

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 2010

Spécial 10 ans

Colloque

« Les 10 ans du Flyer »

Comité scientifique du Flyer

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

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

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

Pour écrire à la rédaction du Flyer :

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

E-mail : revue.leflyer@gmail.com

Les 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"

"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"

Il y a 10 ans, nous décidions (*une poignée de ceux qui composent aujourd'hui les comités de rédaction et de lecture*) de créer une revue qui permettrait de remplir un vide : une information scientifique et pratique sur les traitements de substitution et en particulier sur la méthadone. Il nous semblait en effet que cette modalité de traitement concernant un médicament issu du secteur public (*c'est toujours l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris qui détient les AMM des différentes formes de méthadone en France*) souffrait d'un très net déficit d'information.

La littérature scientifique sur la méthadone, son environnement sans cesse mouvant et surtout l'envie qu'avait un grand nombre d'intervenants de témoigner de leurs pratiques des TSO nous laissaient penser qu'il y avait suffisamment de matière pour créer une revue.

Dès les premiers numéros, nous avons sollicité des auteurs d'études et d'articles publiés dans des revues internationales parmi les plus prestigieuses et les plus pertinentes afin d'obtenir les droits **de traduire et de reproduire en français leurs travaux** publiés.

Pour assurer une information la plus large possible, les rubriques '**brèves bibliographiques**' et '**analyse bibliographique**' nous ont permis, sur des formats de lecture très courts, de rendre compte du contenu d'études apportant des éclairages possibles aux cliniciens.

Le comité de rédaction a lui-même produit des **articles de synthèse** sur des sujets d'actualité et **différents lecteurs nous ont proposé de publier leurs contributions originales** ou plus simplement **des commentaires de lecture** sur des articles publiés dans les numéros précédents.

Aujourd'hui, **le Flyer est tiré à plus de 20 000 exemplaires**. Le site rvh-synergie.org nous fait l'amitié, depuis les premiers numéros, de le mettre à disposition en format pdf et il peut être ainsi téléchargé et reproduit sans restriction. **En une année, les recherches de pages correspondant à un article du Flyer s'élèvent à plus de 15 000 pour plusieurs centaines de visiteurs**.

Nous avons souhaité dans l'organisation de ce colloque, qui s'est tenu le 3 décembre à l'Espace Saint-Martin à Paris, aller au devant de nos lecteurs et surtout de leur permettre de se rencontrer et de communiquer autour des thèmes et des articles qui ont fait l'objet de plus d'échanges au sein de la rédaction et au travers des commentaires de lecture. Les thèmes abordés dans le programme correspondent toujours à un article publié dans les numéros de la revue.

Ce colloque se voulait une lecture active de ces articles. Des contenus d'articles transmis dans le sens voulu par les auteurs puis commentés par des intervenants (*qui n'en sont jamais les auteurs*) sur un rythme semblable à celui de la lecture d'un article (*10 minutes*) ou d'une brève. Des articles que nous avons compilés (*pour certains d'entre eux*) dans ce numéro spécial.

Nous souhaitons bien sûr que ce colloque ait répondu (et répondra pour les prochains) à vos attentes et nous restons à votre écoute pour améliorer de futures manifestations et pour faire évoluer « **votre revue** ».

Mustapha Benslimane, pour le Comité de Rédaction

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

Programme du colloque du Vendredi 3 décembre 2010

9h00 - 9h15 Ouverture de la journée

Mustapha BENSLIMANE, Rédacteur en Chef du Flyer
Dr Laurent MICHEL, membre du Comité de Rédaction du Flyer

9h15 - 10h30 Méthadone : De l'initiation à l'arrêt du traitement

Président de séance : Pr Raymund SCHWAN, Nancy
Discutant : Dr Laurent MICHEL, Limeil-Brévannes

- 9h15 - 9h25 Ouverture par le Président de séance
- 9h25 - 9h35 Dosage de méthadone et sécurité au cours du traitement
Dr Didier BRY, Avignon
- 9h35 - 9h45 Posologie adéquate de méthadone.
Dr Ludovic LEVASSEUR, Villepinte
- 9h45 - 9h55 De l'opportunité d'arrêter, ou non, la méthadone.
Dr Dominique LAMY, Belgique
- 9h55 - 10h05 Brèves bibliographiques :
- Relations entre âge, durée de traitement, posologie et résultats du TSO.
 - Quelles demandes de soins pour les patients en TSO ?
 - Facteurs associés à la prescription des MSO.
 - Prise de poids sous méthadone ou accès aux normes standard de la population.
 - Fonctions cognitives et MSO.
- Dr Alex MAIRE, Paris*

10h05 - 10h30 Discussions et échanges avec la salle

10h30 - 11h00 : Pause

11h00 - 12h30 Questions médicales

Président de séance : Dr Alain MOREL, Paris
Discutant : Dr Jacques BENSIMON, Saint-Denis

- 11h00 - 11h10 Ouverture par le Président de séance
- 11h10 - 11h20 TSO : la dysfonction sexuelle comme effet secondaire du traitement.
Dr Béatrice BADIN DE MONTJOYE, Paris
- 11h20 - 11h30 L'impact de la méthadone sur la consommation d'alcool
Dr Philippe JAURY, Paris
- 11h30 - 11h40 Méthadone et grossesse, revue de la littérature et données récentes.
Dr Jean-François ROCH, Besançon
- 11h40 - 11h50 Allongement de l'intervalle QT chez les patients recevant un traitement de maintenance à la méthadone.
Dr Philippe GRUNBERG, Paris

11h50 - 12h15 Discussions et échanges avec la salle

14h00 - 15h15 Traitement de Substitution Opiacée en ville

Président de séance : Pr Olivier COTTENCIN, Lille
Discutant : Dr Xavier AKNINE, Paris

14h00 – 14h10	Ouverture par le Président de séance
14h10 - 14h20	Manifeste des médecins généralistes pour un accompagnement humaniste des patients usagers de drogues en traitement de substitution. <i>Dr Joël LACOUR, Auxerre</i>
14h20 - 14h30	Etude observationnelle de l'équivalence thérapeutique des formes sirop et gélule de méthadone. <i>Stéphane ROBINET, Strasbourg</i>
14h30 - 14h40	Des consultations mobiles en cabinet de ville par le centre Emergence Espace Tolbiac à Paris. « Une expérience innovante dans le cadre de l'arrivée des gélules de méthadone ». <i>Dr Jacques BERTRON, Châteauroux</i>
14h40 - 14h50	Places respectives de la méthadone, de la buprénorphine et de l'association buprénorphine-naloxone pour la substitution des dépendances aux opiacés en médecine de première ligne. <i>Dr Maroussia WILQUIN, Abbeville</i>

14h50 - 15h15 Discussions et échanges avec la salle

15h15 - 15h30 : Pause

15h30 - 16h45 TSO & Réduction des risques

Président de séance : Dr William LOWENSTEIN, Paris
Discutant : Dr Bertrand RIFF, Lille

15h30 – 15h40	Ouverture par le Président de séance
15h40 - 15h50	Impact de l'association méthadone + PES sur la séroconversion au VIH et au VHC. <i>Serge LONGERE, Montreuil</i>
15h50 - 16h00	Méthadone et mortalité, de la réduction du risque aux accidents. <i>Dr Sylvain BALESTER-MOURET, Clichy</i>
16h00 - 16h10	Buprénorphine et méthadone pour des patients dépendants aux opiacés – une étude randomisée. <i>Dr Elisabeth AVRIL, Paris</i>
16h10 - 16h20	<u>Infos Brèves Flyer :</u> <ul style="list-style-type: none">• <i>Mise à disposition d'une plaquette de prévention des risques d'overdose opiacée.</i>• <i>Conduite auto et méthadone.</i>• <i>Les salles d'injection facilitent l'accès au traitement de l'addiction.</i>• <i>Dépistage des stupéfiants au bord des routes !</i>• <i>Fiabilité des tests salivaires au bord des routes ?</i>• <i>Le cannabis et certaines benzodiazépines pourraient faire varier les taux sériques de méthadone.</i> <i>Dr Damien MAUILLON, Angers</i>

16h20 - 16h45 Discussions et échanges avec la salle

& clôture du Colloque

Brève bibliographique : **Corrected-QT intervals as related to methadone dose and serum level in methadone maintenance treatment (MMT) patients-a cross-sectional study**, *Einat PELES, Greshon BODNER, Mary Jeanne KREEK et al. Tel Aviv, New York.*

page 7

Analyse bibliographique : **The effect of methadone maintenance treatment on alcohol consumption: A systematic review**, *Anita SRIVASTAVA et al. Toronto, Canada.*

page 8

Traitement de Substitution Opiacée par méthadone et buprénorphine : la dysfonction sexuelle comme effet secondaire du traitement, *Randall T. BROWN et Megan ZUELDORFF, Madison, USA*

page 12

Analyse bibliographique : **Full Participation in Harm Reduction Programmes is associated with decreased risk for HIV and HCV : Evidence from the Amsterdam cohort studies among drug users**. *Charlotte Van Den Berg et al., Amsterdam, Pays-Bas*

page 20

Méthadone et grossesse, revue de la littérature et données récentes, *Dr Laure NACACHE, Dr Béatrice CHERRIH, Dr Angelina DARREYE, Pr Claude LEJEUNE*

page 22

Etude observationnelle de l'équivalence thérapeutique des formes sirop et gélules de méthadone : « Analyse intermédiaire des 101 premiers patients », *Dr Alex MAIRE, Paris*

page 30

Des consultations mobiles en cabinet de ville par le centre Emergence Espace Tolbiac à Paris : Une expérience innovante dans le cadre de l'arrivée des gélules de méthadone, *Dr Pascale BOUTHILLON-HEITZMANN et al. Paris*

page 38

Manifeste des Médecins Généralistes pour un accompagnement humaniste des patients usagers de drogues en traitement de substitution. *Dr Philippe VENTROU et al. La Rochelle*

page 42

Places respectives de la méthadone, de la buprénorphine et de l'association buprénorphine-naloxone pour la substitution des dépendances aux opiacés en médecine de première ligne. *Dr Baudouin DENIS, Dr Christian JACQUES, Dr Sophie LACROIX, Dr Dominique LAMY, Dr Claire TRABERT, Médecins généralistes en Belgique*

page 47

Corrected-QT intervals as related to methadone dose and serum level in methadone maintenance treatment (MMT) patients-a cross-sectional study

Einat PELES, Greshon BODNER, Mary Jeanne KREEK et al. Tel Aviv, New York
Addiction, Volume 102 Issue 2 Page 289 - February 2007

Dans cette étude publiée dans la revue *Addiction*, et soutenue financièrement par le NIDA (National Institute of Drug Abuse), les auteurs ont mesuré l'intervalle QT auprès de patients traités par de la méthadone. Il s'agissait de retenir une population de patients suivis dans le cadre d'une étude sur des hauts dosages de méthadone. Au total, 138 patients recevant un traitement à une posologie stable depuis au moins 2 semaines ont été inclus dans l'étude. La posologie se situait entre 40 et 290 mg/jour.

