

# 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 drogues

Décembre 2009

N° 38

- **Editorial** : page 3
- **Suivi d'une cohorte de 56 patients traités par gélules de méthadone** page 4  
*Dr Pierre-Matthieu DANG-VU et al., Besançon (25)*
- **Identification de nouveaux gènes de susceptibilité à la dépendance à l'héroïne** page 10  
*Florence NOBLE, CNRS Paris (75)*
- **Adaptation du cadre et des soins d'une structure hospitalière d'addictologie aux patients adressés par des CSST** page 13  
*Dr Laurent MICHEL, Dr Nadine MEUNIER, Limeil-Brévannes (94)*
- **Enquête de satisfaction « Subutex vs génériques » menée dans les Alpes-Maritimes au cours du 1<sup>er</sup> trimestre 2008** page 18  
*Dr Jean-Marc COHEN, Nice (06)*
- **Une coalition d'associations demande l'ouverture de Salles de Consommation de drogues à Moindre Risque (SCMR) à Paris** page 20
- **Brèves bibliographiques** : page 23  
*Facteurs prédictifs de bonne réponse au TSO à Tel-Aviv et à Las Vegas*  
*Évaluation des conducteurs appréhendés en Norvège*
- **Commentaires de lecture et infos brèves** page 26

## Comité scientifique du Flyer

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

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

Comité de lecture : Dr Richard LOPEZ (Champigny-sur-Marne), Dr Pierre LAUZON (Montréal), Dr Didier BRY (Avignon), François LAFRAGETTE (Paris), Dr Nelson FELDMAN (Genève), Dr Karine BARTOLO (Marseille), Dr Xavier AKNINE (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](mailto: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/](http://www.rvh-synergie.org/)



télécharger les bulletins  
"Flyer"

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

Impossible de ne pas évoquer l'actualité de cette fin d'année dans le domaine des MSO. Suboxone®, dont plus personne n'osait évoquer l'arrivée, pas même la firme qui le commercialise, vient d'être annoncé par une dépêche APM du 25 novembre Celle-ci précise l'inscription publiée au JO du 24 novembre des deux dosages de Suboxone® (8 mg de buprénorphine pour 2 mg de naloxone et 2 mg de buprénorphine pour 0,5 mg de naloxone) sur la liste des médicaments remboursables. Habituellement, cette inscription est synonyme de lancement imminent des spécialités. Or, une seconde dépêche, dès le lendemain, évoque, selon une source interne à la firme, que la mise à disposition pourrait être retardée : « *La complexité du domaine de la toxicomanie et des modalités de sa prise en charge thérapeutique en France explique que Schering-Plough continue d'approfondir avec l'ensemble de ses partenaires les conditions optimales de son éventuelle mise à disposition en complémentarité des produits actuellement sur le marché* », précise son Directeur Médical. La rédaction du Flyer a été surprise par le caractère éventuel (!) de la mise à disposition, tant cette nouvelle thérapeutique est annoncée depuis maintenant plusieurs années et que, comme le rapporte la dépêche, elle est attendue, semble-t-il, par des médecins interrogés par la journaliste de l'APM.

Cette dépêche rappelle par ailleurs que la percée des génériques n'a pas été à la mesure de ce que pouvaient en attendre Mylan et Arrow, les génériqueurs de la buprénorphine, avec Subutex® qui conserve à ce jour près de 72% de parts de marché. Cette résistance inhabituelle d'un princeps est-elle à analyser à l'aune de l'enquête réalisée par un réseau de médecins de la Côte d'Azur et publiée dans nos colonnes (pages 18 et 19) ? Dans cette enquête, 69 % des patients refusent le générique de Subutex®, chiffre très proche de la part de marché conservée par ce médicament.

Une autre question vient alors à l'esprit : Subutex®, est-il un médicament comme un autre et les usagers de drogues sont-ils des patients comme les autres ? Ainsi s'exprimaient un certain nombre d'intervenants en toxicomanie lors de sa commercialisation. Si oui, il doit probablement être générique comme les autres médicaments. Si non, on peut s'interroger sur la pertinence de multiplier les génériques de médicaments de substitution opiacée. L'alliance thérapeutique conclue entre les médecins et les patients est-elle compromise lorsque le pharmacien d'officine (ou le médecin lui-même) décide d'une substitution générique, comme le suggère Jean-Marc COHEN ? La question est ouverte et nous appelons les lecteurs à partager leur position.

Un autre sujet aura alimenté l'actualité de l'année 2009. Il s'agit des SCMR (Salles de Consommation à Moindre Risque) dont les installations aussi éphémères que médiatiques ont défrayé la chronique et mobilisé tout les partisans de la RdR (Réduction des Risques), associations d'usagers en tête. L'article de Bertrand Bernard, plus connu sous le nom de « Bobby » dans le milieu (de la RdR), nous rappelle les enjeux autour de ce dispositif qui, s'il ne voit pas le jour en France rapidement, aura permis et permettra encore de relancer le débat autour de cette approche pragmatique et pas toujours comprise qu'est la Réduction des Risques. L'expertise collective de l'INSERM sur le sujet, dont nous devrions avoir les conclusions en 2010, apportera peut-être un éclairage utile, aussi bien aux promoteurs des SCMR qu'aux responsables politiques.

*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.

## **Article original :**

# **Suivi d'une cohorte de 56 patients traités par gélules de méthadone**

*Dr Pierre-Matthieu DANG-VU, Dr Jean-François ROCH, Dr Claude MAGNIN, Besançon (25)  
Dr Vincent DANG-VU, Torcy (77), Dr Mireille SAUZE, Dr Barbara INVERNIZZI, Novillars (25)*

## **Résumé :**

La méthadone sous forme gélule est disponible sur le marché depuis le 15 avril 2008. Sa prescription obéit à des règles précises. Traitement de substitution oral de la dépendance aux opiacés à part entière, elle est mise à disposition des patients bien équilibrés par la forme sirop et à distance des consommations de produits illicites. L'équipe du CSAPA de Besançon a cherché à retracer le parcours des patients recevant aujourd'hui des gélules de méthadone depuis leur premier contact avec le centre. Les 56 patients ayant bénéficié d'une première prescription de cette nouvelle galénique entre avril 2008 et janvier 2009 ont été inclus dans une étude à la fois rétrospective et prospective dans le but d'évaluer principalement l'évolution des situations médicales et psychiatriques de ces derniers ainsi que celle de leurs pratiques addictives. La trajectoire des patients a pu être retracée grâce à la tenue des dossiers papiers et informatiques (pour la partie rétrospective) et par des entretiens semi structurés (pour la partie prospective). Cette méthodologie nous a permis de mettre en exergue d'autres éléments intéressants comme le respect du "dogme" de la bioéquivalence, l'intérêt des nouveaux dosages, les limites du retour en centre obligatoire à 6 mois et le rôle à venir du médecin traitant.

**Mots clefs :** Méthadone gélule, étude rétrospective, étude de suivi.

## **Introduction**

Si la méthadone en sirop [1] est bel et bien devenue assez familière des prescripteurs et des équipes soignantes en addictologie, la nouvelle galénique gélule [2] est en train de révolutionner les pratiques de soin (amélioration de la maniabilité - facilité à organiser un sevrage) ainsi que le quotidien des patients concernés par ce médicament (augmentation de l'acceptabilité).

Sous l'impulsion de Vincent Dole en 1960 [3], la méthadone est d'abord utilisée sous forme sirop avec des critères d'inclusion très restrictifs pour le traitement des patients dépendants de l'héroïne [4-5]. En France, ce n'est qu'en 1995 que son usage se répand après une longue période de 20 ans d'expérimentation. Elle est désormais disponible sous forme gélule depuis le 15 avril 2008. Les 40 ans de prescription ont été salués dans la littérature et ont souligné l'efficacité du traitement [6] avec comme résultat la réduction de l'usage de produits illégaux, de la mortalité, des actes délictueux, de la contraction de maladies virales (sida et hépatites) et l'amélioration de l'insertion socioprofessionnelle [7-8].

Face à l'arrivée de cette nouvelle galénique, le CSAPA de Besançon a pris soin de mettre en place des outils, en l'occurrence les dossiers informatiques des patients et hétéro-questionnaires de complément, pour retracer le parcours des patients bénéficiant aujourd'hui des gélules. Après un rappel concernant le schéma de prescription et la méthodologie de l'étude, nous reviendrons sur les résultats de cette étude rétrospective et de suivi : évolution des pratiques addictives, évaluation du traitement, de la bioéquivalence et de la qualité de vie, évolution des situations psychologiques et infectieuses des patients. Nous aborderons également une réflexion sur l'AMM actuelle et le rôle à venir du médecin traitant.

## **1. Un schéma de prescription bien particulier**

La méthadone en gélules est disponible sous cinq dosages (1, 5, 10, 20 et 40 mg). Afin de limiter les nouveaux risques intrinsèques associés à cette nouvelle galénique (trafic, injection, intoxication accidentelle chez l'enfant), plusieurs conditions sont nécessaires avant sa prescription : un traitement préalable avec le sirop ayant duré au moins un an, la prescription initiale réservée aux médecins des services spécialisés pour les toxicomanes (CSST/CSAPA et services hospitaliers) après analyse urinaire et une stabilité sur la plan médical et des conduites addictives.

Le 'switch' du sirop vers la gélule n'est pas possible pour un médecin traitant qui suit un patient en ville, quelle que soit la durée du suivi et sa situation clinique. Il doit adresser son patient dans un service spécialisé pour une initiation par gélule et demander un protocole de soins à la CPAM dont il dépend (ALD non exonérante). La délégation du médecin primo-prescripteur vers le médecin-relais doit être par ailleurs renouvelée tous les 6 mois. En outre, la prescription ne peut excéder 14 jours (comme pour le sirop) et les gélules se présentent en blister sécurisé « child-proof » avec un dosage maximal à 40 mg (contre 60 mg pour la forme sirop).

L'intérêt des gélules de méthadone est de remédier à quelques inconvénients bien connus du sirop comme le goût amer et sucré, la présence d'excipients tels que le saccharose et l'alcool mais aussi l'encombrement lié au stockage des flacons. La forme gélule améliore la discrétion lors de la prise, l'acceptabilité est meilleure et elle facilite la diminution progressive de la posologie grâce à des dosages plus faibles.

## 2. Méthodologie

Retracer le parcours des patients sous méthadone en gélule depuis leur arrivée dans le centre spécialisé de soins pour les toxicomanes nous a été grandement facilité par les dossiers informatiques et papiers du dit centre, ainsi que par les hétéro-questionnaires remplis aux trois moments clefs qu'étaient l'induction du traitement par le sirop, le passage à la gélule et le retour en centre après six mois de traitement.

Cette étude en partie rétrospective dans un premier temps puis prospective a concerné initialement **les 56 patients ayant bénéficié de la nouvelle galénique entre avril 2008 et janvier 2009**. Nous avons eu malheureusement à déplorer 18 perdus de vue lors du retour à 6 mois, malgré plusieurs efforts de relance (courrier, appels téléphoniques).

## 3. Retour sur le suivi

96% des patients substitués étaient héroïnomanes, tandis que 4% étaient consommateurs d'opiacés essentiellement par le biais du mésusage (buprénorphine sniffée ou injectée, antalgique de niveau 3 détournés). Hormis les cas d'inductions rapides (18 en moins d'un mois dont 12 en moins de 15 jours), on constate que les patients reçoivent en moyenne leur première prise de méthadone sirop un an environ après leur premier contact avec le centre (première prise souvent précédée d'un traitement par la buprénorphine haut dosage). Le passage à la forme gélule intervient en moyenne après 53,2 mois de traitement par la sirop. Ce délai apparemment long, peut s'expliquer par le fait que la forme gélule n'est disponible que depuis quelques mois. Ainsi, on peut légitimement penser que nombre de patients auraient pu en bénéficier plus tôt. On constate d'ailleurs que les catégories regroupant les patients les plus jeunes de moins de 30 ans présentent un délai plus court (44 mois) que les catégories des plus de 30 ans (70 mois). Les posologies moyennes ne cessent de baisser tout au long de l'étude : aux alentours de 80 mg à la fin de l'induction sirop, 60,8 mg lors du passage à la gélule et 51 mg lors du retour à 6 mois.

