patient

- Arrêt de la perfusion :
 - respiration autonome satisfaisante
 - patient conscient et alerte
 - pupilles dilatées
 - oxygénation satisfaisante
- Si le patient est alerte, respire normalement et se déplace sans oxygène, il est peu probable qu'il existe une hypercapnie significative.

Instructions lors de la sortie du patient

- Il existe un risque de récurrence, même sans prise de drogue supplémentaire
- Il est recommandé au patient de s'abstenir de consommer de l'alcool ou d'autres drogues
- Il se pourrait que ce patient soit particulièrement sensible aux opiacés et fasse une autre overdose en cas de prise de sa dose habituelle
- Le patient devra être orienté vers une prise en charge adaptée en cas d'addiction sous-jacente.
- Si le patient est en cours de traitement par la méthadone, son médecin traitant doit être informé de l'overdose.

Ce protocole est un des nombreux protocoles existants (il est celui préconisé entre autres par les Centres de Traitement des Addictions de l'Ontario - www.oatc.ca/overdose.asp).

Dernière minute :

A propos de la pharmacocinétique de la méthadone, des conditions du passage du sirop de méthadone aux gélules, et de l'étude de bio-équivalence...

Entretien avec le Dr Xavier LAQUEILLE, Hôpital Sainte-Anne, Paris

Le Flyer : Dr Xavier LAQUEILLE, vous étiez le coordinateur scientifique de l'étude de bio-équivalence qui a précédé la demande d'AMM de la méthadone sous forme gélule. Que pouvez-vous nous dire sur cette étude ?

Dr Xavier LAQUEILLE : Cette étude de bio-équivalence a comparé dans le cadre d'un passage de méthadone sous forme de sirop à la forme gélule les taux sanguins de méthadone sur 24 heures. Les données pharmacocinétiques font apparaître sur l'ensemble des sujets **une bio-équivalence à 99,6 %**, avec un intervalle de confiance de 90 %. **On peut parler de bio-équivalence stricte.** Quelques patients ont ressenti des symptômes de manque, mais sans corrélation avec des méthadonémies résiduelles basses.

Le Flyer : Si les gélules de méthadone sont bio-équivalentes au sirop de méthadone, à quoi peuvent être liés ces quelques signes de manque ?

Dr Xavier LAQUEILLE : Selon moi, ces symptômes pourraient être liés aux conditions mêmes de l'étude : 24 heures d'observation et de prélèvements sanguins dans un centre d'investigation clinique de surcroît non-fumeur, apparition des symptômes lorsque les patients se retrouvent seuls à leurs domiciles, et à **l'aspect 'nouvelle forme' pouvant entraîner une anxiété avec peur du manque, classique chez ces patients.** C'est l'analyse que j'ai eu l'occasion de formuler en réponse aux questions de la Commission d'AMM en mai 2006.

Par ailleurs, la pharmacocinétique de la méthadone montre, pour les patients traités par une prise quotidienne, une demi-vie d'environ 24 heures et **des concentrations plasmatiques stabilisées ("steady-state") en plusieurs jours, habituellement 5 demi-vies.** Ainsi, lors des changements de posologie, si la bio-disponibilité des gélules de méthadone était de 90 % par rapport au sirop (*ce qui est déjà peu probable au regard de l'étude menée*), il faudrait **plusieurs jours** pour voir apparaître des symptômes de sevrage. Les rares observations faites à ce jour montrent plutôt des sensations de manque ou de surdosage survenant dès les premières heures, voire dès la prise et qui se résolvent presque toujours spontanément dès le lendemain. Pour les cas dont nous avons été informés de l'évolution, il n'y a pas eu d'adaptation des posologies. De ce fait, il est difficile de mettre ces manifestations en relation avec des modifications de la cinétique de la méthadone.

Le Flyer : comment appréhender, d'un point de vue clinique, ces changements de forme ?