Les patients ont eu un électrocardiogramme au moment d'une prise de sang, nécessaire aux dosages des concentrations plasmatiques de méthadone, soit 24 heures après la prise de méthadone.

La posologie moyenne dans cette étude était de **170,9 ± 50,3 mg par jour**, largement supérieure à la posologie moyenne habituelle. Les méthadonémies étaient en moyenne de **708,2 ± 363,1 ng/ml**, elles aussi supérieures au seuil habituellement recommandé, aux alentours de 400 ng/ml. L'intervalle QT moyen corrigé (QTc) était de 418,3 ms ± 32,8 millisecondes, valeur considérée comme normale. Il n'y a pas, dans cette étude, de corrélation entre la posologie de méthadone ou les concentrations sanguines et le QTc.

Après 2±0,4 ans de suivi, 2 patients sont décédés ; ils avaient un QTc > 500 ms mais l'origine de leur décès n'est pas d'origine cardiaque (1 cirrhose hépatique et une BPCO). 19 patients avaient un QTc compris entre 450 et 499 ms, mais aucun d'entre eux n'a de problème cardiaque secondaire à cet intervalle QT long.

Les auteurs concluent que le traitement de maintenance à la méthadone est globalement sûr, mais rappellent également, qu'à une posologie élevée (> 120 mg/jour), il est nécessaire de pratiquer un ECG.

Ndlr : Dans un mail, que nous avons reçu à la rédaction du Flyer, Andrew Byrne (Redfern, Australie), un des spécialistes reconnus en matière de traitement par la méthadone, évoque cette publication ainsi qu'un article publié dans le *Lancet* ces derniers mois sur le sujet, par Mori Krantz (*Krantz MJ, Mehler PS QTc prolongation: methadone's efficacy-safety paradox. [Journal Article] Lancet 2006 Aug 12; 368(9535)*), à l'origine des publications sur l'allongement du QT imputables à la méthadone. Andrew Byrne rappelle que la publication initiale de Krantz était un recueil de 17 cas, traités pour des douleurs, dont 15 avaient des antécédents cardiaques sévères et une posologie moyenne 'stratosphérique' de 400 mg/jour.

Krantz propose, soit d'éviter de prescrire des posologies élevées de méthadone (alors qu'elles ont fait la preuve de leur efficacité), soit de prescrire de la buprénorphine. Ces solutions pourraient 'paradoxalement' conduire à plus de problèmes liés au QT (selon Byrne), au travers d'une augmentation de la prise de substances, prescrites ou illicites. Il convient avec Krantz, qu'un **ECG préalable au traitement par la méthadone n'est pas justifié**, mais qu'à une posologie élevée de méthadone (200 mg dans le texte d'A. Byrne), il pourrait être réalisé (120 mg dans le RCP de la méthadone commercialisée en France).

L'étude de PELES et KREEK, ainsi que les discussions 'publiées' entre expert, confirme la relative innocuité cardiaque de la méthadone en pratique courante pour des patients recevant une posologie habituelle de méthadone, et sans facteurs de risques majeurs associés.

Un QT long étant retrouvé chez des patients à des posologies élevées, il n'y a pas lieu de faire un ECG chez un usager de drogues entrant en traitement. A ce stade du traitement, il y a peu de chances d'être face à un patient naïf de substances psycho-actives, avec un résultat de l'ECG difficile donc à interpréter.



Analyse bibliographique :

The effect of methadone maintenance treatment on alcohol consumption: A systematic review

*Anita SRIVASTAVA et al. Center for Addiction and Mental Health,
University of Toronto, Canada*

Journal of Substance Abuse Treatment, 2007.

La méthadone est le traitement de substitution le plus fréquemment prescrit dans le traitement de la dépendance majeure aux opiacés. Si ses bénéfices ne sont plus à démontrer (amélioration de l'état de santé, diminution de la transmission du VIH, diminution des comportements délictueux, amélioration du fonctionnement global et de l'insertion sociale), il a été suggéré qu'elle pourrait favoriser l'accroissement de la consommation et de la dépendance à l'alcool, avec les conséquences qui en découlent pour le patient mais aussi pour sa prise en charge sanitaire. Il est donc important dans une perspective clinique d'établir la nature des liens entre alcool et opiacés afin d'être plus attentif à la planification des soins pour les patients présentant un usage problématique d'alcool associé à leur dépendance aux opiacés. Il est établi que la prévalence de la dépendance à l'alcool est plus élevée chez les patients traités par méthadone qu'en population générale, variant selon les études de 13 à 31% (en fonction des définitions retenues d'usage problématique d'alcool et des populations étudiées). Son traitement, bien que ne permettant pas toujours d'aboutir à l'abstinence, est cependant efficace.

La connaissance de l'influence potentielle de la méthadone sur la consommation d'alcool est donc importante, et son repérage précoce ainsi que sa prise en charge pourraient avoir un impact majeur sur le succès du traitement.

L'objectif de ce travail est de réaliser une revue systématique des études cliniques évaluant les changements éventuels dans la consommation problématique d'alcool depuis l'initiation d'un traitement de substitution par méthadone et tout au long de son évolution.

MATERIEL ET METHODE

Les bases Medline, PsychInfo et Cochrane ont été utilisées avec le croisement des mots clés suivants : « opioïdes », « opiates », « méthadone », « heroin addicts », « addiction » avec « alcool ». Quelque soit la méthodologie, les études cliniques retenues ont été celles réalisées chez l'homme, publiées en anglais et évaluant spécifiquement les modifications dans la consommation d'alcool au cours du suivi (mesure avant instauration du traitement puis durant la période de traitement).

RESULTATS

Sur les 690 références recensées, seuls 41 abstracts étaient pertinents et parmi eux, seules 14 publications remplissaient les critères d'inclusion et évaluaient la consommation d'alcool avant initiation du traitement par méthadone puis à un moment quelconque du traitement par méthadone. Une importante étude publiée dans un ouvrage scientifique a été ajoutée aux 14 précédentes. Onze études ont été conduites aux Etats Unis, 2 en Angleterre, 1 en Italie et 1 en Autriche. Douze étaient des études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) et 3 des études contrôlées avec randomisation. Les critères d'évaluation de la consommation d'alcool et de la dépendance alcoolique ainsi que les types de populations étudiées étaient variables d'une étude à l'autre.

Études retrouvant une augmentation de la consommation d'alcool au cours du suivi

Trois études, toutes rétrospectives, retrouvaient une augmentation de la consommation d'alcool au cours du traitement par méthadone.

Schut et al (1973) ont demandé à leurs patients d'évaluer l'évolution de leur consommation d'alcool à différentes étapes de la prise en charge. Soixante-huit pour cent des patients déclaraient ne pas consommer du tout d'alcool lorsqu'ils consommaient quotidiennement des opiacés illicites contre 38% après 18 mois de traitement par méthadone, et 20% déclaraient boire « plus » ou « beaucoup plus » qu'avant initiation du traitement.

Dans l'étude de Anglin et al (1989), bien qu'une augmentation de la consommation d'alcool soit relevée, celle-ci n'était pas attribuée par les auteurs à la méthadone puisque cette augmentation était également notée dans un groupe de patients non traités par méthadone. De plus, la consommation d'alcool était inversement corrélée à celle d'opiacés.

Rittmannsberger et al (2000), chez 68 patients traités par méthadone depuis en moyenne 50 mois, notaient un accroissement non significatif de 19% à 33% des patients déclarant une consommation fréquente d'alcool entre la période préalable traitement et la période de traitement par méthadone. La consommation d'alcool avant traitement ou au cours du traitement n'était cependant évaluée par les patients qu'*a posteriori*.

Pas de changement dans la consommation d'alcool

Neuf études ne retrouvaient aucun changement dans la consommation d'alcool après mise sous méthadone.

Deux études prospectives randomisées comparant buprénorphine et méthadone ne retrouvaient pas d'augmentation significative de la consommation d'alcool sous méthadone (Strain et al, 1996 et Shottenfeld et al, 1998).

Une étude randomisée comparant méthadone orale et injectable (Strang et al, 2000) ne mettait également en évidence aucun changement significatif dans la consommation d'alcool après 6 mois de traitement, mais une diminution de l'usage de benzodiazépines et crack/cocaïne.

Dans 4 études prospectives (Marcovici et al, 1980 ; Rounsaville et al, 1982 ; Simpson and Sells, 1990 et Gossop et al, 2000), aucun changement significatif n'était retrouvé dans la consommation d'alcool, dont une sur une période de 12 ans (Simpson and Sells, 1990).

Dans l'étude de Fairbank et al. (1993) suivant 513 héroïnomanes sous méthadone, la consommation à 1 an de drogues illicites, de tranquillisants et de méthadone « illégale » diminuait mais la proportion de buveurs importants (plus de 5 verres par jour au cours des 90 derniers jours) restait stable (28% vs. 26%), que les patients soient encore sous méthadone ou pas.

Enfin, l'étude rétrospective de Green et al. (1978) retrouvait une augmentation modérée de l'usage excessif d'alcool sous méthadone, la plupart des patients présentant déjà une consommation excessive d'alcool avant mise sous traitement.

Sur les trois études retrouvant une baisse de la consommation d'alcool sous méthadone, deux (Jackson et al, 1982 et Stimmel et al, 1982) reposaient sur l'évaluation de la même cohorte de patients, distinguant un groupe de patients alcoolo-dépendants et un groupe de patients non alcoolo-dépendants à l'initiation du traitement par méthadone. Une baisse de la consommation d'alcool au cours du traitement était relevée lors du traitement par méthadone dans les 2 groupes, la plus notable étant celle dans le groupe des alcooliques « actifs » ayant la consommation initiale d'alcool la plus importante.