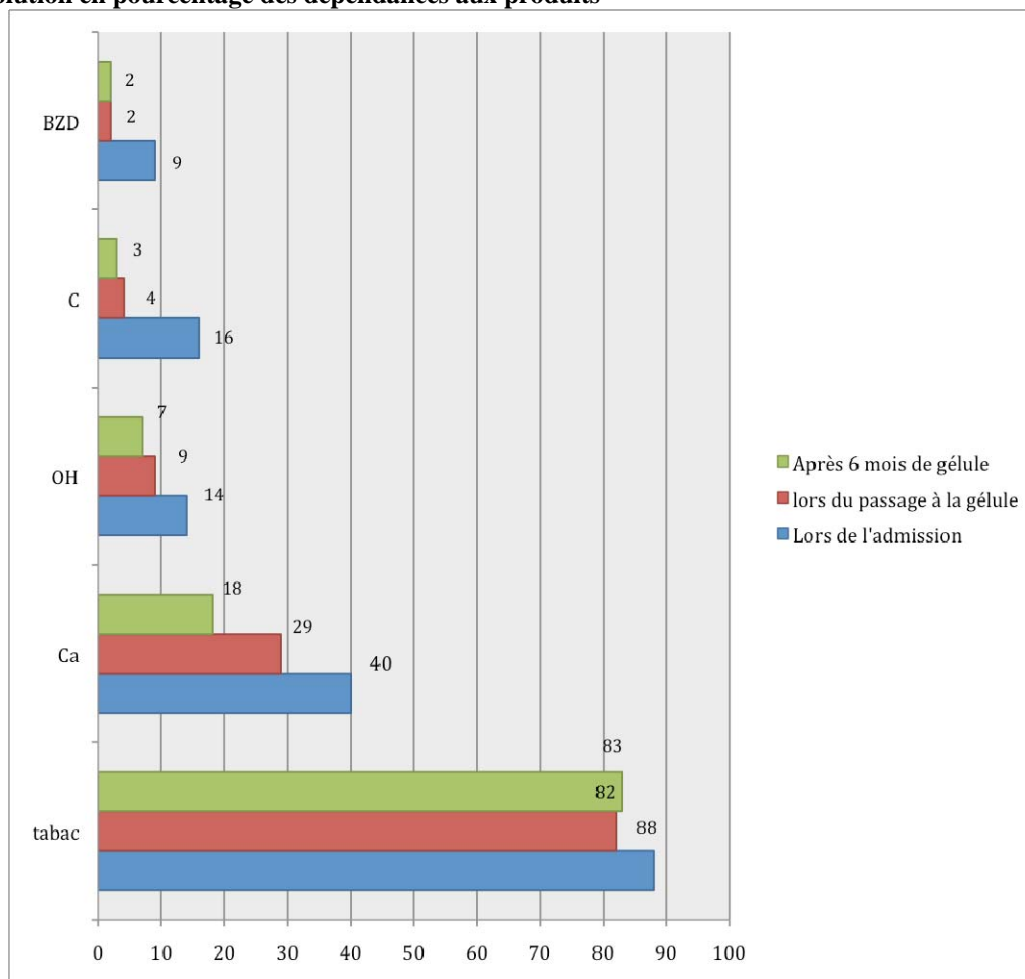
## 4. Résultats

L'**objectif principal** était de connaître l'évolution des situations médicales et psychiatriques des patients ainsi que celle de leurs pratiques addictives.

**Concernant l'évolution des pratiques addictives** : nous confirmons le rôle primordial de la méthadone dans la prise de distance avec les produits illicites et les pratiques d'injection (initialement 57% d'injecteurs). Les pourcentages respectifs de dépendants et d'abuseurs par nombre de produits baissent au cours de l'étude. On note une diminution du nombre de dépendances à mesure que l'étude progresse dans le temps, notamment entre l'accueil où le nombre de co-dépendances est le maximum (2,8), ce qui paraît logique et le passage à la gélule qui signe, comme on l'a vu lors de l'AMM, une amélioration de la problématique addictive (2,2). A noter que dans le cas présent, la dépendance aux opiacés demeure, puisque le principe de traitement est la substitution opiacée. Les produits les plus concernés pour les co-dépendances à l'admission sont par ordre décroissant de fréquence le tabac (88%), le cannabis (40%), la cocaïne (16%) et l'alcool (14%). On ne note pas d'évolution significative de la dépendance au tabac qui

reste élevée au-delà de 4 patients sur 5. En ce qui concerne tous les autres produits, on note des diminutions significatives qui ont tendance à nous rassurer. **Les dépendances à l'alcool chutent de 50%**, celle cocaïne de 81%, celle du cannabis de 55%, et **celle des benzodiazépines de 77%** (figure 1). A noter que lors du re-test à 6 mois, on ne constate pas d'amélioration, du moins du point de vue du nombre de co-dépendances (qui reste à 2,2).

Figure 1 : Evolution en pourcentage des dépendances aux produits

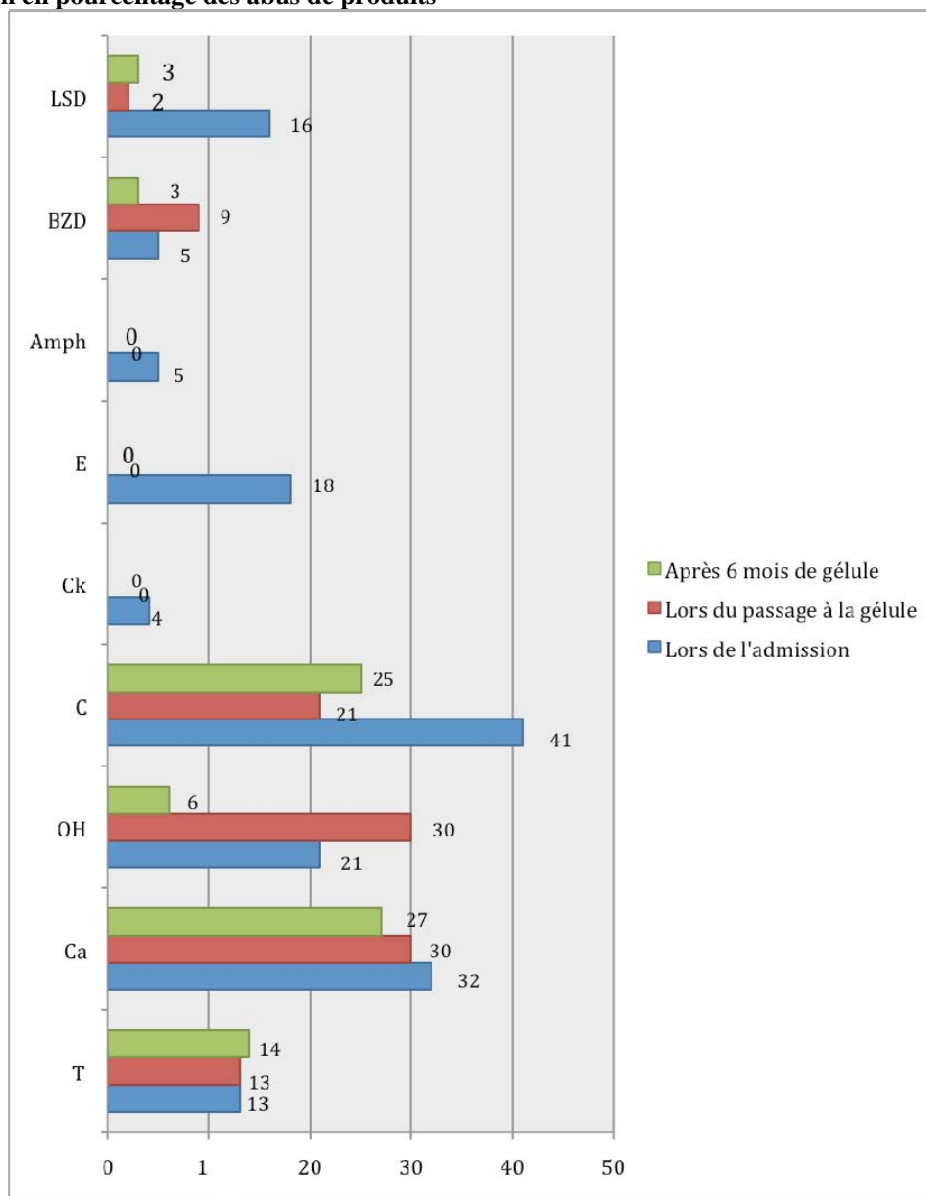


T : Tabac      Ca: Cannabis      OH: Alcool      C: Cocaïne      BZD: Benzodiazépines

**Concernant l'évolution des abus**, les valeurs absolues sont beaucoup plus faibles que celles des dépendances même si leurs évolutions demeurent également à la baisse. Nous constatons une moyenne de 1,5 produits donnant lieu à un abus en début de prise en charge, un seul lors du passage à la gélule et 0,75 lors du retour à 6 mois. Les produits les plus concernés sont le cannabis, la cocaïne et l'alcool (figure 2). Nous soulignons donc une certaine « fragilité » de nos patients, ces derniers ayant plus tendance à devenir dépendants des substances psycho-actives plutôt que d'en être « seulement » abuseurs.

Notre pratique de clinicien devra nous maintenir vigilants concernant les autres addictions de nos patients afin de les prendre au mieux en charge. De même, quel regard porter sur le tabac, produit ô combien addictif et délétère pour ces patients qui ont déjà abandonné à grand prix l'usage de nombreux produits ? De manière non surprenante, on constate un quasi arrêt des pratiques d'injection qui sont restées occasionnelles pour deux patients.

Figure 2 : évolution en pourcentage des abus de produits

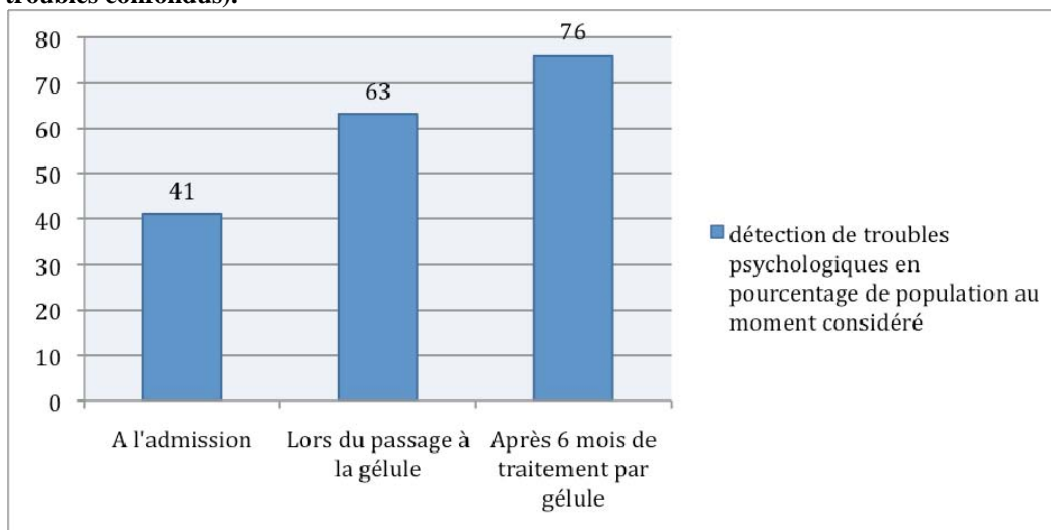


T : Tabac      Ca : Cannabis      OH : Alcool      C : Cocaine poudre      Ck : Crack      E : Ecstasy  
 Amph : Amphétamine      BZD : Benzodiazépines      LSD : diéthylamide de l'acide lysergique