Dr Xavier LAQUEILLE : **Le changement de forme, notamment quand il s'agit de psychotropes, peuvent entraîner des effets nocebo.** Cela arrive particulièrement dans le cas de changement de forme (sirop - gélule, comprimé - forme lyophilisée, comprimé - forme oro-dispersible...), mais aussi lors de changement de princeps à générique, voire entre génériques (par exemple les génériques de BHD entre eux, alors que dans ce cas, ils sortent de la même usine !). Chez les usagers de drogues, ces manifestations prennent préférentiellement l'allure de symptômes de manque ou de surdosage : "celui-ci monte plus vite", "j'ai l'impression d'être en manque", " je sens moins le produit", "il me fait plus d'effet". Ces manifestations subjectives, sont à distinguer de ce qui relèverait d'une meilleure ou d'une moins bonne bio-disponibilité (nécessité d'adapter la posologie, chronologie).

En ce qui nous concerne, nous avons mis, depuis le mois de mai 2008, 25 patients sous gélule de méthadone. Ils bénéficiaient précédemment d'un traitement par sirop. Deux se sont plaints de moins ressentir cette nouvelle forme dans un contexte plus global de revendication, en particulier de posologie élevée de méthadone. De fait, aucun d'entre eux n'a manifesté de signes pouvant nous faire penser objectivement à un défaut de bio-équivalence avec nécessité d'adaptation de la posologie quotidienne. Pour autant, tous les cas méritent d'être notifiés et d'être analysés à l'aune de ces considérations cliniques et pharmaco-cliniques.

High Prevalence of Hepatitis C Virus Infection Among Noninjecting Drug Users: Association With Sharing the Inhalation Implements of Crack
Juan Macías et al., *Liver Int.* 2008;28(6):781-786.

L'usage de drogue par voie intraveineuse représente le principal mode de contamination pour le virus de l'hépatite C (VHC). Cependant, pour une proportion non négligeable de patients, en particulier des usagers de drogues non injecteurs, aucun mode d'exposition au VHC n'est identifié. Une recherche insuffisamment précise d'une exposition parentérale passée ou un mode de contamination non identifié sont alors souvent évoqués. L'objectif de cette étude est d'évaluer la prévalence et les facteurs associés à l'infection par le VHC parmi les UD non injecteurs. **Méthodes** : 182 usagers de drogues non-injecteurs, présents de 2003 à 2004 dans un service de soins pour toxicomanes, ont été inclus dans l'étude. **Résultats** : Une sérologie positive pour le VHC a été détectée chez 23 participants non-injecteurs (12,6%). Le partage du matériel d'inhalation pour le crack [odd ratio ajusté (AOR) 3,6 ; intervalle de confiance de 95% (CI) 1,3-9,8, p=0,01], la présence de tatouages (AOR 3,5 ; 95% CI 1,3-9,1, p=0,02) et l'âge ≥ 34 ans (AOR 3,9, 95% CI 1,3-11,6, p=0,01) sont indépendamment associés à une contamination par le VHC. **Conclusion** : La prévalence de l'infection par le VHC est plus importante chez les usagers de drogues non-injecteurs que dans la population générale. **Les facteurs associés au VHC chez les usagers de drogues non-injecteurs sont : l'âge, être tatoué et le partage chez les utilisateurs de crack de leur matériel d'inhalation (pipe à crack...).**

Commentaire de la rédaction :

Cette étude apporte un éclairage intéressant sur les modes de contamination probables du virus de l'hépatite C. Si la contamination par partage du matériel d'inhalation intra-nasale de cocaïne a fait l'objet d'études aux résultats controversés, peu d'études ont exploré une possible contamination par inhalation orale. **Ici, le partage du matériel de sniff de cocaïne et le partage du matériel d'inhalation d'héroïne (héroïne fumée) ne sont pas associés à un risque significatif d'hépatite C.** Il en est de même pour les relations sexuelles avec des prostitué(e)s ou l'usage de crack. Par contre, **le partage du matériel d'inhalation du crack (pipe à crack), et le fait d'être tatoué multiplie par 3 à 4 le risque d'avoir l'hépatite C.** Le message de prévention diffusé aux usagers de crack et cocaïne nécessiterait d'être adapté dans ce sens.

Methadone, commonly used as maintenance medication for outpatient treatment of opioid dependence, kills leukemia cells and overcomes chemoresistance.