Caputo et al. (2002) mettaient en évidence une baisse de la consommation d'alcool après 4 semaines sous méthadone dans un groupe de patients dépendants à l'héroïne non alcoolo-dépendants mais pas chez ceux n'étant pas traités par méthadone.

DISCUSSION

En définitive, les conclusions de cette revue de la littérature ne supportent pas l'idée d'une augmentation de la consommation d'alcool sous méthadone : si 3 études constatent une augmentation de cette consommation lors du traitement par méthadone, 9 études ne mettent en évidence aucun changement et 3 une réduction de cette consommation. De plus, les études constatant l'absence de changement ou la baisse de consommation d'alcool au cours du traitement par méthadone sont les plus solides d'un point de vue méthodologique (3 essais contrôlés randomisés et 7 études prospectives de cohorte), alors que celles concluant à une augmentation de la consommation d'alcool sont toutes rétrospectives et sujettes à des biais liés aux difficultés de remémoration des consommations.

Plutôt qu'une augmentation de la consommation d'alcool après initiation et substitution par méthadone, cette revue de la littérature conclut à l'absence de modification dans les comportements de consommation.

L'importante hétérogénéité rencontrée d'une étude à l'autre rend les comparaisons directes difficiles et limite la portée de cette revue. Un autre facteur limitant est la possibilité que la consommation d'alcool fluctue chez les patients sous méthadone et donc que le moment choisi pour l'évaluation ait une influence sur les conclusions concernant l'évolution de cette consommation.

Le fait que dans 2 études, la consommation de substances illicites diminue alors que la consommation d'alcool reste stable, suggère que cette dernière reste problématique et devrait faire l'objet d'une attention particulière dans les programmes de substitution par méthadone.

Les patients traités par méthadone devraient tous être évalués pour leur consommation d'alcool (recherche d'un abus ou d'une dépendance) et bénéficier de prises en charge adaptées qui semblent améliorer le pronostic. Il est également probable que des stratégies de réduction des risques vis-à-vis de l'alcool chez les patients présentant une hépatite C chronique soient bénéfiques. Si de nombreuses options existent actuellement dans le traitement de l'alcoolisme, des recherches complémentaires semblent nécessaires pour évaluer l'efficacité du dépistage de la dépendance alcoolique et de ses modalités de traitement, intégrés aux programmes méthadone.

Une meilleure connaissance et une meilleure organisation des soins sont nécessaires pour éviter une morbidité et une mortalité supplémentaires engendrés par l'usage problématique d'alcool, malheureusement trop souvent présent chez les patients traités par méthadone.

Bibliographie :

- Schut, J., File, K., & Wohlmuth, T. (1973). Alcohol use by narcotic addicts in methadone maintenance treatment. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, 34, 1356– 1359.
- Anglin, M. D., Almog, I. J., Fisher, D. G., & Peters, K. R. (1989). Alcohol use by heroin addicts: Evidence for an inverse relationship. A study of methadone maintenance and drug-free treatment samples. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 15, 191– 207.
- Rittmannsberger, H., Silberbauer, C. H., Lehner, R., & Ruschak, M. (2000). Alcohol consumption during methadone maintenance treatment. *European Addiction Research*, 6, 2–7.
- Strain, E. C., Stitzer, M., Liebson, I., & Bigelow, G. (1996). Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid dependence: Self-reports, urinalysis, and Addiction Severity Index. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16, 58– 67.
- Schottenfeld, R. S., Pakes, J. R., & Kosten, T. R. (1998). Prognostic factors in buprenorphine- versus methadone-maintained patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 186, 35– 43.
- Strang, J., Marsden, J., Cummins, M., Farrell, M., Finch, E., Gossop, M., et al. (2000). Randomized trial of supervised injectable versus oral methadone maintenance: Report of feasibility and 6-month outcome. *Addiction*, 95, 1631– 1645.
- Marcovici, M., McLellan, T., O'Brien, C., & Rosenzweig, J. (1980). Risk for alcoholism and methadone treatment. A longitudinal study. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 168, 556– 558.
- Rounsaville, B. J., Weissman, M. M., & Kleber, H. D. (1982). The significance of alcoholism in treated opiate addicts. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 170, 479– 488.
- Simpson D. D., & Sells S. B. (Eds.), (1990). *Opioid addiction and treatment: A 12-year follow-up* (p. 57) . Malabar, FL7 Robert E. Krieger Publishing
- Gossop, M., Marsden, J., Stewart, D., & Rolfe, A. (2000). Patterns of improvement after methadone treatment: 1 year follow-up results from the National Treatment Outcome Research Study. *Drug and Alcohol Dependence*, 60, 275–286.
- Fairbank, J. A., Duntzman, G. H., & Condelli, W. S. (1993). Do methadone patients substitute other drugs for heroin? Predicting substance use at 1- year follow-up. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 19, 465– 474
- Green, J., Jaffe, J., Carlisi, J. A., & Zaks, A. (1978). Alcohol use in the opiate use cycle of the heroin addict. *International Journal of the Addictions*, 13, 1021– 1033.
- Jackson, G., Korts, D., Hanbury, R., Sturiano, V., Wolpert, L., Cohen, M., et al. (1982). Alcohol consumption in persons on methadone maintenance therapy. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 9, 69– 76.
- Stimmel, B., Hanbury, R., Sturiano, V., Korts, D., Jackson, G., & Cohen, M. (1982). Alcoholism as a risk factor in methadone maintenance. A randomized controlled trial. *American Journal of Medicine*, 73, 631– 636.
- Caputo, F., Addolorato, G., Domenicalli, M., Mosti, A., Viaggi, M., Trevisani, F., et al. (2002). Short-term methadone administration reduces alcohol consumption in non-alcoholic heroin addicts. *Alcohol*, 37, 164– 168.

Commentaires de la rédaction

Cette revue de la littérature montre qu'une opinion trop souvent répandue parmi les intervenants en toxicomanie, à savoir « la méthadone fait boire », ne repose finalement sur aucune donnée scientifique.

Le concept d'addiction prend ici tout son sens : les patients traités par méthadone restent « addicts » ou en recherche de sensation, et l'usage problématique d'alcool en est un des avatars.

Il est cependant plus souvent noté une absence de modification des habitudes de consommation d'alcool qu'une baisse de cette même consommation alors que, dans au moins 2 études de cette revue, les usages d'autres substances illicites baissent. Il y a donc peut-être une dimension particulière à prendre en compte : la méthadone permet de réduire l'usage d'opiacés et d'autres drogues illicites mais moins celle d'alcool. D'où l'importance, soulignée

par les auteurs de ce travail, de sensibiliser les équipes intervenant auprès de ces patients au dépistage de l'usage problématique d'alcool et à sa prise en charge.

Différentes stratégies de soins pharmacologiques, psychothérapeutiques, comportementales et psycho-sociales permettent d'intervenir efficacement sur la consommation d'alcool, que ce soit afin de viser l'abstinence ou dans une logique de réduction des risques pour retourner à un usage moins toxique.

Il est indispensable de rappeler que d'après l'étude Coquelicot¹, 60% des usagers de drogues sont séropositifs pour le VHC et que l'alcool constitue pour ces patients un facteur considérable d'aggravation du pronostic, de refus d'instaurer le traitement et de mauvaise observance quand celui-ci est instauré.

Il paraît important que la variable « alcool » soit plus souvent, et de manière détaillée, intégrée dans les travaux épidémiologiques et de recherche associés au traitement par méthadone afin de mieux identifier les liens les unissant et les stratégies pouvant permettre d'améliorer l'état de santé de ces patients.

Dr Laurent MICHEL, pour le Comité de rédaction

**Traitement de Substitution Opiacée
par méthadone et buprénorphine :
la dysfonction sexuelle comme effet secondaire du traitement**

Randall T. BROWN et Megan ZUELDORFF
University of Wisconsin, Madison, USA

Résumé :

Le traitement de substitution opiacée (TSO) est la modalité de traitement la plus répandue et la mieux documentée de la dépendance aux opiacés. La méthadone et la buprénorphine sont actuellement les médicaments les plus fréquemment employés. La dysfonction sexuelle a été rapportée comme un effet indésirable des opiacés incluant la méthadone et la buprénorphine. Le présent article décrit les mécanismes proposés pour la dysfonction sexuelle comme effet indésirable de la méthadone et de la buprénorphine. Il récapitule les recherches menées chez des sujets sur ces médicaments et explore l'évaluation et l'intervention appropriées dans la gestion des types de dysfonctions sexuelles les plus fréquemment rencontrés pendant le TSO (dysfonction libidinale, érectile et orgasmique).

Le traitement de substitution aux opiacés (TSO) est la modalité la plus courante et la plus efficace de traitement de la dépendance aux opiacés. Actuellement, plus de 460 000 individus en Europe⁽¹⁸⁾ et plus de 241 000 aux États-Unis⁽³²⁾ reçoivent des MSO (Médicaments de Substitution Opiacée) sous forme de méthadone ou de buprénorphine. Parmi ceux-ci, 99% aux États-Unis⁽³¹⁾ et 91% en Europe⁽¹⁸⁾ reçoivent de la méthadone.

¹ JAUFFRET-ROUSTIDE M, COUTURIER E et al. Estimation de la séroprévalence du VIH et du VHC et profils des usagers de drogues en France, étude InVS-ANRS Coquelicot, 2004. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 33, 5 septembre 2006, 244-247.

La dysfonction sexuelle est un effet secondaire fréquemment rapporté des MSO et a été étudiée sur des échantillons recevant des MSO, essentiellement des hommes sous traitement de maintenance à la méthadone. Les plaintes courantes liées à la fonction sexuelle et potentiellement aux taux d'hormones sexuelles chez les individus sous TSO incluent une baisse de libido, une dysfonction orgasmique (orgasme retardé ou incapacité à atteindre l'orgasme) et une irrégularité menstruelle (essentiellement oligoménorrhée et aménorrhée)^(16,17). Les troubles de la détumescence ou de la résolution, n'ont pas été associés aux opiacés ou aux TSO.

La considération de la dysfonction sexuelle comme effet secondaire de la médication est importante, parce qu'en plus de créer des difficultés dans les relations intimes, elle peut entraîner une diminution de l'observance du traitement et affecter les bienfaits connus des TSO.

Alors que l'impact de la dysfonction sexuelle sur l'observance du traitement n'a pas été étudié chez les échantillons recevant un MSO, il a été montré que la dysfonction sexuelle affectait l'observance thérapeutique chez des sujets avec une dépression⁽²²⁾, un VIH⁽³⁷⁾ et une hypertension⁽³¹⁾.