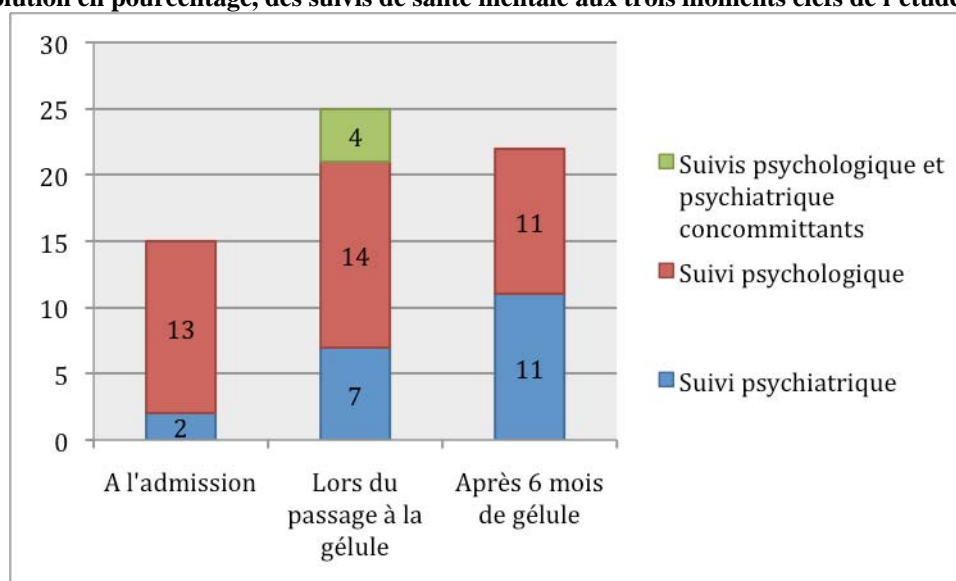
**Concernant l'évaluation du traitement :** nous avons été logiquement conduits à évaluer ce nouveau traitement. Les effets secondaires les plus souvent rapportés sont les sueurs, la constipation, la prise de poids, la baisse de la libido, la dysurie, les nausées et les vomissements. Ces derniers diminuent au cours de l'étude, à mettre sûrement en parallèle avec la baisse des posologies. **Le Switch entre les deux galéniques se passe le plus souvent sans encombre.** Une grande majorité des patients est satisfaite de la nouvelle galénique, leur sentiment de confort psychique et physique grandissant au cours de l'étude, et notamment entre la forme sirop (8,3/10) et gélule (9,1/10).

**Concernant la situation psychologique des patients :** de part notre formation, nous ne pouvions nous désintéresser de ce sujet brûlant. La prise en charge au CSAPA montre une forte association entre les troubles psychologiques et la dépendance aux opiacés (non surprenante) mais aussi une amélioration de la détection de ces derniers au cours de la prise en charge. Cette meilleure détection n'est pas synonyme d'augmentation parallèle et proportionnelle de prise en charge spécialisée (**figure 3 et 3bis**). La qualité des soins d'hépatogastro-entérologie concernant l'hépatite C par des intervenants spécialisés au sein même de la structure renforce notre idée du bénéfice supplémentaire qu'auraient les patients si une « offre psychiatrique » pouvait être proposée dans les murs mêmes du CSAPA. Les troubles du sommeil, le sentiment d'être déprimé semblent se majorer au cours de l'étude (est-ce à mettre en rapport avec l'évolution lente de leur problématique addictive ?) alors que l'anxiété et les troubles du comportement alimentaires (tous confondus) baissent.

**Figure 3 : Pourcentage de population en fonction du moment considéré pour laquelle un trouble psychologique a été détecté (tous troubles confondus).**



**Figure 3bis : Evolution en pourcentage, des suivis de santé mentale aux trois moments clefs de l'étude**



**Evolution des statuts sérologiques :** la prise en charge au sein du CSST permet indéniablement une clarification des statuts sérologiques concernant le VHB, le VHC et le VIH. Si 65% des patients sont dans l'ignorance de leur statut au début des soins, quasiment tous ont effectué un dépistage depuis l'induction sirop. **On constate qu'aucune séropositivité ne se déclare au cours de l'étude, confirmant le rôle protecteur du traitement de substitution par la méthadone sur la séroconversion [11].** Dans le même temps, un tiers des patients infectés guérissent de leur hépatite C, prouvant s'il en était besoin, la possibilité de guérir d'une hépatite C en étant usager de drogues.

**Au sujet de la qualité de vie :** bien qu'ayant procédé à une évaluation fort imparfaite de cette donnée, cette dernière nous permet d'avoir une idée que les patients portent eux-mêmes sur leurs parcours. La progression de 6,4 à 6,7 sur 10 au long de l'étude nous permet de supposer que les patients sont satisfaits des soins qu'ils ont reçus, mais aussi de leur espérance dans leur évolution future. Elle souligne aussi toute l'importance de la prise en charge multidisciplinaire.

**Concernant les objectifs secondaires,** nous avons pu constater qu'il n'y avait pas de relation statistique entre le temps passé sous sirop et la posologie initiale de méthadone. L'intérêt des nouveaux dosages rend effectivement possible une baisse des doses journalières, qui aurait été difficile sous sirop, ce qui nous confirme l'intérêt des petits dosages. Le dogme de la bio-équivalence entre les deux galéniques ne semble pas altéré à l'issue de ce travail, conformément à d'autres publications [9].



Concernant le cadre de prescription : les conditions de prescription de l'AMM, respectée lors de l'initialisation de la gélule trouvent leurs limites d'application lors du retour au centre, théoriquement tous les 6 mois pour les patients relayés en ville. Tout nous porte à croire que les patients perdus de vue, continuent de prendre leur traitement. Que pense le médecin relais (traitant ou non) qui renouvelle l'ordonnance de méthadone gélule à un patient qui a appris à gérer son traitement, à déceler ses propres moments de fragilité, avec qui une alliance thérapeutique de qualité est établie ? Que doit-il faire au terme des 6 mois de validité de la délégation (en l'absence de mesures coercitives : arrêt de la délivrance pour le patient, rappel à l'ordre pour le médecin par exemple) et alors même qu'il a signé un protocole de soins avec sa CPAM valable 1 an ou 2 ? Comment ré-adresser un patient qui va bien à un service spécialisé ? L'absence de bénéfice évident de cette démarche obligatoire rend, à notre sens, son application difficile. De son côté, que pense le pharmacien, qui au courant du terme de la délégation de prescription, continue de délivrer le traitement ? Lui aussi, l'existence d'un protocole de soins l'incite-t-il à poursuivre la délivrance ?

On peut facilement se douter que ce cadre de prescription rigide est mis en place pour protéger le patient de son addiction, les médecins des usagers difficiles à gérer et d'une médication potentiellement très dangereuse. D'autant que le recul est faible depuis sa mise sur le marché, même si des premières publications semblent aller dans le sens d'un bilan plutôt positif [10]. Nous nous posons la question d'un aménagement de ce cadre puisqu'il n'est pas respecté en l'état. Un plus grand contrôle des prescriptions ne nous semble pas opportun du point de vue de la stigmatisation des patients pourtant engagés dans un processus de soins ardu. Ne pourrait-on pas envisager un retour dans un service spécialisé sur demande du médecin traitant seulement en cas de difficultés avec son patient, sans qu'il soit obligatoire pour les patients qui vont bien ?

## Conclusion

L'ancienneté dans le traitement, la prise de distance avec les produits illicites mais aussi une alliance thérapeutique de qualité sont des pré-requis indispensables à la prescription sereine des gélules de méthadone. Nous considérons les avantages constatés pour le patient en termes de confort, de qualité de vie, de progression dans les soins somatiques, psychiatriques et addictologiques comme le prolongement somme toute logique du traitement sirop. L'étude ici mise en œuvre nous permet également de souligner l'importance de la réflexion à mener sur la chronicité du traitement de la dépendance aux opiacés, sur le lien éventuel avec les insomnies ressenties et le sentiment d'être déprimé se majorant, ainsi que l'AMM et le rôle à venir du médecin traitant.

Pour toute correspondance avec l'auteur, adressez votre mail à : [pierre-mathieu.dang-vu@ch-niort.fr](mailto:pierre-mathieu.dang-vu@ch-niort.fr)  
Le Dr DANG-VU exerce, au moment de la publication de son article au Centre Hospitalier de Niort (79),  
en Psychiatrie secteur 3 ; Tél : 05 49 78 39 70 / 05 49 78 39 50

## Bibliographie :

1. BERTSCHY G. Pratique des traitements à la méthadone. Paris, Masson, 1995, 113p.
2. RCP Méthadone AP HP, gélule, disponible auprès des Laboratoires Bouchara-Recordati
3. PLANTE M, Avez-vous entendu parler de la méthadone ?, Québec Pharmacie 2001, 48 : 730-736.
4. CHIN B, Nouvelles études psychopharmacologiques sur la méthadone : implications pour le traitement de la dépendance aux opiacés, Revue médicale de la Suisse romande 2000, 120 : 111-116.
5. VINET B, La méthadone : indication clinique, pharmacologie, surdosage et mesure dans les liquides biologiques, Ann Biol Clin Qué 2006;43(3):47-50.
6. MARION I. J, Methadone treatment at forty. NIDA Science and Practice Perspectives, 2005, 3, (1), 25-33
7. LEPERE B, GOURARIER L, LOWENSTEIN W et al., Diminution du nombre de surdoses mortelles à l'héroïne, en France, depuis 1994. A propos du rôle des traitements de substitution, Annales de médecine interne, 2001, vol. 152, n°3, pp. 1-1s12, SUP.
8. AFSSAPS, Résultats enquête DRAMES 2007,.
9. LAQUEILLE X, Le passage du sirop aux gélules de méthadone, Le Flyer 2008, 34 : p 23.
10. BENSLIMANE M., Bilan plutôt positif pour la gélule de méthadone, Swaps 56, 3<sup>ème</sup> trim. 2009
11. VAN DEN BERG et al., Full participation in HRP is associated with decreased risk for VIH and HCV; Addiction 2007

# Identification de nouveaux gènes de susceptibilité à la dépendance à l'héroïne

*Florence Noble, Directeur de recherche au CNRS*

Unité de Neuropsychopharmacologie des Addictions, CNRS UMR7157, INSERM U705  
Université Paris Descartes



L'addiction à l'héroïne est une maladie chronique et récidivante, impliquant sans doute des facteurs génétiques. L'idée qu'il y ait « quelque chose de génétique » dans la susceptibilité à la dépendance est conforté par les études réalisées chez l'animal, qui mettent bien en évidence différentes souches de rats et de souris, présentant une avidité ou une indifférence pour les drogues. **Les études familiales arrivent à la conclusion que la dépendance aux opioïdes a une héritabilité estimée entre 40-60%.**

Mais donner cette héritabilité ne rend pas compte de la complexité et de la multiplicité des facteurs génétiques concernés, et des interactions encore mal comprises entre des gènes dits de susceptibilité et l'environnement au sens large.

Dès le début des années 90, la chasse au(x) gène(s) « responsable(s) de la dépendance » a commencée. Les premières études se sont portées sur les gènes des neurotransmetteurs ou enzymes impliqués dans les mécanismes cérébraux de la dépendance. Ainsi plusieurs études réalisées chez des familles « dépendantes à l'héroïne » ont permis d'identifier différents gènes pouvant être impliqués. Ces gènes codent pour les récepteurs opioïdes, dopaminergiques, GABA, la COMT (enzyme impliqué dans la dégradation des catécholamines [dopamine, sérotonine]), et différents neuropeptides, tels les enképhalines ou encore le BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Tous ces candidats sont connus pour jouer un rôle dans l'établissement ou le maintien d'un comportement addictif. **Néanmoins la liste des gènes associés à la dépendance s'allonge tous les jours**, ceci d'autant plus que les mécanismes de la dépendance sont encore très loin d'être établis.

Les polymorphismes au niveau d'un unique nucléotide (Single Nucleotide Polymorphism : SNP) constituent la plus importante forme de variation génétique dans le génome humain. Il existerait environ 10 millions de ces sites polymorphiques dans notre génome. Les plus faciles à étudier sont ceux situés dans les régions codantes du génome. Leur influence sur la protéine produite au final peut-être estimée ou prédite par des études de structure ou des études fonctionnelles. Cependant la majorité des SNP sont retrouvés dans des régions non codantes du génome. Ils sont particulièrement difficiles à étudier car leur présence peut avoir un effet plus subtil que l'expression d'une protéine anormale. Si l'effet existe, il s'agit souvent d'une modulation de l'expression de la protéine.