C. Friesen et al., August 1, 2008; 68(15): 6059-64.

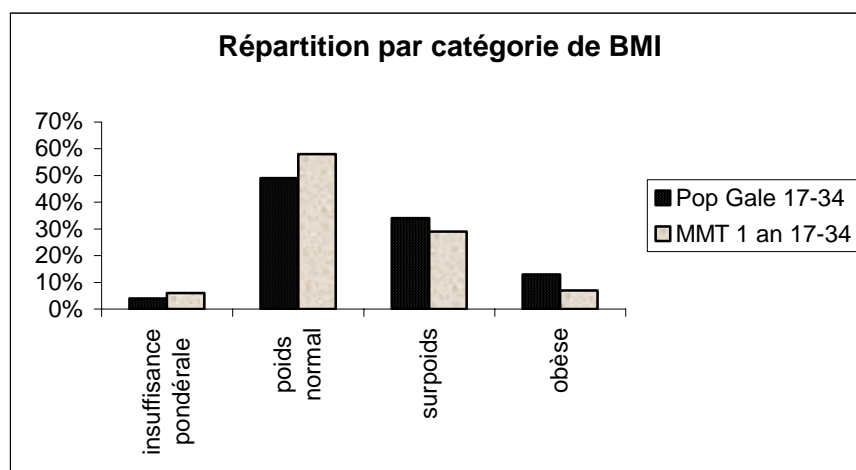
L'équipe de chercheurs du Dr Claudia Friesen de l'Institut de médecine légale du Centre hospitalier universitaire d'Ulm vient de démontrer que **la méthadone pouvait détruire les cellules leucémiques.** La méthadone dont l'usage s'est répandu principalement comme analgésique morphinique et médicament de substitution opiacée, semble avoir également un effet sur les cellules leucémiques résistantes à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Afin de mettre en évidence le pouvoir de dégradation de la méthadone sur les cellules leucémiques, les scientifiques du CHU d'Ulm ont observé le comportement de ces dernières en présence de différentes concentrations de méthadone. Il apparaît que le médicament agit de manière identique, qu'il soit très fortement dosé sur un court laps de temps ou qu'il soit plus faiblement dosé sur une plus longue période. L'effet de la molécule sur les cellules

leucémiques est double : d'une part, elle inhibe la division, et de ce fait, la multiplication des cellules cancéreuses, d'autre part elle active un signal qui pousse les cellules leucémiques à la mort cellulaire. Les chercheurs ont également trouvé que les cellules leucémiques possédaient, à leur surface, des récepteurs capables de fixer la méthadone. "Le médicament peut ainsi trouver les cellules malades sans attaquer les cellules saines", rapporte le Dr. Friesen. Les doses uniques de méthadone nécessaire pour tuer les cellules cancéreuses étaient supérieures aux doses utilisées pour traiter les toxicomanies aux opiacés. Les chercheurs ont cependant découvert qu'une dose plus faible, mais journalière, pouvait aboutir au même effet. L'équipe de scientifiques souhaite maintenant savoir si l'action de la méthadone s'applique à d'autres types de cancers. Les résultats de cette étude publiée dans le magazine "Cancer Research" devraient maintenant conduire à d'autres séries d'essais, et ce, afin de mettre en place un traitement efficace contre la leucémie. Dans le cas de la méthadone, la procédure d'élaboration d'un traitement, estimée en règle générale à plusieurs années, pourrait être réduite. La recherche sur cette molécule est, en effet, déjà très bien documentée, notamment grâce à son utilisation dans le traitement de la douleur (***ndlr** : les indications mentionnées ici ne figurent pas dans les AMM des présentations à base de méthadone commercialisées en France*).