Homme

La sécrétion normale d'hormones sexuelles masculines (c'est-à-dire androgènes) est produite par l'intermédiaire des hormones hypophysaires, essentiellement la FSH, qui est régulée par des stimuli provenant de l'hypothalamus (gonadolibérine = GnRH) et du tissu gonadique (inhibine).

La concentration sérique de GnRH présente des variations diurnes considérables. La GnRH, à son tour, régule la sécrétion par l'hypophyse de la FSH chez l'homme qui elle-même stimule la production de spermatozoïdes et de testostérone (par les cellules de Leydig) dans les testicules. Seule la fraction de testostérone sérique libre (par opposition à la fraction liée à une protéine) est physiologiquement active. L'inhibine, sécrétée par les cellules de Sertoli dans les testicules, fournit un rétrocontrôle négatif à la fois à l'hypophyse et à l'hypothalamus pour réguler davantage ce système de rétrocontrôle chez l'homme.

L'obtention d'une excitation, d'une érection et d'une éjaculation normales dépend également d'une fonction neurologique et vasculaire intacte. La stimulation parasympathique de la sécrétion de monoxyde d'azote (facteur de relaxation dérivé de l'endothélium) produit un relâchement du muscle lisse du corps caverneux et l'érection. L'éjaculation est contrôlée via un influx sympathique. L'influx sympathique produit alors une stimulation des récepteurs adrénergiques alpha-1 et alpha-2 dans le corps caverneux et donc, la détumescence.

La testostérone joue un rôle important dans le fonctionnement sexuel masculin. Un taux de testostérone sérique inférieur à la normale peut se manifester par une libido réduite et une dysfonction érectile. Une baisse prolongée de la testostérone sérique peut entraîner de plus une inhibition de l'émission séminale. Les hommes hypogonadiques qui suivent un traitement substitutif de la testostérone montrent une augmentation de la libido et de la fonction érectile⁽⁴⁾.

La dysfonction sexuelle chez l'homme sous TSO semble être liée à des taux de testostérone sérique inférieurs à la normale^(10, 13, 24, 25). La relation entre les opiacés et des taux sériques bas de testostérone peut se produire par différents mécanismes. Il a été montré que les opiacés inhibaient la sécrétion hypophysaire normale de FSH et de LH, ce qui affecterait la production normale de testostérone et de spermatozoïdes par les testicules. Une interruption plus

proximale de la fonction endocrine normale peut se produire à travers la modification de la sécrétion pulsatile normale de GnRH par les opiacés, ce qui affecterait également l'activité normale de la LH et de la FSH. L'interaction avec la médiation dopaminergique habituelle de la sécrétion de prolactine, entraînant des taux élevés de prolactine et, à son tour, une diminution de la production de testostérone peut également causer une dysfonction sexuelle chez l'homme sous TSO. Les opiacés peuvent également agir directement sur le tissu testiculaire pour inhiber la production normale de testostérone⁽¹⁴⁾.

Femme

Les recherches concernant la dysfonction sexuelle chez la femme sous TSO sont plus rares. La dysfonction sexuelle chez la femme sous TSO semble être essentiellement liée à l'interaction avec la production cyclique normale de LH et de FSH, probablement en raison de la production élevée de prolactine. Ce processus interagit avec les hormones nécessaires à la fois au maintien d'un cycle menstruel normal (estrogène, progestérone) et à une libido normale (androgènes). On pense que l'interaction avec ces hormones sexuelles produit les signes et symptômes courants de la dysfonction sexuelle et du dérèglement hormonal chez les femmes sous TSO : baisse de libido et oligoménorrhée ou aménorrhée.

Alors qu'il est clair qu'une production androgène diminuée est étroitement et directement associée à une dysfonction sexuelle chez l'homme, la relation est plus compliquée et moins claire chez la femme. L'augmentation normale des androgènes sériques à la moitié du cycle n'a pas été fortement associée aux pulsions sexuelles chez la femme⁽⁴⁾. Il a toutefois été montré que le remplacement transdermique d'androgènes sériques inférieurs à la normale chez des sujets féminins résultait en une amélioration de l'humeur et de la libido^(3,7). De plus, des femmes présentant des taux normaux de testostérone sérique ont démontré une réponse sexuelle accrue lorsqu'un supplément de testostérone était administré⁽³⁸⁾.

Méthadone : conclusions d'études spécifiques

Des études ont démontré chez les populations sous traitement de maintien à la méthadone des taux de dysfonction sexuelle supérieurs à ceux de la population générale^(9, 20, 23, 27, 28, 35, 36). Les estimations de prévalence varient toutefois significativement : de 30 à 100%^(14, 17, 20). De plus, la prévalence de types spécifiques de dysfonction sexuelle (libidinale, érectile et orgasmique) n'a pas été examinée en détail.

Les premières études n'ont pas invariablement démontré une relation dose-réponse entre la méthadone et la dysfonction sexuelle ou entre la dose de méthadone et les taux sériques d'hormone. En 1974, Cushman et ses collègues ont échoué à trouver une relation fondamentale entre une dose unique de méthadone et les taux sériques de LH, de FSH, de prolactine ou de testostérone chez 8 volontaires masculins. De même, il n'a pas été trouvé que des doses de méthadone, stables à long terme, avaient un effet sur la LH, la FSH, la prolactine ou la testostérone sériques chez ces sujets⁽¹²⁾.

Un premier travail a également montré que si les taux de LH et de FSH étaient affectés par la méthadone, l'effet semblait léger et passager^(6, 12). Dans une étude par entretien de 50 hommes recrutés dans un programme de maintien à la méthadone, la dysfonction sexuelle était fortement répandue dans le groupe (33 %), mais aucune relation n'a été trouvée entre la dysfonction sexuelle et les tranches de population, la dose de méthadone, ou l'historique de consommation de la substance⁽²⁰⁾.

Plusieurs études ont fourni des résultats contradictoires, indiquant néanmoins que la méthadone influençait les taux d'hormones sexuelles. Willenbring et al. ont démontré un taux

de prolactine, stimulé au maximum, chez 15 hommes (dose quotidienne moyenne de 52,7 mg de méthadone, durée moyenne de maintien de 18 mois), fournissant la preuve d'une interaction par la prolactine comme voie potentielle entraînant une diminution de la testostérone et donc, une dysfonction sexuelle chez des hommes sous traitement de maintien à la méthadone⁽³⁹⁾. Cicero et al., dans leur étude de 1975, ont trouvé des effets sexuels multiples chez 29 sujets masculins sous traitement de maintien à la méthadone. Il a été trouvé que le volume de l'éjaculat ainsi que les sécrétions séminales et prostatiques représentaient 50 % de ceux de 43 témoins sans narcotiques.

Les taux de testostérone sérique représentaient en moyenne 43 % des taux des sujets témoins. La dose moyenne journalière de méthadone de cette population de l'étude était de 67 mg⁽⁹⁾. Cicero a reproduit des conclusions semblables chez un modèle de rat mâle. Les taux de LH sérique étaient indécélables chez des rats recevant de la méthadone ou de la morphine, ce qui conduit à l'hypothèse que la méthadone peut agir pour réduire les taux de testostérone sérique via l'interaction par les hormones régulatrices hypophysaires ou hypothalamiques.

Dans l'une des premières études examinant les types particuliers de dysfonction sexuelle dans un échantillon sous traitement de maintien à la méthadone, Teusch et al. ont trouvé que les hommes sous traitement de maintien à la méthadone rapportaient plus fréquemment que les témoins une baisse de libido et une dysfonction orgasmique⁽³⁶⁾. De façon similaire aux études précédentes, la sévérité de la dysfonction et la dose de méthadone n'étaient néanmoins pas liées. Dans un travail plus récent, Brown et al. ont également démontré un lien entre la dose de méthadone et la dysfonction orgasmique chez 92 hommes sous traitement de maintien à une dose moyenne journalière de 100 mg de méthadone⁽⁸⁾. Étonnamment, il n'a pas été trouvé que les taux de testostérone et de prolactine sériques étaient en moyenne, en dehors de l'intervalle normal malgré la dose journalière relativement élevée de méthadone par rapport aux échantillons de l'étude précédente. Un taux élevé de prolactine était toutefois l'anomalie endocrinologique la plus courante dans l'échantillon.

Spring et al. ont fourni quelques-unes des premières preuves démontrant la relation entre une dysfonction sexuelle et la dose de méthadone⁽³⁵⁾. Leur étude a utilisé un instrument validé pour examiner la dysfonction sexuelle chez 25 hommes sous traitement de maintien à la méthadone pendant une durée moyenne de 2 mois. Ils ont trouvé que les hommes souffrant d'une dysfonction sexuelle significative étaient plus probablement soumis à des doses plus élevées de méthadone. Toutefois, il s'agissait d'une étude transversale et les hommes présentant une dysfonction sexuelle ont aussi éprouvé un plus grand nombre de symptômes psychologiques, une variable parasite potentielle importante pour un effet produit par une dose supérieure de méthadone.

Mendelson et al. ont mené une étude prospective de l'effet de l'administration d'acétylméthadol sur les taux de testostérone sérique chez 13 hommes présentant une dépendance aux opiacés, laquelle a donné des résultats significatifs. Une diminution statistiquement et biologiquement significative de la testostérone sérique a été trouvée après 7 à 9 heures suivant l'administration d'acétylméthadol. Les taux de testostérone ont atteint des taux normaux 48 heures après l'administration du médicament⁽²⁴⁾. Mendelson a également mené quelques-uns des premiers travaux démontrant une relation entre la dose de méthadone et la concentration de testostérone sérique⁽²⁵⁾. Quand l'échantillon (n =38) était divisé en deux groupes recevant une dose inférieure (10-60 mg) et une dose supérieure (80-150 mg) de méthadone, il a été trouvé que les hommes recevant des doses quotidiennes supérieures de méthadone avaient plus de chances d'avoir un taux de testostérone sérique anormalement bas. Comme preuve supplémentaire d'une relation inverse entre la dose de méthadone et les taux de testostérone sérique dans cette étude, des réductions de la dose de méthadone ont été associées au rétablissement des taux de testostérone. Mendelson et al. ont trouvé des résultats

similaires dans un échantillon de 10 hommes auxquels de l'héroïne a été administrée en situation contrôlée pendant 7 jours, et qui ont ensuite été soumis à une désintoxication par l'emploi de méthadone à une dose initiale de 35 mg⁽²⁶⁾. Encore une fois, il a été constaté que des taux de testostérone sérique anormalement bas trouvés durant et après la période d'administration de l'héroïne remontaient à la ligne de base après la désintoxication à la méthadone.