L'addiction doit être considérée comme une maladie multifactorielle. De manière générale, les maladies multifactorielles constituent la majorité des pathologies humaines et représentent les principales causes de morbidité et de mortalité (par exemple le diabète, l'obésité, l'hypertension artérielle, la schizophrénie, les maladies cardiovasculaires). Ces maladies impliquent très souvent la présence simultanée de nombreux allèles de gènes différents, et ayant chacun un effet limité.

Chacun de ces variants génétiques, considéré isolément, n'est ni indispensable ni suffisant pour entraîner la maladie. Au contraire, celle-ci n'apparaît que lorsqu'un « seuil » de susceptibilité est

dépassé et ce seuil peut être atteint par l'action conjointe de facteurs génétiques (diverses combinaisons d'allèles correspondant à plusieurs gènes) et de facteurs environnementaux.

Les études génétiques d'association avec un large échantillon où les cas de malades sont comparés avec des contrôles de la même population peuvent donner une plus grande chance de détecter un petit effet.

**Dans l'article de Levran et collaborateurs, intitulé « Genetic susceptibility to heroin addiction : a candidate gene association study » (*Genes, Brain and Behavior* (2008) 7:720-729),** une approche par association a été utilisée, partant de 412 anciens consommateurs d'héroïne actuellement sous méthadone, et 184 volontaires sains, tous de type caucasien. Afin d'essayer de donner plus de puissance à cette étude, les patients ont été sélectionnés, et seuls les cas présentant une addiction très forte à l'héroïne ont été incorporés (consommation multiple journalière pendant plus d'1 an). Ces patients ont été recrutés aux Etats-Unis et en Israël. Le génotypage a été réalisé sur 1350 SNP sélectionnés dans 130 gènes, connus pour être impliqués dans les addictions (récepteurs opioïdes, dopaminergiques, cholinergiques, différents neuropeptides...). Une sélection drastique a été réalisée sur ces 1350 SNP, permettant d'éliminer ceux qui présentent par exemple des variations trop fortes chez les contrôles, des variations trop faibles dans la population sélectionnée, ou un manque de reproductibilité lors du génotypage. A la suite de cette sélection, il restait 1083 SNP, qui ont été étudiés en comparant les patients par rapport aux contrôles et en recherchant donc une association entre l'addiction à l'héroïne et ces SNP. Les valeurs les plus significatives ont été obtenues pour 9 SNP appartenant à 6 gènes : les récepteurs opioïdes mu, delta et kappa, la galanine, le récepteurs 5-HT3B, et la caséine kinase 1 epsilon. Les variants ainsi mis en évidence sont tous dans des régions non codantes des gènes.

Dans la dépendance aux opiacés, le système opioïde joue un rôle très important, et les gènes codant pour les récepteurs opioïdes sont sans doute les premiers candidats pour étudier les causalités. Un variant dans une région codante du récepteurs mu opioïde a été très largement étudié depuis sa caractérisation, il s'agit du variant 118A>G. Ce variant a été associé à l'addiction à l'héroïne et à l'alcool-dépendance dans certaines études, mais pas dans d'autres (cas de l'étude présentée ici). Souvent ces divergences peuvent s'expliquer par des différences ethniques entre les populations étudiées, ou encore par des critères d'inclusions des patients divergeants. Dans l'étude de Levran et collaborateurs, deux variants dans les parties non-codantes ont été identifiés, mais il n'y a encore aucune évidence que ces SNP soient la cause d'une dépendance à l'héroïne.

**Cette étude met également en évidence des variants des deux autres récepteurs opioïdes, le récepteur delta (3 SNP) et le récepteur kappa (1 SNP), qui auraient un rôle dans la dépendance.** De façon intéressante, les auteurs ont également pu démontrer qu'il y avait un effet combiné entre 1 SNP du récepteur mu et 1 SNP du récepteur delta, mettant en évidence une différence très significative entre les deux groupes de patients (dépendants ou contrôles) et la présence conjointe de ces deux variants.

Des variants dans 3 autres gènes semblent également être associés à la dépendance opioïde. **Pour la première fois, les auteurs montrent un lien entre un variant du gène codant pour un peptide, la galanine, et la dépendance aux opioïdes.** Ce résultat est tout à fait en accord avec des études pré-cliniques. En effet, à la fin des années 90, plusieurs articles ont démontré que la galanine, peptide de 30 acides aminés largement distribué dans le système nerveux central et périphérique, pouvait constituer un facteur de protection contre la mise en place de l'addiction à la morphine.

Il est également bien établi dans la littérature, avec des études pré-cliniques et cliniques, que le système sérotoninergique joue un rôle important dans les phénomènes de dépendance. En accord avec l'ensemble des données acquises, Levran et collaborateurs montrent dans leur article un lien entre un variant du gène codant pour le récepteur 5-HT3B et l'addiction à l'héroïne. La variation se situe dans la région régulatrice, et pourrait donc impacter directement l'expression de ce gène.

Le dernier variant caractérisé se situe dans un gène qui code pour un enzyme : la caséine kinase de type 1 epsilon (CSNK1E). Ce résultat est en accord avec une étude publiée en 2006 (Veenstra-VanderWeele et al.) qui mettait en évidence un lien entre ce variant et l'intensité de la sensation d'euphorie induite par l'amphétamine chez des volontaires sains. La protéine caséine kinase 1 epsilon est chez les mammifères l'équivalent de la protéine *doubletime* chez la mouche drosophile, et plusieurs modèles animaux suggèrent un lien fort entre les rythmes circadiens et le système de récompense activé par les drogues. CSNK1E intervient dans plusieurs processus connus pour jouer un rôle dans les addictions. Elle participe à la phosphorylation de DARPP-32, qui est une protéine qui joue un rôle central dans la voie de signalisation dopaminergique impliquée dans l'addiction aux drogues, ainsi qu'à la régulation du gène PER1, impliqué dans les rythmes circadiens, et dont l'expression est liée à l'addiction (voir par exemple Liu et al. (2005) *Neuroscience* 130, 383-388).

**L'intérêt de cette étude publiée par Levran et collaborateurs réside tout d'abord dans l'extension de la liste des gènes de susceptibilité et des variants pouvant jouer un rôle dans l'addiction aux opiacés. Elle ouvre également de nouvelles perspectives de recherche dans l'étude des mécanismes conduisant aux comportements de dépendance.** Mais cet article soulève aussi des interrogations. En effet si on essaie de faire une revue des données de la littérature sur les polymorphismes génétiques et la dépendance aux opiacés, très vite on s'aperçoit que les résultats peuvent être tout à fait divergents. L'exemple le plus marquant est celui obtenu avec un variant du récepteur opioïde mu. Il s'agit du polymorphisme du nucléotide 118A/G (Asn40/Asp40), qui enlève un site de glycosylation extracellulaire du récepteur, conduisant à un récepteur qui a 3 fois plus d'affinité pour les bêta-endorphines, qui sont des peptides opioïdes endogènes. Sur une vingtaine d'études réalisées, 4 montrent une prévalence élevée de Asp40 chez les héroïnomanes (ou les consommateurs excessifs d'alcool), 3 rapportent un effet inverse, et les autres ne mettent pas de différence en évidence. Ces divergences peuvent s'expliquer par des populations hétérogènes entre les différentes études, ou encore par des critères d'exclusion ou d'inclusion de patients (et des volontaires sains) qui peuvent être très différents (dépendance à un seul produit ou à plusieurs, échelles utilisées pour définir une dépendance...).

Bien sûr, le nombre non négligeable de résultats négatifs concernant l'association d'un polymorphisme avec un phénotype nous interroge. Néanmoins, il est très important de garder à l'esprit que les addictions sont des pathologies multifactorielles. De nombreux facteurs génétiques sont certainement impliqués dans ces maladies. Ces facteurs constituent une combinatoire de plusieurs allèles de susceptibilités présents dans de nombreux gènes disséminés dans le génome, qui sont aussi en interaction avec l'environnement au sens large. Leur association ne constitue qu'un risque de développer une maladie, c'est pourquoi on parle le plus souvent d'allèles de susceptibilité. De façon très intéressante l'étude de **Levran et ses collaborateurs** montre pour la première fois que l'association de différents SNP augmente très fortement la susceptibilité de développer une dépendance à l'héroïne.

### **Bibliographie :**

- Levran, O., Londono, D., O'Hara, K., Nielsen, D. A., Peles, E., Rotrosen, J., Casadonte, P., Linzy, S., Randesi, M., Ott, J., Adelson, M. and Kreek, M. J., 2008. Genetic susceptibility to heroin addiction: a candidate gene association study. *Genes Brain Behav.* 7, 720-729.
- Liu, Y., Wang, Y., Wan, C., Zhou, W., Peng, T., Liu, Y., Wang, Z., Li, G., Cornelisson, G. and Halberg, F., 2005. The role of mPer1 in morphine dependence in mice. *Neuroscience.* 130, 383-388.
- Veenstra-VanderWeele, J., Qaadir, A., Palmer, A. A., Cook, E. H., Jr. and de Wit, H., 2006. Association between the casein kinase 1 epsilon gene region and subjective response to D-amphetamine. *Neuropsychopharmacology.* 31, 1056-1063.

## **Adaptation du cadre et des soins d'une structure hospitalière d'addictologie aux patients adressés par des CSST**

*Dr Laurent MICHEL, Dr Nadine MEUNIER, Limeil-Brévannes (94)*

Le service d'addictologie de l'hôpital Emile Roux (Limeil-Brévannes, Val de Marne) est une des structures hospitalières de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, spécialisée en addictologie. Il comporte 24 lits d'hospitalisation complète dont 12 de court séjour et 12 de soins de suite et de réadaptation. Ces derniers permettent de prolonger certaines hospitalisations jusqu'à 3 mois. Les patients y sont hospitalisés pour des sevrages à tous produits, des mises en place de traitement de substitution et un travail sur la prévention de la rechute qui peut être prolongé lorsque l'état clinique du patient le justifie ou qu'un départ en post-cure est programmé.

Historiquement, ce service a d'abord été un service d'alcoologie. Il a progressivement accueilli des patients consommant d'autres produits associés à l'alcool, de façon problématique ou pas, puis des patients poly-toxicomanes, pour finalement devenir un service d'addictologie à part entière accueillant tout type de sevrage. Il comprend également une activité de consultation importante et un hôpital de jour en plus de l'hospitalisation temps plein.

Les patients admis en hospitalisation sont soit des patients suivis par des médecins consultants du service, soit sont adressés par des structures de soins ou praticiens libéraux (ils sont alors vus en consultation préalable au moins une fois afin de leur présenter le cadre d'hospitalisation et préciser les objectifs de prise en charge) et pour certaines structures ayant un partenariat ancien avec nous, l'admission se fait sur dossier (faxé).

Avec l'élargissement du recrutement à l'ensemble des pratiques addictives, l'équipe a rencontré des difficultés plus importantes avec certains patients, souvent identifiés comme poly-usagers problématiques de substances psycho-actives. Ces difficultés se traduisaient au niveau institutionnel, conduisant fréquemment à des exclusions ou des sorties prématurées à la demande du patient. Sur un plan institutionnel, notre structure étant habilitée à effectuer des sevrages complexes, différentes questions pouvaient en découler :

- notre niveau d'exigence est-il trop élevé ?
- nos soins sont-ils adaptés à ce type de patients ?
- un travail de préparation plus important est-il nécessaire ?

Une proportion notable de ces patients nous étant adressée par des médecins de CSST de la région parisienne, nous avons réalisé une enquête auprès de ceux nous ayant adressé des patients en 2007 afin d'obtenir quelques éléments de réponse.