Weight gain among the patients in methadone maintenance program
as come-back to population norm

L. Okruhlica and S. Slezakova. Cas Lek Cesk, January 1, 2008; 147(8): 426-30.

L'expérience clinique a indiqué une augmentation de poids chez les patients dépendants aux opiacés après leur admission dans un traitement de maintenance par la méthadone (MMT). L'objectif de la présente étude était de savoir s'il y avait une importante augmentation de poids chez les patients en MMT, et si c'est le cas, dans quelle mesure ce changement de poids diffère de l'actuelle norme statistique de la population en général. **Méthode et population :** L'échantillon était constitué de 274 patients en MMT suivis dans un centre à Bratislava, d'un âge moyen de 26,3 ans, 69% étaient de sexe masculin. Seuls les patients restés dans le MMT pendant au moins une année ont été inclus dans l'étude. Deux principales comparaisons des indices de masse corporelle (BMI) ont été réalisées. La première à l'entrée en MMT, et un an après l'entrée. La seconde, une comparaison du BMI un an après l'entrée en traitement avec le BMI de la population slovaque dans la même tranche d'âge (17-34). **Résultats :** Une insuffisance pondérale était présente chez 10% des patients entrant dans le MMT, 74% avaient un IMC normal au sein de l'échantillon, 13% étaient en surpoids, et 3% étaient obèses. Un changement important dans les catégories à plus fort BMI a été signalé un an après le traitement: respectivement 5%, 61%, 26% et 8%, ($p < 0001$). La répartition comparée des BMI des patients après 1 an de traitement avec les BMI de la population générale slovaque (même tranche d'âge) apparaît ci-dessous.



Cette comparaison laisse apparaître clairement que la répartition des patients après un an de méthadone et avec un BMI faible ou normal est supérieure à la population générale, et que la part de ceux qui sont en surpoids ou obèses est inférieure ($p < 0,001$) ;

Conclusions : Les résultats de cette étude indiquent que l'augmentation de poids chez des patients en MMT ne doit pas être considérée comme un effet secondaire direct, car il est impossible de faire la différence entre l'effet du médicament et le changement des habitudes alimentaires, qui pourraient être identiques à celles de la population en général avec les mêmes conséquences en terme d'indice de masse corporelle.

Opioid maintenance therapy suppresses alcohol intake in heroin addicts with alcohol dependence: preliminary results of an open randomized study.

Felice Nava et al., in Prog. in Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008

La consommation concomitante d'alcool et d'opiacés est bien établie chez les héroïnomanes, et plusieurs études s'accordent sur le fait qu'elle est fréquente chez les patients traités par la méthadone. Cependant, il est difficile d'évaluer les changements liés aux traitements de substitution aux opiacés dans la consommation d'alcool du fait de problèmes de méthodologie. Il convient en effet de définir la limite entre consommateur d'alcool et personne dépendante à l'alcool, car en fonction de cette définition, la fréquence de la consommation d'alcool chez les patients traités par méthadone varie dans les études entre 5 à 50%. En tout état de cause, la consommation d'alcool, quand elle est excessive, rend la prise en charge de la dépendance aux opiacés plus difficile, en entraînant une diminution de l'efficacité des traitements, une augmentation des symptômes psychiatriques et une diminution de la qualité de vie. Quoiqu'il en soit, les mécanismes sous jacents, expliquant les effets des traitements de substitution aux opiacés sur la réduction de la consommation d'alcool chez les héroïnomanes reste encore mal connus. Dans cet objectif, l'équipe du Dr. Felice Nava du département d'addiction de Treviso en Italie a réalisé une étude ouverte randomisée sur une année chez 218 héroïnomanes alcoolo-dépendants. Dans cette étude, il s'agit d'évaluer l'efficacité de la méthadone et de la buprénorphine sur la réduction de la consommation d'alcool.

Les 218 participants de cette recherche ont été sélectionnés sur des caractéristiques similaires incluant la sévérité de l'addiction (mesurée à l'aide du questionnaire ASI), des évaluations du craving et de la consommation (alcool et héroïne). Les posologies quotidiennes de méthadone sont de 80, 120, 160 et 200 mg, tandis que celles de la buprénorphine sont de 8, 16, 24 et 32 mg.

Comme attendu par les auteurs, **la méthadone et la buprénorphine diminuent la consommation d'héroïne et la sévérité de l'addiction** chez les participants de cette étude. Les auteurs mettent en avant le fait que **les 2 médicaments diminuent la consommation d'alcool chez les héroïnomanes alcoolo-dépendants**. Ces résultats sont d'autant plus évidents au 6^e et au 12^e mois de traitement chez **les participants ayant reçu la posologie de buprénorphine la plus élevée soit 32 mg/j**.