La bibliographie concernant la dysfonction sexuelle chez des sujets féminins sous TSO est rare. Une étude a indiqué que 50 % des femmes passant de l'héroïne à la méthadone ont fait l'expérience d'une amélioration de la fonction sexuelle⁽¹⁾. Il a été montré que la méthadone abaissait les taux de testostérone sérique chez des sujets féminins dans une étude⁽¹¹⁾. Cette baisse de la testostérone chez les femmes a également été associée à des augmentations de la prolactine sérique⁽³⁴⁾.

Près de 50 % de femmes sont confrontées à une irrégularité menstruelle pendant le traitement de maintien à la méthadone. L'effet semble être lié à la dose et semble diminuer au fil du temps, avec une possibilité de reprise des menstrues normales sans changement de dose de méthadone⁽³³⁾.

Buprénorphine : conclusions d'études spécifiques

La buprénorphine est un agoniste mu partiel avec une affinité élevée du récepteur et comme les agonistes mu complets, elle s'est révélée efficace dans le traitement de la dépendance aux opiacés. Des études comparant la buprénorphine à la méthadone, plus fréquemment utilisée, ont trouvé que les taux de succès thérapeutique étaient similaires et que la buprénorphine pouvait entraîner moins d'effets indésirables. Toutefois, une seule étude à ce jour a examiné la prévalence de la dysfonction sexuelle en particulier chez des patients traités par buprénorphine.

En 2005, Bliesener et ses collègues ont examiné 17 patients masculins sous traitement de maintien à la buprénorphine et 37 patients masculins sous traitement de maintien à la méthadone⁽⁵⁾. Les effets auto-rapportés par les patients sur la libido et la puissance, ainsi que la testostérone totale et libre, la LH, la FSH, l'estradiol et la prolactine ont été contrôlés. Les échantillons sanguins de 51 volontaires masculins ont été utilisés comme groupe témoin pour les analyses hormonales. Vingt-trois pour cent des patients dans le groupe sous buprénorphine ont rapporté une diminution de la libido contre 83 % dans le groupe sous méthadone. Douze pour cent ont rapporté une puissance réduite, contre 72 % dans le groupe sous méthadone. D'autres formes de dysfonction sexuelle, comme la dysfonction orgasmique, n'ont pas été examinées dans cette étude.

L'étude de Bliesener a également trouvé que les patients traités à la buprénorphine présentaient des taux moyens de testostérone totale ($5,1 \pm 1,2$ ng/ml) et libre ($17,1 \pm 4,8$ pg/ml) significativement supérieurs à ceux des patients traités par la méthadone ($2,8 \pm 1,2$ ng/ml et $7,8 \pm 2,9$ pg/ml, respectivement) et cela signifie en fait que les taux de testostérone totale de ces patients traités par la buprénorphine ne différaient pas significativement des taux de l'échantillon du groupe témoin sain ($4,9 \pm 1,3$ ng/ml). Les taux moyens de prolactine étaient significativement supérieurs dans le groupe sous méthadone ($8,7 \pm 8,3$ ng/ml) à ceux du groupe sous buprénorphine ($5,0 \pm 2,0$ ng/ml), bien que tous les groupes se situaient dans l'intervalle normal. Aucune autre différence significative n'a été trouvée dans l'analyse hormonale.

Dans un examen des scores à l'échelle de Beck (BDI) recueillis dans la même étude, il n'a pas été trouvé que les scores moyens des groupes sous traitement par des opiacés différaient

significativement les uns des autres. Ce manque de différence, ainsi qu'un manque de différence significative au niveau de l'âge, de l'état de santé, de la durée des médications simultanées à l'addiction, ou de la fréquence de consommation d'opiacés illégaux ont amené les auteurs à conclure que le plus probable était que le médicament de traitement, plutôt que d'autres variables, contribuait aux différences de taux d'hormones et de dysfonctions sexuelles rapportées entre les groupes de traitement.

Implications pour l'évaluation et le traitement

Dysfonction libidinale

La testostérone sérique basse due aux effets des opiacés sur l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadique peut expliquer la baisse de libido. Cependant, étant donné que les facteurs psychologiques sont des causes courantes de baisse des pulsions sexuelles et que la comorbidité psychiatrique est si répandue dans la population dépendante à une substance, la santé mentale et émotionnelle devrait être examinée en complément des essais hormonaux. Ces états potentiellement importants incluent les troubles de l'humeur, la psychose, les facteurs situationnels de stress, les problèmes d'identité sexuelle et les problèmes psychologiques liés à l'âge.

Les médications autres que les MSO devraient également être passées en revue, car elles sont également des causes courantes de baisse des pulsions sexuelles. Des responsables courants de cette baisse incluent les antihypertenseurs et les agents psychotropes.

Si d'autres étiologies devaient être exclues, étant donné les associations dans la bibliographie entre la dose de méthadone et le taux de testostérone sérique, des approches thérapeutiques raisonnables peuvent inclure le remplacement (parentéral ou transdermique) de la testostérone anormalement basse ou une réduction de la dose journalière de méthadone. Dans une étude ouverte, des hommes sous traitement de maintien à la méthadone avec des taux abaissés de testostérone ont répondu à la testostérone transdermique en termes de taux de testostérone sérique, de fonction sexuelle et de mesures de bien-être⁽¹⁵⁾.

La bromocriptine peut également constituer une alternative thérapeutique. La bromocriptine peut agir via le rétablissement des taux de dopamine du SNC et la normalisation de la régulation dopaminergique de la production de prolactine⁽³⁴⁾.

Dysfonction érectile

La dysfonction érectile (DE) a plus fréquemment une étiologie organique ou iatrogène. Différentes maladies systémiques sont associées à la DE, parmi lesquelles les maladies chroniques du foie, l'insuffisance rénale, la maladie cardiovasculaire artérioscléreuse, le diabète sucré, la maladie pulmonaire obstructive chronique et la malignité. Un traumatisme spinal et la chirurgie génito-urinaire sont également d'une importance étiologique potentielle dans la DE⁽²¹⁾. Bien que plus rares, des anomalies congénitales et autres anomalies génito-urinaires (par exemple, la maladie de La Peyronie, le phimosis, l'anévrisme post-traumatique) doivent être prises en considération.

Les médications fréquemment associées à la DE incluent les antihypertenseurs, les agents psychotropes et les médications aux effets anticholinergiques. Le tabagisme⁽¹⁹⁾ est fortement associé à la DE. Le risque relatif de DE augmente de 1,31 toutes les 10 paquets-années de tabagisme⁽²⁹⁾.

Bien que des facteurs organiques causent fréquemment une DE, des problèmes de santé mentale et émotionnelle peuvent également y contribuer de façon significative. Des symptômes dépressifs ont été plus fortement associés à la DE, avec 90 % des hommes présentant une dépression sévère, rapportant une DE dans une étude ⁽²⁾. Une association avec des troubles d'anxiété a également été rapportée⁽³²⁾.

Résumé

Le TSO, surtout avec la méthadone, semble être associé à la modification des taux sériques d'hormones liées à la fonction sexuelle normale. Chez les hommes, les opiacés peuvent agir par : (1) interaction avec la production normale d'hormones hypothalamiques et hypophysaires régulatrices (LH, FSH, GnRH), (2) augmentation de la prolactine sérique, (3) action directe sur les testicules pour inhiber la production de testostérone. Alors que l'élimination d'autres étiologies médicales et psychiatriques courantes pour la dysfonction sexuelle est garantie, le remplacement de la testostérone sérique anormalement basse peut traiter efficacement la dysfonction libidinale ou la dysfonction érectile et potentiellement l'orgasme retardé ou l'anorgasmie. Le remplacement d'androgènes anormalement bas chez des femmes sous TSO peut également améliorer la libido, ainsi que l'humeur. Les anomalies du cycle menstruel sont supposées être passagères et peuvent ne pas exiger de modification du dosage du MSO. Les patients présentant une dysfonction sexuelle réfractaire et une stabilité en termes de leur trouble de consommation d'opiacés peuvent répondre à une réduction de dose de leur MSO, la méthadone étant ici probablement plus significative que la buprénorphine.

Compte-tenu du manque d'études dans le domaine de la dysfonction sexuelle comme effet indésirable de la buprénorphine, des recherches supplémentaires sont nécessaires, en recourant à des populations plus larges de patients et en examinant plus complètement les types spécifiques de dysfonction des populations à la fois masculines et féminines.

La rédaction du Flyer remercie le Dr Randall T. Brown, ainsi que le Professeur Icro Maremanni, qui nous ont permis de publier dans LE FLYER n°32 la traduction d'un article publié en anglais dans la revue « Heroin Addiction and Related Clinical Problems » sous la référence :

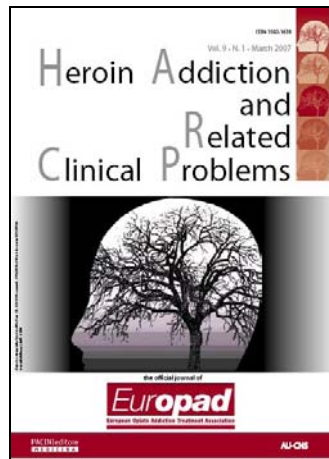
Heroin Addict Relat Clin Probl 2007; 9(1): 35-44

Bibliographie :

1. Abel, E. L. (1984): Opiates and sex. *J. Psychoactive Drugs* 16: 205-16.
2. Araujo, A. B., Johannes, C. B., Feldman, H. A., Derby, C. A. and McKinlay, J. B. (2000): Relation between psychosocial risk factors and incident erectile dysfunction: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Am. J. Epidemiol.* 152: 533-41.
3. Arlt, W. (2006): Androgen therapy in women. *Eur. J. Endocrinol.* 154: 1-11.
4. Bancroft, J. (2005): The endocrinology of sexual arousal. *J. Endocrinol.* 186: 411-27.
5. Bliesener, N., Albrecht, S., Schwager, A., Weckbecker, K., Lichtermann, D. and Klingmuller, D. (2005): Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90: 203-6.
6. Brambilla, F., Sacchetti, E. and Brunetta, M. (1977): Pituitary-gonadal function in heroin addicts. *Neuropsychobiology* 3: 160-6.
7. Braunstein, G. D., Sundwall, D. A., Katz, M., Shifren, J. L., Buster, J. E., Simon, J. A., Bachman, G., Aguirre, O. A., Lucas, J. D., Rodenberg, C., Buch, A. and Watts, N. B. (2005): Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch. Intern. Med.* 165: 1582-9.