Cette enquête de pratique, que nous détaillons ci-dessous, a pour objectif d'**initier une réflexion institutionnelle au sein de notre équipe de soin**, mais aussi au sein de la collégiale d'addictologie de l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris, sur **l'adaptation de l'organisation des soins aux besoins des populations concernées, en évolution constante**.

## LES EXCLUSIONS

En 2007, 265 patients ont effectué 283 séjours (hospitalisation temps plein) dans le service. La moitié (49 %) présentaient (et avaient présenté dans le passé) exclusivement un problème avec l'alcool.

Parmi les 283 séjours, 47 séjours (et 44 patients) ont concerné des patients adressés par 19 CSST, soit 17 % de l'ensemble des séjours. Près d'un tiers (30 %) de ces patients adressés par les CSST ont été exclus (en moyenne après 13,5 jours d'hospitalisation) contre 10 % pour les autres patients :

- 15 % en raison de consommations de substances psycho-actives dans le service, soit deux fois plus que les autres patients (7,5 %). Il s'agissait le plus souvent d'alcool, puis de cannabis et plus rarement d'opiacés.
- 15 % pour des motifs institutionnels (fugue, bagarre, violence) ou de prise en charge (non adhésion aux soins), soit 8 fois plus que les autres patients (2%).

Par ailleurs, 20 % des patients adressés par les CSST sont sortis prématurément à leur demande (après 16 jours d'hospitalisation en moyenne) ; il ne nous a pas été possible de calculer ce taux pour les autres patients.

## L'ENQUETE

### Méthodologie

Un bref questionnaire (7 questions) a été envoyé par courrier postal à chaque praticien de CSST nous ayant adressé un patient au cours de l'année 2007 (un questionnaire par patient lorsqu'ils nous avaient adressé plusieurs patients au cours de l'année), accompagné d'un courrier d'explication et d'une copie du compte-rendu de l'hospitalisation (à titre de rappel).

Parmi les 44 questionnaires initialement adressés (correspondant à 44 patients et 47 séjours), 33 nous ont été retournés par 20 médecins différents (taux de réponse de 75%).

### Résultats

La synthèse des réponses est la suivante :

- *L'hospitalisation a-t-elle répondu*
  - *A vos attentes* : **Oui** : 80% **Non** : 20 % non réponse : 6
  - *A celle du patient* : **Oui** : 74 % **Non** : 26 % non réponse : 10

La deuxième question repose sur une estimation faite par le praticien et non sur un avis direct pris auprès du patient, ce qui explique le taux de non réponse élevé.
- *Pensez-vous que, suite à cette hospitalisation, la situation du patient se soit améliorée ?*  
**Oui** : 73 % **Non** : 27 % non réponse : 3
- *Votre patient a été exclu, pensez-vous que cette exclusion ait influencé négativement son devenir ? (n = 9)*  
**Oui** : 33 % **Non** : 67 %

- *Votre patient est sorti prématurément à sa demande, pensez-vous que cela ait influencé négativement son devenir ? (n= 7)*  
**Oui** : 14 % **Non** : 86 %
- *Pensez-vous qu'un travail plus important de préparation, avant l'hospitalisation, pourrait permettre à certains de vos patients de mieux accepter à adhérer au programme de soins ?*  
**Oui** : 37 % **Non** : 63 %
- *Pensez-vous que le cadre institutionnel hospitalier est adapté à ce type de prise en charge ?*  
**Oui** : 85 % **Oui MAIS** : 11 % (total = 96 %) **Non** : 4% (non réponse : 5)  
La réponse « oui Mais » n'était pas formulée ainsi dans le questionnaire : seules les réponses oui et non étaient proposées. Plusieurs correspondants ont cependant répondu « oui » à la question tout en ajoutant un commentaire modulant leur réponse (attente d'une souplesse dans certains cas particuliers, plus d'individualisation des soins pour les patients en difficulté, pouvoir fermer les yeux lors de consommations dans le service pour certains...), raison pour laquelle cette formulation a été rajoutée dans notre synthèse.
- *Notre seuil d'exigence en termes d'adhésion aux soins ou d'absence de toute consommation (de produits, ou de médicaments non prescrits) dans le service, est élevé. Estimez-vous que ce seuil devrait être maintenu pour garantir un cadre de soins structurant à l'ensemble des patients, ou au contraire être abaissé afin de limiter les exclusions ou les demandes de sortie prématurée de certains patients ?*  
**Oui** : 69 % **Oui MAIS** 24 % (total =93 %) **Non** : 7% (non réponse : 5)  
Même commentaire pour le « oui Mais » que dans la question précédente.

## Discussion

Cette enquête de pratique, effectuée auprès des praticiens des CSST nous adressant des patients pour sevrage hospitalier, nous a permis d'initier une réflexion institutionnelle au sein de notre équipe de soin, mais aussi au sein de la collégiale d'addictologie de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, sur l'adaptation de l'organisation des soins aux besoins des populations concernées, en évolution constante.

La principale conclusion est que si la grande majorité de nos correspondants attribue de l'importance au maintien d'un cadre clair et contenant lors de l'hospitalisation, **une partie importante également attend plus de souplesse et une adaptation du cadre pour les patients les plus en difficulté**. Ces difficultés, qu'elles soient sociales, liées à la sévérité de leurs pratiques addictives ou associées à des troubles psychiatriques, sont fréquentes chez les patients pris en charge dans les CSST. Cette attente est légitime mais n'est pas forcément réalisable au regard des contraintes institutionnelles. Elle pose donc la question de l'adéquation proprement dite du cadre hospitalier à certains patients et des éventuelles étapes préalables ou alternatives envisageables.

Certains patients, notamment ceux vivant dans la plus grande précarité, poly-usagers et/ou présentant des comorbidités psychiatriques, éprouvent les plus grandes difficultés à se conformer à un règlement de vie en collectivité forcément extrêmement exigeant pour eux, la simple démarche de venir en hospitalisation ayant déjà représenté un effort considérable.

En ce qui concerne les attentes des praticiens des CSST vis-à-vis de l'hospitalisation, la majorité de ceux qui se sont exprimés estime que l'hospitalisation a répondu à leurs attentes et à celle de leurs patients, et qu'elle a entraîné une amélioration de leur situation.

Même si les échantillons sont faibles (n = 9 et n = 7), les médecins ne pensent pas que l'exclusion, et encore moins la sortie prématurée à la demande des patients, aient eu une influence négative sur leur devenir.

Une majorité des praticiens pense qu'il n'est pas nécessaire ou faisable d'effectuer un travail de préparation plus important argumentant pour certains que la précarité du patient, au moment de la demande, est telle qu'elle ne permet pas aux patients de se projeter dans la réalité de cette hospitalisation, ou bien que rien ne vaut « l'épreuve de la réalité ».

Les médecins estiment majoritairement que le cadre et le niveau d'exigence du service doivent être maintenus. Plusieurs en soulignent le caractère structurant, thérapeutique ou indispensable, pour ces patients.

D'autres expriment que le patient étant informé à l'avance, il lui appartient de respecter ce cadre, et que l'échec peut lui permettre d'élaborer sur ce fait.

D'autres médecins, enfin, pensent que c'est à nous qu'il appartient de définir et d'appliquer ce cadre, lequel se devant d'être cohérent et protecteur pour l'ensemble des patients hospitalisés.

Cependant, une part d'entre eux, le quart, regrettent que pour certains de leurs patients qui ont été exclus, le cadre n'ait pu être assoupli, et auraient souhaité soit un accompagnement plus actif (NDLR : prévenant la cause de l'exclusion), soit une reprise de la consommation ou de la transgression, une ré-interrogation de la motivation, et le bénéfice d'une seconde chance. Ils reprochent à ce cadre trop rigide d'exclure de fait les patients les plus difficiles, les plus en échec, qui ne trouvent leur place dans aucune structure.

Deux médecins (10 % des réponses) se sont prononcés catégoriquement et sans appel pour un niveau d'exigence plus bas et un cadre moins rigide.

Les souhaits d'assouplissement du cadre, pour certains patients, notamment les plus en échec, font écho aux difficultés et hésitations que nous éprouvons parfois à décider et à mettre en œuvre l'exclusion de certains patients. L'acte d'exclure, symboliquement violent, manifestation ultime de rejet par une institution censée accueillir et soigner, s'accompagne également souvent de conséquences immédiates néfastes (rejet par la famille, parfois l'employeur, retour à la rue...).

La facilité serait donc pour nous de « fermer les yeux », de faire une exception, et il nous arrive bien sûr de le faire. Cependant, nous sommes alors souvent confrontés à des difficultés :

- Poursuite du comportement ou de la consommation, devenant alors gênantes, voire provocantes pour d'autres patients, (eux-mêmes éventuellement en difficulté avec le produit).
- Incitation d'autres patients à consommer, en particulier lorsqu'il s'agit du cannabis, volontiers partagé avec nécessité finalement d'exclure plusieurs patients.
- Tension avec l'équipe, qui accepte également mal le « 2 poids, 2 mesures », insécurisée par le sentiment que le cadre « bat de l'aile », ressentant également l'injustice, et craignant devoir gérer des contradictions apparentes face aux patients. Le partage de la décision avec l'équipe, le travail d'information et de reprises doivent être constants et sont essentiels.

**Le sentiment d'injustice est de toute façon fréquent.** Ceux qui ont été exclus peuvent ne pas l'être au même moment que d'autres ayant partagé la consommation dans le service, soulevant des interrogations aussi bien chez l'exclu que chez ceux y ayant échappé. Nous ne décidons évidemment d'une exclusion pour consommation que lorsque celle-ci nous apparaît comme certaine du fait d'une convergence d'éléments (déclaration du patient lui-même, témoignage concordant de plusieurs autres patients, produits retrouvés dans les effets personnels, toxiques urinaires ou éthylotest positifs). Dans le doute, certains échappent à l'exclusion.



**Il nous paraît ici important de souligner que les contrôles urinaires doivent être utilisés avec la plus grande prudence, les faux positifs et les faux négatifs étant fréquents, et ne devraient pas constituer des arguments uniques pour justifier une exclusion (sauf pour les éthylomètres, très fiables).**

Lorsque l'exclusion est justifiée par des d'autres transgressions du contrat ou une non adhésion aux soins, elle n'intervient généralement qu'après plusieurs incidents, et après discussion institutionnelle. La décision est alors souvent perçue comme subjective par le patient et/ou les autres patients, l'incident la motivant n'étant souvent pas plus important que d'autres, apparemment banalisés.

Enfin, il nous faut souligner que cette enquête souffre peut-être de ce que l'on qualifie habituellement de biais de « désirabilité ». Les questionnaires envoyés n'étaient pas anonymisés, étaient adressés à des correspondants que nous connaissions tous personnellement, et qui malgré tout avaient besoin de préserver des liens satisfaisants avec nous. Cela a peut-être influencé leur réponse et pourrait amener à tempérer certaines réponses très favorables.

## CONCLUSION

Les patients, adressés par les CSST en 2007, ont posé effectivement plus de problème dans le service que les autres patients. Les médecins des CSST qui nous les ont adressés auraient souhaité, pour un quart d'entre eux, que nous puissions être plus souples, et en particulier plus tolérants pour certains de leurs patients particulièrement en échec et ayant transgressé le cadre.

Les résultats de cette enquête, associés au constat d'un nombre important de séjours raccourcis de notre fait ou de celui du patient, (50 % au total) nous interrogent sur nos capacités à prendre en charge et nous incitent à une réflexion au sein du service, mais aussi plus générale sur de possibles adaptations de notre cadre et de nos soins.

Comment parvenir à faire du cas par cas, (et au regard de quels critères, de « difficultés particulières ») dans un service d'addictologie, accueillant 25 patients généralement fragiles, vulnérables, partageant un même lieu, des activités souvent collectives, du temps à échanger, observer... et dont le cadre se doit à notre sens d'être protecteur (vis-à-vis des produits), structurant et cohérent pour l'ensemble des patients ?