Cependant, les auteurs reconnaissent certaines limites importantes dans cette étude. Tout d'abord, **les participants inclus dans cette étude ne présentent pas une addiction sévère, ce qui peut générer un biais de recrutement**.

Enfin, l'efficacité supérieure de la buprénorphine par rapport à la méthadone sur la réduction de la consommation d'alcool est uniquement observée à des posologies élevées (32 mg/j versus 200 mg/j), or dans la pratique clinique la buprénorphine à la dose de 32 mg/j est rarement prescrite ; de plus elle est hors AMM en France. **Cette étude apporte pour la première fois une confirmation clinique de l'efficacité de posologies élevées de buprénorphine et de méthadone sur la réduction du craving et de la consommation d'héroïne et d'alcool dans une population d'héroïnomanes alcoolo-dépendants**.

Le comité de rédaction du Flyer

Concernant l'article « *Analyse de la répartition par département des patients recevant un traitement par BHD et par méthadone* » de Sophie VELASTEGUI et Dorothée CARPENTIER, FLYER 33, septembre 2008.

La comparaison chiffrée du nombre de patients sous méthadone et BHD entre les départements qu'apporte cet article est très intéressante. J'ignorais la part si importante du Nord et des départements d'Alsace-Lorraine. J'avais toujours cette impression, visiblement fautive, que la majorité des patients se trouvait en région parisienne vu le nombre important de CSST ou CSAPA qui y sont implantés par rapport à la province. Le chiffre le plus parlant à mon sens est le pourcentage de patients sous méthadone car il montre bien les efforts qu'il reste à fournir afin d'améliorer l'accès au traitement par la méthadone. La moyenne nationale (22%) est plutôt faible. Je considère qu'à l'échelle d'un CSST, le chiffre de 40% est un bon objectif à atteindre : c'est celui que j'avais obtenu que j'avais obtenu avec l'équipe du centre Gainville à Aulnay. Pour interpréter le pourcentage un peu plus faible à Paris, dans le Nord et en Alsace, il faut peut-être prendre en compte la forte mobilisation des médecins généralistes pour la prescription de Subutex® lors de sa commercialisation en 1996 dans une période où l'accès à la méthadone était très limité (à quelques CSST). Un temps d'avance a donc été pris dans ces régions avec la prescription généralisée en ville de BHD, qui n'a pas été rattrapé ensuite par les prescriptions de méthadone, même si celles-ci ont augmenté en nombre. Il serait d'ailleurs intéressant d'étudier l'évolution des chiffres présentés dans l'article sur plusieurs années.

Enfin, une allusion est faite sur le nombre de patients sous TSO par pharmacie : il faut ici prendre en compte la concentration des pharmacies dans les grandes villes et notamment à Paris, ce qui relativise le faible nombre à Paris par rapport à certaines villes de province.

Dr Xavier AKNINE
Service d'addictologie
Hôpital J. Verdier Bondy (93)

Concernant les règles de prescription des gélules de méthadone.

Nous avons actuellement peu de demandes de (primo) prescription de gélules de méthadone, pour des patients suivis en ville par des médecins généralistes. Nos pratiques nous amènent à relayer les patients auprès desquels nous mettons en place un traitement par la méthadone dans un délai généralement inférieur à un an. Ils sortent donc de notre service avec un traitement par sirop de méthadone. A partir de là, le patient ou les médecins relais ne nous sollicitent que très peu quel que soit d'ailleurs le motif et donc très peu pour passer à la forme gélule. Par ailleurs, l'obligation de dépistage urinaire conduit les patients utilisateurs occasionnels, et bien sûr réguliers, de stupéfiants à ne pas se soumettre à un dépistage dont ils connaissent par avance les résultats positifs. Ils refusent donc d'emblée le passage dans un service spécialisé pour bénéficier des gélules de méthadone. On peut noter également que la proposition de passage à un traitement par gélules de méthadone semble rarement être le fait du médecin traitant, qui ignore parfois jusqu'à son existence.

Et enfin, de mon point de vue, il reste paradoxal qu'un médecin généraliste qui suit son patient depuis plusieurs années ne puisse prescrire lui-même les gélules à ses patients sous sirop de méthadone, alors que nous, centre spécialisé qui n'avons pas vu le patient depuis des années, soyons autorisés à le faire.