8. Brown, R., Balousek, S., Mundt, M. and Fleming, M. (2005): Methadone maintenance and male sexual dysfunction. *J. Addict. Dis.* 24: 91-106.
9. Cicero, T. J., Bell, R. D., Wiest, W. G., Allison, J. H., Polakoski, K. and Robins, E. (1975): Function of the male sex organs in heroin and methadone users. *N. Engl. J. Med.* 292: 882-7.
10. Cicero, T. J., Meyer, E. R., Bell, R. D. and Koch, G. A. (1976): Effects of morphine and methadone on serum testosterone and luteinizing hormone levels and on the secondary sex organs of the male rat. *Endocrinology* 98: 367-72.
11. Cofrancesco, J., Shah, N., Ghanem, K. G., Dobs, A. S., Klein, R. S., Mayer, K., Schuman, P., Vlahov, D. and Rompalo, A. M. (2006): The effects of illicit drug use and HIV infection on sex hormone levels in women. *Gynecol. Endocrinol.* 22: 244-51.
12. Cushman, P. (1972): Sexual behavior in heroin addiction and methadone maintenance. *N. Y. State J. Med.* 72: 1261-5.
13. Cushman, P., Jr. and Kreek, M. J. (1974): Methadone-maintained patients. Effect of methadone on plasma testosterone, FSH, LH, and prolactin. *N. Y. State J. Med.* 74: 1970-3.
14. Daniell, H. W. (2002): Narcotic-induced hypogonadism during therapy for heroin addiction. *J. Addict. Dis.* 21: 47-53.
15. Daniell, H. W., Lentz, R. and Mazer, N. A. (2006): Open-label pilot study of testosterone patch therapy in men with opioid-induced androgen deficiency. *J Pain* 7: 200-10.
16. Deglon, J. M., JL and Imer, R. (2004): Methadone patients' sexual dysfunctions: Clinical and treatment issues. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 6: 17-26.
17. Dyer, K. R. and White, J. M. (1997): Patterns of symptom complaints in methadone maintenance patients. *Addiction* 92: 1445-55.
18. EMCDDA. (2003): In European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction, Annual Report 2006: The State of the Drugs Problem in Europe.
19. Feldman, H. A., Goldstein, I., Hatzichristou, D. G., Krane, R. J. and McKinlay, J. B. (1994): Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Urol.* 151: 54-61.
20. Hanbury, R., Cohen, M. and Stimmel, B. (1977): Adequacy of sexual performance in men maintained on methadone. *Am J Drug Alcohol Abuse* 4: 13-20.
21. Kandeel, F. R., Koussa, V. K. and Swerdloff, R. S. (2001): Male sexual function and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment. *Endocr. Rev.* 22: 342-88.
22. Koutouvidis, N., Pratikakis, M. and Fotiadou, A. (1999): The use of mirtazapine in a group of 11 patients following poor compliance to selective serotonin reuptake inhibitor treatment due to sexual dysfunction. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 14: 253-5.
23. Kreek, M. (1973): Medical safety and side effects of methadone in tolerant individuals. *JAMA* 223: 665-668.
24. Mendelson, J. H., Inturrisi, C. E., Renault, P. and Senay, E. C. (1976): Effects of acetylmethadol on plasma testosterone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 19: 371-4.
25. Mendelson, J. H. and Mello, N. K. (1975): Plasma testosterone levels during chronic heroin use and protracted abstinence. A study of Hong Kong addicts. *Clin. Pharmacol. Ther.* 17: 529-33.
26. Mendelson, J. H., Meyer, R. E., Ellingboe, J., Mirin, S. M. and McDougale, M. (1975): Effects of heroin and methadone on plasma cortisol and testosterone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 195: 296-302.
27. Ragni, G., De Lauretis, L., Bestetti, O., Sghedoni, D. and Gambaro, V. (1988): Gonadal function in male heroin and methadone addicts. *Int J Androl* 11: 93-100.
28. Ragni, G., De Lauretis, L., Gambaro, V., Di Pietro, R., Bestetti, O., Recalcati, F. and Papetti, C. (1985): Semen evaluation in heroin and methadone addicts. *Acta Eur Fertil* 16: 245-9.
29. Rosen, M. P., Greenfield, A. J., Walker, T. G., Grant, P., Dubrow, J., Bettmann, M. A., Fried, L. E. and Goldstein, I. (1991): Cigarette smoking: an independent risk factor for atherosclerosis in the hypogastric-cavernous arterial bed of men with arteriogenic impotence. *J. Urol.* 145: 759-63.
30. Rosen, R. C. (1997): Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with antihypertensive therapy. *Blood Press. Suppl.* 1: 47-51.
31. SAMHSA. (2004): In National Survey of Substance Abuse Treatment Services (N-SSATS): 2004 Data on Substance Abuse Treatment Facilities.
32. Sbrocco, T., Weisberg, R. B., Barlow, D. H. and Carter, M. M. (1997): The conceptual relationship between panic disorder and male erectile dysfunction. *J. Sex Marital Ther.* 23: 212-20.
33. Schmittner, J., Schroeder, J. R., Epstein, D. H. and Preston, K. L. (2005): Menstrual cycle length during methadone maintenance. *Addiction* 100: 829-36.
34. Shinderman, M. and Maxwell, S. (2000): Sexual dysfunction associated with methadone maintenance: Treatment with bromocryptine. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 2: 9-14.
35. Spring, W. D., Jr., Willenbring, M. L. and Maddux, T. L. (1992): Sexual dysfunction and psychological distress in methadone maintenance. *Int J Addict* 27: 1325-34.
36. Teusch, L., Scherbaum, N., Bohme, H., Bender, S., Eschmann-Mehl, G. and Gastpar, M. (1995): Different patterns of sexual dysfunctions associated with psychiatric disorders and psychopharmacological treatment. Results of an investigation by semistructured interview of schizophrenic and neurotic patients and methadone-substituted opiate addicts. *Pharmacopsychiatry* 28: 84-92.

37. Trotta, M. P., Ammassari, A., Cozzi-Lepri, A., Zaccarelli, M., Castelli, F., Narciso, P., Melzi, S., De Luca, A., Monforte, A. D., Antinori, A., Adherence Italian Cohort Naive Antiretrovirals Study, G. and Adherence Spallanzani Study, G. (2003): Adherence to highly active antiretroviral therapy is better in patients receiving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimens than in those receiving protease inhibitor-containing regimens. *Aids*. 17: 1099-102.
38. Tuiten, A., Van Honk, J., Koppeschaar, H., Bernaards, C., Thijssen, J. and Verbaten, R. (2000): Time course of effects of testosterone administration on sexual arousal in women. *Arch. Gen. Psychiatry* 57: 149-53; discussion 155-6.
39. Willenbring, M. L., Morley, J. E., Krahn, D. D., Carlson, G. A., Levine, A. S. and Shafer, R. B. (1989): Psychoneuroendocrine effects of methadone maintenance. *Psychoneuroendocrinology* 14: 371-91.



Analyse bibliographique :

Full Participation in Harm Reduction Programmes is associated with decreased risk for HIV and HCV : Evidence from the Amsterdam cohort studies among drug users.

Charlotte Van Den Berg et al., Amsterdam, Pays-Bas
Addiction. 2007;102(9):1454–1462

Résumé

Cette recherche, dont les données proviennent d'études de cohorte réalisées à Amsterdam, s'est fixée pour objectif d'évaluer l'impact des programmes de réduction des risques liés à la contamination par les virus du sida et de l'hépatite C chez les usagers de drogue ayant des pratiques d'injection. Les données de 714 sujets non contaminés mais présentant des risques ont été recueillies puis traitées en utilisant l'analyse de régression de Poisson. Les auteurs ont étudié cinq catégories de sujets, allant de l'absence de participation à un programme de réduction des risques (ni traitement par méthadone, ni recours aux échanges de seringues) à une pleine participation (associant une posologie d'au moins 60 mg de méthadone par jour et une absence de pratique d'injection ou des injecteurs utilisant uniquement des seringues stériles fournies par les dispositifs d'échanges). Ils ont mis en évidence une diminution des risques de contamination par le virus du sida ou de l'hépatite C lorsque les sujets participaient pleinement au programme de réduction des risques, c'est-à-dire, PES + méthadone > à 60 mg/jour).

Introduction

Les auteurs commencent par rappeler que les usagers de drogue ayant des pratiques d'injection présentent des risques élevés de contamination par le virus du sida ou de l'hépatite C, du fait du partage de matériel contaminé. Face à ces risques, il existe différentes approches

selon les pays : de l'interdiction totale des drogues aux programmes de réduction des risques, programmes notamment mis en œuvre aux Pays-Bas depuis la fin des années 70. Les auteurs soulignent que l'objectif premier de ces programmes est de limiter les conséquences personnelles et sociales dommageables même si, à terme, ils visent à favoriser l'arrêt de la consommation de drogue. Ces programmes fournissent aux usagers un traitement par méthadone, un suivi médico-social ainsi que l'accès à des dispositifs d'échanges de seringues. Plusieurs sortes de programmes de réduction des risques existent, notamment les programmes à bas et à moyen-seuil, dont les modalités sont souples. Aux Pays-Bas, ces programmes sont gratuits et on estime que 2 700 des 3 500 à 4 000 consommateurs d'opiacés d'Amsterdam y ont eu recours. Cependant, leur efficacité globale en termes de réduction des risques de contamination n'avait été que très peu étudiée. Notamment, les différentes stratégies possibles (PES, TSO, PES + TSO selon les posologies utilisées, pas de PES ni TSO) n'avaient jamais fait l'objet d'une comparaison de leur impact sur les séroconversions.