**Annonce : Congrès européen à Zagreb en Croatie, du 28 au 30 mai 2010**



**Europad**  
European Opiate Addiction Treatment Association

9<sup>th</sup> International Conference 9<sup>e</sup> Conférence internationale

28-30 May 2010 28-30 Mai 2010

**The Westin Zagreb Hotel, Croatia Hôtel The Westin Zagreb, Croatie**

# Résultats de l'enquête de satisfaction « Subutex® vs génériques » menée dans les Alpes-Maritimes, au cours du 1<sup>er</sup> trimestre 2008

Dr Jean-Marc COHEN \*, Nice (06)

\* : Coordinateur Médical du Réseau Addictions des Alpes-Maritimes (GT.06)

## Contexte :

Le réseau GT.06 (Généralistes et Toxicomanie 06) s'est fait l'écho de nombreuses difficultés rencontrées par des médecins prescripteurs de Subutex® face à des patients refusant la délivrance du générique par leurs pharmaciens. Ces derniers sont en effet « astreints » par la Caisse à un objectif quantitatif de génériques à substituer aux médicaments princeps. Les officines qui délivrent des traitements de substitution par Subutex® se trouvent ainsi quasiment obligées de délivrer un générique du Subutex® à leurs patients, afin de pouvoir atteindre cet objectif.

Le passage au générique est souvent mal « vécu » par les patients, avec plainte auprès de leur médecin. Les principales raisons invoquées au cours des consultations pour ne pas prendre le générique sont :

- moindre effet, d'où l'augmentation des posologies avec, pour conséquence, des chevauchements thérapeutiques,
- des comprimés non sécables,
- une mauvaise fonte sous la langue,
- un mauvais goût,
- apparition d'effets secondaires
- des comprimés moins facilement injectables (!).

L'équilibre thérapeutique acquis souvent après de nombreuses années, reposant sur une alliance patient-médecin-pharmacien, nous a semblé rompu ou pour le moins remis en question pour de nombreux patients. Afin d'objectiver ce phénomène, GT 06, après en avoir informé la CPAM, a décidé de faire une enquête.

## Méthodologie :

Un questionnaire rapide et simple à remplir a été adressé à l'ensemble des médecins prescripteurs de Subutex®, connus de GT 06, pour faire partie d'un des CSST (Centre de Soins Spécialisés pour Toxicomanes) du 06, ou pour avoir participé à au moins une réunion de synthèse, dans le cadre du travail en réseau, soit au total une cinquantaine de médecins.

## Synthèse des résultats :

GT 06 a reçu 110 questionnaires remplis, provenant globalement pour moitié de médecins de CSST et moitié de médecins généralistes de ville.

Sur les 110 patients interrogés, 96 ont essayé le générique (87%), 14 ne l'ont pas essayé (13%).

**Nombre de patients n'ayant pas essayé le générique : 14 (13 %)**

- **Nombre de patients à qui le générique n'a pas été proposé : 7 (6,5 %)**
- **Nombre de patients ayant refusé l'essai : 7 (6,5 %)**

### Raisons des refus :

- 1 patient 'attaché' au Subutex®
- Comprimés non sécables
- Car 'shoote' le Subutex®
- 'Ce n'est pas pareil'
- Pour ne pas déséquilibrer le traitement annexe (benzodiazépine) en voie de régression.

Sur les 96 essais :

- 69 patients ont refusé de poursuivre le générique, soit 72 % et
- 27 ont souhaité le poursuivre, soit 28 %.

Globalement, avec ou sans essai,  $7 + 69 = 76$  patients sur 110 ne veulent pas d'un générique du Subutex<sup>®</sup>, soit 69 % des patients interrogés.

Le principal « incitateur » au générique est le pharmacien, retrouvé dans 85 % des cas.

Le principal générique essayé est celui du Laboratoire MYLAN (55%).

#### Les raisons invoquées pour ne pas poursuivre l'essai (n = 69 / 96) :

- moindre effet que le Subutex<sup>°</sup>, d'où augmentation des posologies : 45 (47%)
- mauvaise fonte sous la langue : 20 (21%)
- mauvais goût : 19 (20%)
- comprimés non sécables : 14 (15%)
- effets secondaires ou autres raisons invoquées : 12 (13%)
  - *ce n'est pas le même médicament*
  - *migraines*
  - *aigreurs d'estomac*
  - *comprimés trop petits*
  - *psychologique*
  - *nausées*
  - *sueurs*
  - *non « shootable »*

#### Les raisons invoquées pour poursuivre l'essai (n = 27 / 96) :

- même effet que le Subutex<sup>®</sup> à posologie identique : 23 (24%)
- meilleure fonte sous la langue : 13 (13%)
- meilleur goût : 12 (12%)
- sans raison particulière invoquée : 4 (4%)

Entre les 2 groupes, il ressort que les 3 principales raisons objectivées de ne pas passer au générique sont : l'effet, la fonte et le goût du médicament.

	Groupe « pas de poursuite de l'essai »	Groupe « poursuite de l'essai »
Effet du médicament	Moindre 47%	Identique 24%
Fonte sous la langue	Mauvaise 21%	Meilleure 13%
Goût	Mauvais 20%	Meilleur 12%

#### Conclusion :

Le paradoxe, au nom du principe d'économie – que GT 06 ne remet aucunement en question – est que de nombreux patients (47 %) resteraient équilibrés quant à leur substitution opiacée, au prix d'une augmentation de la posologie de leur traitement générique.

Au final, y aurait-il réellement économie ?

Toutes les raisons invoquées par les patients ont été retrouvées dans cette enquête. D'où la proposition suivante : « Certes les MSO (Médicaments de Substitution Opiacée) sont des traitements à part entière. Il n'empêche que l'investissement psychologique mis dans ces traitements et, pour certains, une efficacité déclarée moindre, nous autorise à recommander à la Caisse de bien vouloir respecter la volonté de ces patients. Le rôle du soignant n'est-il pas de s'adapter à la personnalité de ses patients ? Concrètement, nous demandons à la Caisse de bien vouloir admettre qu'un certain nombre de patients ne veulent pas du générique et qu'ils se voient donc prescrire des ordonnances avec la mention 'non substituable' ».

## Une coalition d'associations demande l'ouverture de salles de consommation de drogues à moindre risque à Paris

*Bernard BERTRAND\*, Carpentras (84)*

\* : Chercheur en science sociale, Membre de la coalition associative pour l'ouverture de salles de consommation de drogues à moindre risque.

Le 19 mai 2009, lors de la journée mondiale des Hépatites, une coalition d'associations (ASUD, ANITeA, Act up Paris, Safe, Gaïa Paris, SOS Hépatites et [salledeconsommation.fr](http://salledeconsommation.fr)) ont ouvert une salle de consommation de drogues à moindre risque [a] - SCMR - rue Belleville à Paris. Cette SCMR fût réinstallée les 11 et 12 juin lors des journées de l'ANITeA. à la cité des sciences de La Villette à Paris, au colloque européen THS 9 à Biarritz en octobre et au Forum SOS Hépatites à Strasbourg à la mi-novembre.

Depuis, de nombreuses personnalités du monde médical (Dr Lowenstein William, Pr Reynaud Michel, Dr Lebeau Bertrand, Dr Lhomme Jean-Pierre, Dr Michel Laurent...), du monde politique (Les Verts, Mouvements des Jeunes Socialistes, Elus Locaux Contre le Sida...) et des associations (Association Française de Réduction des risques, SOS Drogues International, Solidarité Enfants Sida...) ont apporté leur soutien à cette initiative (cf. liste des signataires sur <http://www.salledeconsommation.fr/associationsetpe/>).

De plus, le 9 juin dernier, le conseil de Paris a voté un vœu déposé par le groupe communiste et des Elus du Parti de Gauche relatif à la politique de réduction des risques liés à l'usage de drogue. Ce vœu demande l'ouverture d'un débat sur les salles de consommation.

Mais d'autres réactions (très peu en réalité) fantasmagoriques, bien tranchées et assez simplistes, sur ce qu'il convient de faire ou pas faire pour les toxicomanes viennent de ceux qui font de la guerre à la drogue, une guerre aux drogués :

- Parents contre la drogue : "Donner à une personne les moyens de se droguer revient ni plus ni moins à précipiter sa déchéance, à l'enfoncer plus profondément dans le marécage de la consommation de drogues, le tout en se drapant d'une bonne conscience."
- Auteur inconnu : "vous allez crevez avec votre drogue... mais proprement !"

En premier lieu, dire que les SCMR entretiennent la consommation de drogues car c'est bien de cela dont il s'agit dans ces propos, c'est remettre en cause la politique de Réduction des Risques (RdR) alors que les résultats plus que positifs ne sont plus à démontrer.

Les SCMR font partie intégrante de cette politique, pragmatique qui vise à minimiser les dommages sanitaires et sociaux, alors même que les personnes sont encore dans une phase de consommation. En d'autres termes, il s'agit de maintenir et de préserver l'état de santé et l'intégration sociale des personnes consommatrices. Aujourd'hui, ce sont 81 SCMR implantées dans 9 pays [b]. **Et la France ?**

En France et ailleurs dans le monde, il existe d'autres offres qui s'inscrivent dans ce cadre. On peut mentionner la possibilité de manger gratuitement, de se laver, de dormir pour une somme modique, etc. Ces mesures s'adressent à toute personne - toxico-dépendante ou non - qui se trouve dans une situation de grande précarité. Ces offres font partie des mesures traditionnelles que propose un pays pour venir en aide aux plus démunis et ne sont pas contestées.

La question des SCMR est plus délicate, car elle s'adresse spécifiquement à des consommateurs de drogues et c'est là que le bât blesse, car soutenir l'ouverture de SCMR demande l'acceptation, dans notre société (comme dans toutes les autres) de l'existence de personnes qui consomment des drogues.

Cela demande également d'accepter, dans l'immédiat, notre impuissance à aider et à guérir, ainsi que notre colère devant cette souffrance visible. La répression ne peut, à elle seule, répondre à cette problématique. Alors que faire ?

Nous, professionnels, soutenons qu'il faut être avant tout réaliste pour préserver la santé des consommateurs de drogues et leurs liens avec les dispositifs socio-sanitaires. Cette approche, qui repose sur le postulat que l'on ne peut contraindre une personne à entreprendre une sortie de sa dépendance, implique qu'il faut accepter les toxicomanes et les aider lorsqu'ils le demandent. Dès lors, pourquoi leur refuser des conditions décentes de consommation ?

Notre position individuelle ou collective sur la question des dépendances ne doit pas être liée à notre position vis-à-vis des personnes toxico-dépendantes. La question n'est pas tant d'être pour ou contre les drogues- sur cette question nous sommes majoritairement tous d'accord - mais plutôt de nous interroger sur notre capacité à tolérer des toxicomanes dans notre société.

Cette position est certes plus délicate et mérite d'être débattue, mais elle permet d'être contre la consommation de drogues sans pour autant être contre les toxicomanes. Il faut s'y faire, même si l'on souhaite l'abstinence et la réinsertion pour tous les consommateurs de drogues, ceci ne se fait pas en un claquement de doigts et cette démarche prend du temps. Pendant ce temps, autant que les pratiques de consommation soient le moins dommageables possible. Alors OUI aux salles de consommation à moindre risque, à comprendre comme une mesure intelligente, pragmatique, un outil supplémentaire à apporter dans le dispositif français pour les toxico-dépendants qui vise à permettre aux plus vulnérables d'accéder à des structures d'aide, d'accompagnement et de soins.

Signez l'appel pour l'ouverture de salles de consommation :

<http://www.salledeconsommation.fr/soutien19-05-09/>

Et obtenez plus d'info sur : <http://www.salledeconsommation.fr>

## **[a] Les Salles de Consommation de drogues à Moindre Risque (SCMR) permettent de :**

### **1 - Réduire les problèmes de Santé pouvant découler de la consommation de drogues :**

- ❑ *Limiter l'incidence de la transmission des Hépatites virales (VHB et VHC), du VIH et autres virus transmissibles par le sang.*
- ❑ *Réduire le développement d'abcès, d'endocardites et d'autres problèmes de santé pouvant résulter de la consommation de drogues lorsque celle-ci se déroule dans un cadre non hygiénique (Cages d'escalier, entrées d'immeuble, shooting galleries, piqueries, squats, toilettes publiques, squares...).*

### **2 - Réduire les nuisances associées à l'usage de drogues dans les lieux publics et semi-publics :**

- ❑ *Réduction de la visibilité de l'usage*
- ❑ *Réduction de la criminalité*
- ❑ *Réduction du nombre de seringues usagées laissées à la traîne dans l'environnement (Réduction de l'incidence de la transmission de maladies virales et les accidents par piqûre accidentelle).*

### 3 - Améliorer l'accès aux services socio-sanitaires et thérapeutiques chez les consommateurs de drogues les plus marginalisés :

Il s'agit d'améliorer l'accès aux soins et de toucher les consommateurs qui n'utilisent pas les services socio-sanitaires et/ou thérapeutiques.