Dr Claude JACOB
Intersecteur des Pharmacodépendances
CHS Jury-les-Metz (57)

Infos brèves

3 millions de séropositifs sur 16 millions de personnes s'injectant des drogues

Selon les estimations de chercheurs dont l'étude a été publiée en septembre 2008 dans l'édition en ligne du Lancet, près de 16 millions de personnes dans le monde s'injecteraient des drogues, dont 3 millions seraient séropositives. Des données fiables sur le nombre de personnes s'injectant de la drogue ont pu être obtenues pour 61 pays représentant

77% de la population mondiale des 15-64 ans. Peu de données peuvent être fournies pour l'Afrique et l'Amérique latine. Selon les extrapolations, **15,9 millions de personnes s'injecteraient de la drogue, dont 3 millions seraient séropositives.**

Les chiffres les plus élevés d'usagers de drogues par injection se trouvent en Chine (2,35 millions), pays le plus peuplé, suivi par les Etats-Unis (1,857 millions) et la Russie (1,825 millions). En Chine, la prévalence du VIH parmi les usagers de drogues par voie intraveineuse (UDIV) serait de 12%, aux Etats-Unis de 16% et en Russie de 37%. Dans les neuf pays suivant, 40% des UDIV seraient séropositifs : l'Estonie, l'Ukraine, la Birmanie, l'Indonésie, la Thaïlande, le Népal, l'Argentine, le Brésil et le Kenya. Pour le Dr Bradley Mathers, du Centre de recherche sur la drogue et l'alcool de l'université de Sydney, qui a conduit l'étude, les régions où la situation est la plus grave sont l'Asie du sud-est, l'Europe de l'est et l'Amérique latine. Les chercheurs soulignent que l'injection de drogues est devenue un mode dominant d'infection au virus du VIH et estiment que l'investissement dans ce domaine n'a pas été à la hauteur du risque. **“Il y a une obligation d'investir dans la prévention du virus, telle que les programmes d'échange de seringues et d'aiguilles, et de substitution des opiacés”**, ont-ils souligné.

Dépistage des stupéfiants au bord des routes !

Depuis cet été, les forces de Police et de Gendarmerie peuvent recourir aux tests salivaires. Cette nouvelle disposition vise essentiellement l'identification des jeunes conduisant sous l'emprise du cannabis. Pour autant, ces tests permettent de détecter l'ensemble des stupéfiants, à savoir les amphétamines (amphétamine, méth-amphétamine, MDMA), le cannabis (Delta-9-THC), la cocaïne (cocaïne et son métabolite benzoylecgonine), la morphine et l'héroïne. Les médicaments de substitution opiacée, méthadone et buprénorphine ne seront pas détectés par ces test salivaires. Un automobiliste ne peut subir de tels contrôles

que dans trois hypothèses (art. L. 235-2 du Code de la route) : lorsqu'il est impliqué dans un accident de la circulation ; lorsqu'il a commis une infraction au Code de la route punie d'une peine de suspension du permis de conduire, un excès de vitesse, pour non-port du casque ou de la ceinture de sécurité et lorsqu'il existe à l'encontre du conducteur une ou plusieurs raisons de soupçonner qu'il a fait usage de stupéfiants (yeux rouges, propos incohérents...).



En dehors de ces trois cas, le contrôle est irrégulier et ne peut servir de base aux poursuites. En effet, d'un point de vue juridique, ce test ne permet pas en lui-même de condamner un contrevenant : il autorise simplement les forces de l'ordre à placer l'individu en rétention afin de pouvoir pratiquer une prise de sang. Laquelle constituera l'élément de preuve.

La pratique de ce test salivaire semble déjà faire l'objet d'une controverse. « *Il n'est fiable que si le conducteur a consommé du cannabis dans l'heure qui précède le contrôle* », déclare Patrick Mura, président de la Société de toxicologie analytique. Concernant les autres familles de produits détectés, la présence dans la salive correspond à leur présence dans le sang, c'est-à-dire, quelques heures pour les amphétamines, la cocaïne et les opiacés.

La rédaction du Flyer

Y21255, décembre 2008