Matériel et méthodes

Les auteurs précisent qu'il s'agit d'une étude prospective (débutée en 1985) destinée à évaluer, pour plusieurs maladies transmises par contact sexuel ou sanguin, la prévalence, l'incidence, les facteurs de risques et l'efficacité des moyens mis en œuvre. En début d'étude et lors de chaque palier, les participants ont passé un test de dépistage du VIH et répondu à un questionnaire portant sur leurs caractéristiques socio-démographiques, leur santé et leurs éventuels usages de drogue et comportements sexuels à risques. Des tests de dépistage du virus de l'hépatite C (VHC) ont également été effectués.

Les chercheurs ont déterminé, le cas échéant, la date de séroconversion pour le VIH ou le VHC. Ils ont également eu recours à l'analyse de régression de Poisson afin d'évaluer l'impact du programme de réduction des risques sur la prévention des contaminations, et utilisé différents outils statistiques afin d'éliminer de possibles biais. Ils ont par ailleurs déterminé la posologie minimum de méthadone (60 mg) permettant de considérer le sujet comme adéquatement traité. Outre les caractéristiques individuelles (sexe, âge, nationalité), ils ont analysé l'incidence du statut sérologique de chaque sujet (VIH, VHC) et de leur partenaire (VHC) en cas de relation stable. Ils ont également étudié d'autres variables comme l'absence de logement, la situation d'hospitalisation et bien entendu la consommation de drogue (pratiques d'injection...).

Résultats

Sur 952 usagers disant avoir des pratiques d'injection, 714 étaient séronégatifs pour le VIH et/ou le VHC en début d'étude (22,9% étant négatifs pour les deux infections et plus des trois-quarts n'étant positifs qu'au VHC). Sur 710 sujets risquant de contracter le VIH et 168 sujets à risques pour le VHC, respectivement 90 et 58 sujets ont effectivement été contaminés. La durée médiane de séroconversion a été de quatre mois pour chacune de ces infections.

Bien qu'ils aient observé une association entre prescription de méthadone et diminution des taux d'incidence pour le VIH et le VHC, les auteurs n'ont pas mis en évidence de réduction significative des risques lorsqu'une seule mesure était mise en place (traitement par méthadone ou recours aux échanges de seringues). En revanche, la combinaison de ces deux moyens a été associée, à une réduction considérable des risques de contamination. **Ainsi, ils sont deux à 3 fois moindres pour le VIH et 6 à 7 fois pour le VHC.**

Discussion

Les auteurs concluent que la combinaison entre traitement adéquat par méthadone (> à 60 mg/jour) et recours aux dispositifs d'échanges de seringues a contribué à réduire

considérablement les risques de contamination par le VIH et le VHC à Amsterdam. Ils précisent que cette réduction n'a pas concerné davantage les contaminations liées au VHC qu'au VIH, probablement parce que de tels programmes travaillent également à la prévention des conduites sexuelles à risques, plus susceptibles de propager le sida que l'hépatite C. Ils précisent cependant que l'évaluation de l'efficacité des programmes de réduction des risques est loin d'être chose aisée, et que leur étude présente plusieurs avantages dont celui d'avoir été conduite sur une longue période, et d'être aujourd'hui difficilement reproductible. Ils reviennent enfin sur le résultat majeur de leur étude, **la réduction des risques de séroconversion grâce à l'association du traitement par la méthadone et des programmes d'échanges de seringues**. Ils préconisent d'adopter une telle stratégie thérapeutique, en y adjoignant si possible un suivi médico-social. Ils recommandent notamment une telle approche pour faire face à la multiplication des cas de contamination chez les usagers de drogue, notamment dans les pays concernés depuis peu (Europe de l'Est, Asie).

Une étude comme celle-ci n'est plus possible aujourd'hui, sauf à attendre 20 ans pour en avoir les résultats et à mettre en place des stratégies thérapeutiques dont on sait par avance qu'elles sont inefficaces (échange de seringues seul, programme méthadone < à 60 mg/jour).

Les données qu'elle apporte, conjuguées à celles dont on dispose déjà (études de Dolan, Metzger...) devraient inciter les pouvoirs publics et les professionnels du soin à mettre en place les conditions optimales d'efficacité sur la séroconversion au VHC (et au VIH), à savoir l'association d'un traitement adéquat par la méthadone et d'un programme d'échanges de seringues, notamment pour les usagers de drogues non séroconvertis au VHC.



Le Comité de rédaction du Flyer

Méthadone et grossesse, revue de la littérature et données récentes

*Dr Laure NACACHE (1), Dr Béatrice CHERRIH (2),
Dr Angelina DARREYE (3), Pr Claude LEJEUNE (4)*

1 : Dr Laure NACACHE, CSST, Hôpital E. HERRIOT, Lyon (69)

2 : Dr Béatrice CHERRIH, Equipe de Liaison Toxicomanie, CH Charleville-Mézières (08)

3 : Dr Angelina DARREYE, Equipe de liaison, CH MULHOUSE (68)

4 : Pr Claude LEJEUNE, Service de Néonatalogie, Hôpital L. MOURIER, Colombes (92)

La grossesse chez les femmes héroïnomanes

A. La situation en France

En France, 1/3 des héroïnomanes sont des femmes, ce qui représente 50 000 à 100 000 femmes. Le nombre de grossesses et d'accouchements de femmes héroïnomanes ne peut être correctement évalué ; les patientes, parfois marginales, sont difficiles à recenser². Mais on

² Cayol V. & Corcos M., Grossesse et Toxicomanie : complications obstétricales et substitution. La Revue du Praticien. Gynécologie et obstétrique 2001, n°51, pp. 9-12.

estime que plusieurs centaines de femmes héroïnomanes sont enceintes chaque année en France, avec une évaluation de grossesses menées à terme entre 500 et 2 500³.

B. Diagnostic tardif de grossesse

L'aménorrhée (absence de menstruations) ou des cycles irréguliers sont fréquents sous opiacés (altération de l'axe hypothalamo-hypophysaire⁴). Les femmes pensent donc parfois être stériles, ce qui peut les conduire à arrêter toute contraception. La fréquence accrue des maladies sexuellement transmissibles avec leur retentissement possible sur la fertilité et une diminution de la libido sous opiacés induisent également une mauvaise observance en matière de contraception⁵.

Les états de fatigue du premier trimestre sont facilement confondus avec des signes de manque et peuvent entraîner une surconsommation de produits, plutôt qu'un questionnement sur la possibilité d'un début de grossesse⁶.

Chez les héroïnomanes, la grossesse était souvent diagnostiquée tardivement voire non reconnue ou déniée jusqu'à l'accouchement⁷. La première consultation à la maternité pouvait parfois correspondre au jour même de l'accouchement. Mais aujourd'hui, avec le développement des prises en charge structurées (équipes de liaisons, transdisciplinarité, formation des professionnels, TSO...), la situation s'est considérablement améliorée.

La possibilité de choisir de mettre un terme à une grossesse tardivement diagnostiquée (IVG) est parfois impossible car le délai légal est dépassé (en France : 12 semaines). Cependant, si les conditions de suivi de la grossesse et de la maternité semblent préjudiciables pour la mère et l'enfant, l'IVG peut être justifiée y compris en dehors des délais légaux. La patiente doit alors mesurer avec l'aide de son médecin, et des professionnels de santé qui l'accompagnent, le bien-fondé de cette décision⁴. La grossesse chez une femme héroïnomane est considérée comme une **grossesse à risque**, du fait de la consommation de produits toxiques (héroïne, alcool, tabac, stimulant...), de la précarité des conditions de vie et du faible suivi prénatal², qui lorsque celui-ci existe, est souvent **irrégulier et insuffisant**, avec là encore, des améliorations sensibles ces dernières années. De plus, la consommation illégale d'opiacés engendre souvent la crainte par la mère d'un signalement aux services judiciaires. Les mères héroïnomanes font encore parfois l'objet de suspicion quand à leur capacité réelle de s'occuper d'un enfant⁸. Cette observation est corrélée par les données anciennes de la littérature qui indiquaient des taux de séparation mère sous opiacés – enfant, élevés : 52% à 12 mois, 91% à 24 mois⁹. Un environnement où les sentiments de culpabilité et de méfiance sont renforcés peut compliquer la prise en charge de ces grossesses à risques¹⁰.

³ Franchitto M. C. et al., Toxicomanie, femmes enceintes et maternité : une nécessaire évolution de la prise en charge, Toxibase, 2^{ème} semestre 2000, 1-13

⁴ Flyer 32

⁵ Jubineau C., Grossesse et Méthadone : en résumé, Flyer HS n°1, juin 2003

⁶ Pouclet O., Méthadone et grossesse : revue récente de la littérature, Flyer HS n°1, juin 2003

Ndlr : « Le Flyer hors-série mentionné ici n'est plus disponible.

Il est téléchargeable sur le site rvh-synergie.org

A la rubrique : 'télécharger les Flyers'

⁸ E. Mazurier, Pourquoi une pédiatre a-t-elle publié sur Buprénorphine et grossesses de toxicomanes en France ?

⁹ GS Wilson, Clinical studies of infants and children exposed prenatally to heroin. Ann N Y Acad Sci. 1989;562:183-94.

¹⁰ Simmat-Durand L, Actualités bibliographiques : Grossesse et drogues illicites. Déviance et Société, 2002, 26, p 105-126.

Pour toutes ces raisons, une prise en charge médico-psycho-sociale et l'instauration d'un traitement de substitution, quand l'indication est justifiée, diminuent la fréquence des complications.

Les risques de la grossesse des femmes héroïnomanes

A. Conséquences pour la mère

Les avortements spontanés (15 à 30% selon les séries) et les accouchements prématurés (20 à 56% selon les séries)¹¹ peuvent être fréquents chez les femmes héroïnomanes, notamment non correctement prises en charge. En effet, les situations de manque favorisent les contractions utérines. L'alternance de phases d'intoxication et de sevrage est ressentie par le fœtus comme un stress, dans un environnement utérin peu favorable. Ainsi, l'hyper-contraction utérine entraîne une insuffisance placentaire et par conséquent une souffrance fœtale. Le sevrage intra-utérin occasionne à chaque fois un traumatisme pour le futur enfant (avec émission de méconium, augmentation des catécholamines dans le liquide amniotique, voire la mort)¹².

Si peu de problèmes d'accouchement sont directement associés à la consommation d'héroïne⁷, on peut observer pendant :

- des accouchements prématurés (10 % en 2003¹³), en rapport avec le mode de vie, le manque de suivi et le rôle direct du produit ou plutôt de son manque,
- une fréquence plus élevée de présentation par le siège (liée à la prématurité),
- un liquide amniotique plus fréquemment teinté (souffrance fœtale par alternance surdoses-manques chez le fœtus),
- un raccourcissement de la durée du travail.