### 4 - Promouvoir l'éducation aux risques liés à l'usage de drogues :

Les SCMR permettent une éducation et information sur les pratiques de consommation à moindre risque directement au moment de l'acte. Cette éducation et cette information sont adaptées aux risques observés contrairement aux programmes d'échange de seringues qui envoient un message sibyllin : nous savons que certaines personnes consomment des drogues et afin de diminuer les risques sanitaires, nous leur donnons des seringues et autres matériels stériles, mais en revanche, nous ne voulons pas les voir consommer devant nous et encore moins dans nos structures.

### 5 - Réduire les coûts des services de Santé liés à la consommation de drogues :

Le rapport coût-efficacité avantageux de l'instauration de SCMR doit inciter les décideurs politiques à l'action. Outre la perte tragique et coûteuse de vies humaines, certains méfaits peuvent être évités ou atténués et entraîner des gains sur le plan économique en soins de la Santé (traitement pour maladies chroniques, services d'urgence...) à l'instar de la mise en place des programmes d'échange de seringues pour limiter la propagation du VIH. Les coûts d'application de lois répressives de lutte contre la délinquance et de la toxicomanie peuvent également diminuer : ces ressources pourraient alors être consacrées à la prévention, au traitement et aux soins de Santé.

### **[b] Petit « bottin » des SCMR : il y a aujourd'hui 81 SCMR réparties sur 45 villes dans le monde :**

- ALLEMAGNE : 20 SCMR réparties dans les villes de Francfort (4), Hanovre (1), Hambourg (8) et Saarbrück (1), Münster (1), Wuppertal (1), Essen (1), Cologne (1), Dortmund (1) et Aix-la-Chapelle (1).
- PAYS-BAS : 31 SCMR réparties dans les villes d'Amsterdam (9), Apeldoorn (1), Arnhem (1), Den Bosch (1), Breda (1), Eindhoven (1), Groningen (1), Heerlen (1), Maastricht (1), Nijmegen (1), Rotterdam (7), Tilburg (1), Utrecht (3), Venlo (1) et Zwolle (1) et des structures non-officielles tolérées par l'État dans plusieurs autres villes.
- SUISSE : 17 SCMR réparties dans les villes de Bâle (3), Heerbrugg (1), Bern (1), Olten (2), Riehen (1), Schaffhausen (1), Solothurn (1), Winterthur (1), Chur (1), Zurich (3), Bienne (1) et Genève (1).
- ESPAGNE : 6 SCMR réparties dans les villes de Madrid (1), Bilbao (1) et Barcelone (3 + 1 unité mobile).
- LUXEMBOURG : 1 SCMR à Bonnevoie et une deuxième est à l'étude.
- NORVEGE : 1 SCMR à Oslo.
- CANADA : 1 SCMR à Vancouver et peut-être 1 prochainement à Québec).
- AUSTRALIE : 1 SCMR à Sydney.
- AFGHANISTAN : 3 SCMR à Kaboul (non officielles).
- ANGLETERRE : À la fin des années 1960 et jusqu'au début des années 1970, plusieurs cliniques médicales et centres de jours londoniens étaient dotés de salles où les usagers de drogues illicites avaient la possibilité de s'injecter en toute quiétude mais sous contrôle médical. Il n'existe aucune SCMR officielle actuellement.
- D'autres pays comme la SLOVENIE, le PORTUGAL, la BELGIQUE et les Etats-Unis (Etat de Californie et la ville de New York) étudient la mise en place de SCMR.

## Analyses bibliographiques :

### **One-Year and Cumulative Retention as Predictors of Success in Methadone Maintenance Treatment : a Comparaison of Two Clinics in the United states and Israel.**

*Einat PELES, Mary-Jeanne KREEK et al. J. Addict Dis.2008 ; 27 (04) :11-25*

L'objectif de cette étude est de déterminer les facteurs prédictifs de bons résultats du traitement entre deux centres spécialisés, l'un à Tel-Aviv (Israël), et l'autre à Las Vegas, (Nevada), en comparant les caractéristiques des patients. 302 à Las Vegas et 492 à Tel-Aviv ont été inclus dans cette étude.

Caractéristiques cliniques : Les patients venant de Las Vegas étaient plus âgés ( $43,4 \pm 9,4$  vs  $36,7 \pm 8,5$  ;  $F=105,7$  ;  $P<0,0005$ ) et leur durée de consommation d'opiacés était plus longue ( $17,5 \pm 11,0$  vs  $13,9 \pm 8,3$  ;  $F=27,4$  ;  $P<0,0005$ ). Une proportion plus élevée de patients étaient positifs aux marqueurs de l'hépatite C (HVC+) dans l'échantillon venant de Las Vegas (82,5% parmi les 252 testés vs 56,9% parmi les 459 testés). Les auteurs ont également observé un nombre plus important d'analyses urinaires positives pour la cocaïne, les amphétamines, et le THC lors de l'admission des patients à Las Vegas. Les patients de Tel-Aviv consommaient plus de benzodiazépines que ceux de Las Vegas (55,8% vs 27,8%).

Résultats : Après 1 an en MMT, le taux de rétention des patients de Tel-Aviv était plus élevé que celui des patients de Las Vegas (73,6% vs 61,6%). Il n'y pas de différence significative entre les deux centres quant au nombre d'individus ayant arrêté leur consommation d'opiacés illicites (65,8% vs 64,9%).

Les patients de Tel-Aviv restaient en moyenne plus longtemps en traitement (3,3 ans CI 95% = 3,1-3,6 vs 2,1 ans : CI 95% = 1,9-2,3 ; log rank = 60,6 ;  $P<0,0005$ ). **Les critères favorisant la rétention en MMT dans les deux centres étaient l'âge et des posologies de méthadone supérieures ou égales à 100 mg/jour après 1 an de traitement ou lors du dernier mois de traitement** (Tel-Aviv OR [odds ratio] = 2.1, intervalle de confiance [IC] 95% = 1,6-2,9; Las Vegas OR = 1,8, IC 95% = 1,3-2,5). A Tel-Aviv, le fait de ne plus consommer d'opiacés (OR = 1,7, CI 95% = 1,4-2,2) et de benzodiazépines après 1 an de traitement permettait d'obtenir de meilleurs résultats. Pour les patients venant de Las Vegas, les critères associés au taux de rétention était l'arrêt des consommations de cocaïne et d'amphétamines après 1 an de traitement et un âge inférieur ou égal à 30 ans lors de l'admission.

**Les auteurs de cette étude, connus mondialement pour leurs travaux sur les traitements de substitution, ont constaté, dans les deux centres étudiés (Tel-Aviv et Las Vegas), que des posologies élevées de méthadone ( $\geq 100$  mg dans cette étude) étaient associées à un taux de rétention en MMT plus important.**

Ce résultat confirme d'ailleurs ceux de nombreuses études sur ce sujet. Les auteurs concluent également que dans les deux centres, le taux de rétention n'était pas corrélé avec des consommations abusives de cocaïne ou de benzodiazépines lors de l'admission. Les auteurs soulignent que de meilleurs résultats sont obtenus lorsque les équipes soignantes sont formées, empathiques, que la dépendance aux opiacés est perçue comme une véritable maladie, et que les posologies de méthadone sont adéquates (évaluation clinique des patients et confirmation par dosage sérique).

## Methadone and impairment in apprehended drivers

Jean-Paul BERNARD, Jørg MORLAND, Mette KROG, Hassan Zaré KHIABANI  
*Addiction* Volume 104, Numéro 3

**Résumé** : Cette étude norvégienne vient d'être publiée dans la revue *Addiction*, et a pour objectif de déterminer, chez les conducteurs en infraction, l'existence d'une corrélation entre la concentration sanguine de méthadone et la diminution de l'aptitude à conduire. En Norvège, selon les recommandations nationales (Norwegian guidelines), les patients qui suivent un traitement de substitution aux opiacées (buprénorphine ou méthadone), sont autorisés à conduire un véhicule à moteur. C'est le médecin qui assure la prise en charge du patient qui peut le qualifier apte ou non à conserver son permis de conduire.

**Méthodes** : Le département de toxicologie légale et de toxicomanie à l'Institut Norvégien de Santé publique (DFTDA) a analysé tous les échantillons sanguins des conducteurs soupçonnés de conduire sous l'influence de drogues. Les analyses sanguines positives à la méthadone ont été collectées entre juin 2001 et décembre 2006.

**Résultats** : Sur une période de 5,5 ans, 25 000 individus ont été suspectés de conduire sous l'influence de drogues et 635 présentaient de la méthadone dans leurs échantillons sanguins (2-4% par an). Ces conducteurs sont essentiellement des hommes (> 80%), entre 30 et 40 ans. Les prescriptions de méthadone enregistrées varient de 10 mg à 330 mg par jour. La présence de méthadone seule dans le sang était très rare (environ 2% des cas soit 10 individus). Chez une large proportion d'individus (625), les auteurs ont identifié, en plus de la présence de méthadone, en moyenne 3 autres substances, et dans plusieurs échantillons, jusqu'à 8 substances additionnelles. **Dans de nombreux cas, des substances médicamenteuses ont été détectées dans les échantillons sanguins, dont des benzodiazépines dans 90% des cas.** Une analyse plus approfondie de ces cas a révélé que la majorité des médicaments (> 50%) étaient détectés à des taux sanguins trop élevés pour être compatibles avec un usage thérapeutique. Une différence significative de concentration de méthadone a été observée lorsque la méthadone était présente seule dans le sang [en moyenne 0,46 mg / l (écart 0,19-0,65)] et lorsqu'elle était associée à d'autres substances psychoactives [en moyenne 0,28 mg / l (écart 0,06 -1,24)] (Test U de Mann-Whitney,  $P < 0,05$ ).

Un test clinique d'altération de l'aptitude à conduire (CTI : *Clinical Test of Impairment*) a été réalisé, conjointement aux prélèvements sanguins chez 577 individus positifs à la méthadone. La majorité de ces conducteurs (476) ont été jugés comme présentant une altération de leurs facultés. Cependant, les auteurs n'ont pu établir de corrélation significative entre la concentration de méthadone détectée dans le sang et les résultats du test CTI (facultés altérées/non altérées).

**Commentaire du comité scientifique** : Bien que cette étude se limite aux conducteurs appréhendés, les auteurs soulignent que les résultats obtenus sont en faveur de la législation norvégienne qui autorise la conduite automobile des patients avec une posologie de méthadone stable et ne consommant pas d'autres substances (prescrites ou obtenues de manière illégale). En effet, aucune corrélation n'a pu être démontrée entre la concentration de méthadone dans le sang et une possible altération de l'aptitude à conduire (mesuré par le CTI). Ces résultats confirment d'ailleurs ceux de travaux récents chez des patients en traitement de longue durée par la méthadone, indiquant une diminution des capacités psychomotrices sans pour autant engendrer un impact significatif sur la conduite (Schindler S.D et al. 2004, Lenne M.G. 2003)



Autre point important, dans cette étude de Jean-Paul Bernard et al., la majorité des conducteurs traités par la méthadone consommaient également des benzodiazépines (90% des cas). L'interaction entre la méthadone et les benzodiazépines pourrait être susceptible de perturber l'aptitude à la conduite automobile et augmenter ainsi le risque d'être appréhendé par les forces de police. Les effets négatifs de ce groupe de médicaments sur la conduite sont bien documentés, et il est donc important de prendre en considération ce risque chez les patients en MMT.

## **Vient de paraître :**

# 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

Novembre 2009

**Spécial**

## Mortalité et Traitements de Substitution Opiacée

*Impact des traitements et risques d'overdose*

Pour vous le procurer, veuillez vous adresser à la rédaction du Flyer : [novamb@club-internet.fr](mailto:novamb@club-internet.fr)

## **Commentaires de lecture adressés à la rédaction**

### **# Concernant l'article de Philippe VENTROU (La Rochelle) dans le Flyer 37 « Une pratique de TSO en médecine générale et libérale ».**

J'ai trouvé cet article très riche en réflexions notamment sur la relation thérapeutique du médecin généraliste avec le patient usager de drogues. Ayant les mêmes références que l'auteur, je partage très largement les idées développées dans ce texte :

- l'approche positive centrée sur le ressenti de la personne et dénuée de tout jugement,
- le travail nécessaire du clinicien sur ses propres représentations pour se débarrasser de la tentation de pouvoir, omniprésente chez les médecins.

L'interrogation lancée par l'auteur sur la définition de la guérison en matière d'addiction me semble aussi très pertinente ; elle renvoie à l'idée qu'il n'y a pas de durée optimale pour la prescription d'un TSO, comme le précise la conférence de consensus de 2004 et que l'essentiel réside dans les capacités du patient à évoluer dans son comportement, sa vie sociale et affective et à faire des choix favorables pour sa santé physique et mentale.

Sans reprendre toutes ces idées, celle qui me paraît la plus importante est l'inscription du travail clinique du soignant dans un processus, un cheminement qui s'étale sur plusieurs années voire toute une vie.

L'auteur met bien en lumière le rôle du médecin généraliste, investi dans le domaine des addictions, qui se trouve confronté à l'épreuve du temps, chronicisé dans sa relation thérapeutique avec le patient. Pourtant, le renouvellement du TSO nécessite de la vigilance pour repérer les premiers signes d'une éventuelle dépression ou d'une rechute mais aussi de la souplesse et de la disponibilité pour s'adapter au rythme du patient.

N'oublions pas que près de 90% des patients sous TSO sont suivis par un médecin généraliste dont il faut souligner la place originale et indispensable, dans le dispositif de soins en addictologie. Le médecin généraliste a l'habitude de suivre des patients atteints de maladie chronique (HTA, diabète, dysthyroïdie...) et

assure une prise en charge somatique globale du patient dont il connaît souvent la famille et l'entourage. Sa pratique clinique s'inscrit donc naturellement dans la durée. Il est par ailleurs un acteur de santé de proximité, disponible et facilement accessible pour le patient.

Ces atouts du médecin généraliste sont essentiels en addictologie car l'approche du patient ne saurait évidemment se limiter à sa consommation de produits psycho-actifs. Son rôle est complémentaire de celui des CSAPA et unités d'addictologie qui assurent une prise en charge pluridisciplinaire de patients souvent complexes et moins autonomes. L'échange clinique entre les soignants de ces structures et le médecin généraliste est indispensable pour permettre au patient de construire une trajectoire de soins cohérente.

Enfin, la notion de cohorte de patients sous TSO, suivis par leur médecin généraliste et de l'évaluation de leur bien-être me semble capitale. Pourquoi certains patients trouvent l'énergie de s'en sortir après des années de galère et d'autres continuent de végéter sous TSO après plusieurs années de traitement ? Cela renvoie au "monde intérieur du patient" selon la formule de l'auteur et à la capacité du clinicien à le faire émerger. Je ne sais pas s'il est possible de quantifier cela sous forme de score mais cela m'intéresse de prendre connaissance des travaux du groupe de Philippe VENTROU sur le SEEBE.

*Xavier AKNINE*

*Médecin Généraliste à Gagny ( 93)  
& Addictologue Hôpital J. Verdier à Bondy  
dr.aknine@wanadoo.fr*

### **# Concernant l'article de Laure NACACHE et al. dans le Flyer 36 « Méthadone et grossesse, revue de la littérature et données récentes ».**

Il me semble que la grossesse n'est pas le moment propice pour un sevrage (*en dehors du risque de fausse couche, je pense notamment au stress et à un glissement vers d'autres consommations qui ne seront évidemment pas assumées : les prises d'alcool ou de benzodiazépines pour compenser l'arrêt de l'héroïne ou pour masquer leur culpabilité d'être une mère toxicomane*).

Il ne faut pas oublier que nous avons à faire à une population fragile et indifférenciée. L'avantage des TSO et notamment de la méthadone durant la grossesse permet d'instaurer un suivi régulier et de préparer la venue du nouveau-né, tant sur le plan psychique (déni de la grossesse pour certaines) que sur le plan social (déclaration, suivi PMI, lien avec les équipes de gynéco-obstétriques...). Le suivi méthadone permet d'avoir également un regard sur les éventuelles consommations annexes dommageables sur le fœtus.

Au sujet du syndrome d'abstinence néonatale d'une mère sous TSO, ces symptômes sont, pour l'irritabilité, pas très spécifique et peuvent aussi traduire une anxiété liée à l'inexpérience de ces femmes, leur peur du jugement de l'autre et les fantasmes des équipes par rapport à la toxicomanie de ces mères. Le taux de sevrage des nouveau-nés de ces femmes, suivies durant leur grossesse par un MSO n'est que de 1 sur 2 (et encore !) et je souhaite que nous prenions en compte les conséquences psychiques sur la relation mère-enfant de l'instauration trop systématisée de morphine chez ces nouveau-nés. Cette pratique complique considérablement le lien mère-enfant car ces jeunes femmes se sentent parfois coupables d'imposer un opiacé et un séjour d'un mois à leur enfant, alors qu'elles étaient souvent ambivalentes quant à la mise sous TSO au début de la grossesse avec une volonté de sevrage « à tout prix » pour devenir une « bonne mère ». Cette période d'hospitalisation où nous voulons finalement bien faire en faisant participer la maman au sevrage de leur enfant peut être mal vécue.

Le risque, c'est que ces femmes dissimulent leur substitution pour bénéficier d'un statut de « mère normale » avec un risque de devoir gérer le sevrage de leur enfant à domicile. La déclaration aurait permis une continuité du soin avec l'équipe de PMI formée au dépistage et au lien avec les équipes SST et pédiatrie. La solution va vers un renforcement du nursing mais aussi vers un recours plus systématique des équipes spécialisés pour un accompagnement de ces patientes et des équipes d'obstétrique et de pédiatrie. Le lien entre addictologues, gynécologues et pédiatres doit être primordial pour garantir à ces femmes une préparation d'un lien mère-enfant durable.

Il faudrait aussi parler de l'allaitement, une pratique déjà compliquée lorsqu'il s'agit de femmes non dépendantes, alors on peut très vite s'imaginer les réponses données à ces femmes qui osent évoquer l'allaitement !

*Dr Olivier POUCKET  
Intersecteur des Pharmacodépendances de  
Moselle, CHS Jury les Metz (57)*

-----  
**Les infos brèves de la rédaction**

**Le cannabis et certaines benzodiazépines pourraient faire varier les taux sériques de méthadone**

Une équipe australienne (R Hallinan , A Byrne) et une équipe suisse (CB Eap, JJ Deglon) ont évalué dans le cadre d'un protocole commun, avec des techniques comparables, l'impact de la consommation de tabac, alcool, benzodiazépines (BZD) et cannabis sur les taux plasmatiques de méthadone. Les taux plasmatiques de (*R*)- et (*S*)-méthadone ont été mesurés 24 heures après la dernière prise chez 77 sujets australiens et 74 sujets suisses régulièrement traités par méthadone et ne recevant pas d'autre prescription qu'un éventuel traitement par BZD. L'auto-déclaration des consommations de substances psycho-actives était confrontée aux résultats des tests urinaires.

La mesure des taux plasmatiques de méthadone utilisée était le rapport de la concentration de (*R*)- et (*S*)-méthadone sur la posologie quotidienne de méthadone (C/P), reflétant mieux la biodisponibilité et la clairance réelle de méthadone. Dans les 2 groupes, seules la consommation de cannabis (au moins une fois au cours de la période explorée) et des posologies quotidiennes élevées de méthadone étaient significativement associés à des taux plasmatiques (C/P) plus faibles de (*R*)- et (*S*)-méthadone 24 heures après la dernière prise.

L'association entre des posologies quotidiennes élevées de méthadone et des taux plasmatiques résiduels faibles a déjà été observée et pourrait s'expliquer par une auto-induction du métabolisme hépatique de méthadone ou une saturation de la liaison protéique plasmatique de méthadone réduisant le rapport concentration

plasmatique totale/posologie quotidienne sans réelle modification de la fraction libre.

**C'est par contre la première fois qu'une association entre consommation de cannabis et taux plasmatiques résiduels de (R)- et (S)-méthadone (C/P) est notée.** Elle pourrait être liée à une induction des cytochromes hépatiques CYP1A2 accélérant le métabolisme de la méthadone bien qu'aucune association n'ait été retrouvée entre tabagisme et taux plasmatiques de méthadone. Une autre explication pourrait être l'inhibition par les cannabinoïdes de l'activité de la glycoprotéine P, responsable du transport transmembranaire de méthadone. Une association significative entre la prise de BZD et les taux plasmatiques de méthadone n'a été retrouvée que dans le groupe suisse pour les taux plasmatiques de (R)-méthadone (C/P), lorsque seules les benzodiazépines interagissant avec les cytochromes CYP3A4 sont maintenues dans le modèle (exclusion de l'analyse de l'oxazépam et du lorazépam). Ce dernier résultat mérite réplique mais indiquerait que **l'usage de BZD agissant sur les cytochromes CYP3A4 pourrait entraîner une élévation des taux plasmatiques de méthadone.**

*Dr Laurent MICHEL pour la rédaction du Flyer*

### **Hépatite C évoluée : l'effet bénéfique du café**

Les résultats de l'étude HALT-C (Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis) montrent que, chez des patients souffrant de fibrose ou de cirrhose en relation avec une hépatite virale chronique C et ne répondant pas au traitement standard par la ribavirine et l'interféron pégylé, **la consommation d'au moins trois tasses de café par jour est associée à une réduction de 53 % du risque de progression de la maladie**, comparativement à des patients en même situation ne buvant pas de café. Les 766 patients participant à cette étude américaine ont répondu à un questionnaire lors de leur inclusion, précisant entre autre la fréquence et l'importance de consommation de café (jamais ; 1, 2, 3/4, 5 et + tasses/jour) ainsi que de thé, vert ou noir. Ils ont été vus en consultation tous les trois mois des 3,8 années de suivi pour évaluer l'évolution clinique de la

maladie. Des ponctions biopsies hépatiques ont été réalisées à 1,5 et 3,5 ans.

**« Au moins trois tasses par jour ! »**

Au total, les patients buvant trois tasses de café ou davantage par jour ont un risque relatif de voir leur état se détériorer de 0,47, donc un risque diminué de 53 %. Les chercheurs n'ont pas constaté une telle corrélation pour le thé mais soulignent que ces patients en consomment peu.

*Référence :*

*Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C / N. D. Freedman and coll. - Hepatology, November 2009.*

### **Encore (au moins) un générique de Subutex® !**

Le journal officiel du 13 novembre 2009 a publié la liste de nouvelles spécialités pharmaceutiques remboursables parmi lesquelles 3 dosages de buprénorphine haut dosage, 0,4 – 2 et 8 mg. Cette inscription sur la liste des médicaments remboursés a été obtenue par le laboratoire SANDOZ. La rédaction a noté l'absence des dosages (1 et 4 mg) mis sur le marché depuis près d'un an par le laboratoire MYALN dans cette nouvelle gamme de génériques de Subutex®. On peut s'attendre à ce que d'autres sociétés, spécialisées dans la commercialisation de médicaments génériques, mettent à leur tour une gamme de buprénorphine haut dosage sur le marché.

*La rédaction du Flyer*

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

[novamb@club-internet.fr](mailto:novamb@club-internet.fr)