Une consultation d'anesthésie doit être prévue dès que possible au cours de la grossesse. L'objectif est de rassurer et d'informer la patiente sur le fait qu'elle pourra bénéficier d'une prescription de morphinique pendant la période de l'accouchement et du post-partum, ainsi qu'une analgésie obstétricale¹⁴. Cette consultation permet également à l'anesthésiste de prendre en compte les spécificités de la toxicomanie (complications potentielles, interaction avec les agents anesthésiques...) et celles d'une prise en charge de la douleur pré, per et postopératoire.

Les complications du post-partum ne sont pas plus fréquentes chez les héroïnomanes que dans la population générale.

B. Conséquences pour l'enfant

La grossesse chez une femme héroïnomane peut s'accompagner d'une augmentation des risques obstétricaux (fausse-couche spontanée, retard de croissance, prématurité...) et néonataux (hypotrophie, syndrome de sevrage)¹⁵. En effet, tous les opiacés traversent le placenta et, après une prise d'opiacé par la mère, les taux sanguins s'élèvent très rapidement chez le fœtus et ils diminuent beaucoup moins vite que chez la mère.

¹¹ Aubert, JP, Grossesse et consommation de drogues : comment contrôler les risques ? La Revue du Praticien Médecine Générale, 14; 485; 24/1/2000; p 121-123

¹² Richard D et al, L'héroïne. www.toxibase.org/Pdf/Revue/dossier_heroine.pdf

¹³ Lejeune C et al, Grossesse et substitution. Enquête sur les femmes enceintes substituées à la méthadone ou à la buprénorphine haut dosage et caractéristiques de leurs nouveau-nés, OFDT, Juillet 2003 paru dans Drug and Alcohol Dependence 82 (2006) 250-257

¹⁴ Lejeune C, et al., Prise en charge des femmes enceintes toxicomanes et de leurs enfants. Arch Pediatr 1997; 4: 263-70

¹⁵ Roques B., 1999, La dangerosité des drogues, Paris, Éditions Odile Jacob, La Documentation Française.

Le risque moyen de malformation est identique¹² à celui de la population générale, c'est-à-dire de 2 à 3%. En effet, l'héroïne, comme tous les opiacés, n'est pas tératogène et n'entraîne pas de malformations, contrairement à l'alcool par exemple.

Le retard de croissance intra-utérin touche 30% des nouveau-nés, mais il est autant lié à la malnutrition, au mode de vie, au tabagisme, qu'à la consommation d'héroïne⁹.

Le syndrome de manque du nouveau-né est plutôt bien maîtrisé et ne semble pas compromettre le développement de l'enfant. Celui-ci apparaît après un intervalle variant de quelques heures à 10 jours. Le syndrome de manque peut être retardé en cas de poly-dépendances impliquant des benzodiazépines. Il associe irritabilité, hyperactivité, hyperexcitabilité, trémulations, mouvements anormaux, hypertonie, tachypnée avec parfois alcalose, apnées, diarrhée avec déshydratation⁹. Mais, lorsqu'il s'agit de **poly-dépendance**, il est plus difficile de gérer les complications obstétricales et le syndrome de manque du bébé.

Une augmentation des morts subites des nourrissons a été évoquée dans la littérature¹³. Mais des données récentes semblent montrer que le risque majoré de mort subite du nourrisson est essentiellement dû à l'exposition *in utero* au tabac et au tabagisme passif postnatal¹⁶.

Les complications obstétricales observées chez les femmes toxicomanes sont surtout le fait de toxicomanies associées (alcool, tabac, cocaïne) :

- **L'alcool :**

L'alcool est le produit d'addiction le **plus dangereux** pour le fœtus. Une consommation modérée ou forte d'alcool pendant la grossesse peut être responsable d'un ensemble plus ou moins complet d'anomalies malformatives et dysmorphiques, d'un retard de croissance pré- et postnatal et de troubles graves du développement neurologique, cognitif et comportemental¹⁷.

- **Le tabac :**

Le tabac et le cannabis sont surtout responsables d'une hypotrophie fœtale. Le tabagisme de la femme enceinte peut entraîner des complications obstétricales (grossesse extra-utérine, hématomes rétro-placentaires, anomalies d'insertion du placenta). C'est aujourd'hui la première cause de prématurité et de retard de croissance intra-utérin. L'exposition au tabac *in utero*, et/ou après la naissance est l'un des facteurs en cause en cas de **mort subite** du nourrisson¹⁸.

- **La cocaïne et le crack :**

La cocaïne et le crack, par leur effet vasoconstricteur, peuvent être responsables de **lésions ischémiques** tissulaires fœtales. La cocaïne augmente les risques de décollement placentaire, d'avortement. Des séquelles de pathologies périnatales, et en particulier une anoxie *per-partum* et la prématurité (conséquences indirectes du mauvais suivi de la grossesse), peuvent être responsable d'handicaps¹⁹. Les nouveau-nés de mères cocaïnomanes peuvent avoir un poids inférieur à la moyenne et être de plus petite taille. Des problèmes d'alimentation du

¹⁶ Wisborg K., et al. A prospective study of smoking during pregnancy and SIDS. Arch Dis Child 2000 ; 83 : 203- 206.

¹⁷ Lejeune C. Syndrome d'alcoolisation foetale. Devenir 2001 ; 13 :77-94.

¹⁸ Les recommandations de la conférence de consensus du mardi 30 novembre 2004 à l'ANAES

¹⁹ Lejeune C. et al. Devenir médico-social de 59 nouveau-nés de mère toxicomane. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1997 ; 26 : 395-404.

nouveau-né, des manifestations anormales à l'EEG, des convulsions et des malformations urogénitales ont également été rapportés².

En résumé :

L'héroïne au cours de la grossesse n'est pas, en soi, source de complications majeures ni pour la mère, ni pour l'enfant.

Les complications obstétricales sont surtout le fait de consommations ou dépendances associées (tabac et alcool), de l'alternance entre périodes de consommation et d'abstinence, du manque de suivi obstétrical ou des difficultés psycho-sociales.

Traitement de substitution

La grossesse est aujourd'hui considérée comme une situation privilégiée pour l'instauration d'un traitement de substitution⁵.

La diminution ou l'arrêt du traitement n'est pas recommandée lors de la grossesse, sauf sous strict monitoring clinique et fœtal (cf. chapitre sevrage).

Avantage d'un traitement par la méthadone

Le traitement de substitution chez les femmes enceintes héroïnomanes présente l'avantage d'améliorer leur suivi en les intégrant dans un cadre où la prise en charge est globale. Cela implique une amélioration du suivi de leur grossesse et des données périnatales ; résultat d'ailleurs soutenu par de nombreuses études^{20,21}. Grâce à une ½ vie élevée (24-36 h), la méthadone maintient les taux d'opiacés maternels stables et minimise ainsi les épisodes successifs de pics plasmatiques et de périodes de manque que l'on peut retrouver avec l'héroïne ou d'autres opiacés à demi-vie plus courte et qui sont générateurs de souffrance fœtale²². Sa cinétique lente, plus que pour n'importe quel autre opiacé, a pour conséquence une faible variation de ses taux plasmatiques sur 24 heures, ou sur des cycles plus longs. De nombreuses autres publications rapportent également une nette diminution de l'incidence des complications fœtales et obstétricales, une diminution de la mortalité et de la morbidité sous méthadone²³.

Un éditorial de J. Ward et al. paru dans Lancet (1999)²⁴ synthétise les différents bénéfices d'un traitement de substitution par la méthadone pendant la grossesse :

- Protection du fœtus contre les effets délétères des épisodes répétés de sevrage,
- Prévention des risques de transmissions virales (VIH, VHB, VHC,...),
- Amélioration du suivi médical de la grossesse,
- Prévention de la prématurité et du retard de croissance intra-utérin,
- Prévention des rechutes de consommation d'héroïne et d'autres produits d'addiction.

²⁰ Hagopian GS et al. Neonatal outcome following methadone exposure in utero. J Matern Fetal Med 1996; 5: 348-354

²¹ Mac Carthy JE, et al. Outcome predictors in pregnant opiate and polydrug users. Eur J Pediatr 1999; 158 : 748-749

²² Umans JG & Szeto HH. Precipitated opiate abstinence in utero. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 151 :441-4.

²³ Kaltenbach K,et al., Opioid Dependence During Pregnancy : Effects and Management. Obstet. & Gynecol Clinics of N. Amer. 1998 ; 25 (1) : 139-51.

²⁴ Ward J,et al., Role of maintenance treatment in opioid dependence. Lancet 1999 ; 353 : 221-6.

En revanche, le Syndrome d'Abstinence Néonatal (SAN) est un peu plus sévère et prolongé après un traitement de maintenance à la méthadone qu'après héroïne²⁵.

Posologie de méthadone

Il n'existe pas, actuellement, de protocole bien défini concernant l'adaptation de la posologie de méthadone chez une femme enceinte. Cependant, plusieurs auteurs insistent sur la nécessité de **maintenir des posologies adaptées, quelles qu'en soit le niveau**, en cours de grossesse, voire d'augmenter la posologie en fin de grossesse²⁶. En effet, chez les femmes enceintes, pour une posologie de méthadone identique, le taux plasmatique est plus bas que la normale^{27,28}. De plus, diminuer les posologies de méthadone en fin de grossesse, ce qui est souvent demandé par les femmes elles-mêmes afin de minimiser le SAN, semble plus souvent dangereux qu'utile¹⁹. Il existe un risque non négligeable, chez les femmes éventuellement sous-dosées en médicament de substitution, de co-consommation de substances toxiques pouvant entraîner :

- une aggravation globale du SAN en cas de polyintoxication^{29,30},
- une aggravation en cas de consommation simultanée de cocaïne³¹,
- surtout, une aggravation, une prolongation et un caractère retardé du SAN (voire en deux vagues), en cas de prise simultanée de benzodiazépines^{32,33},
- un SAN a également été décrit chez les nouveau-nés de mères alcooliques, qu'il existe ou non un syndrome dysmorphique d'alcoolisation fœtale³⁴.

De manière générale, la posologie pour le plus grand nombre doit être comprise entre **60 et 150 mg/j** afin d'éviter une prise concomitante de toxiques illicites induite par un sous-dosage en méthadone⁵. La grossesse entraîne des modifications physiologiques et métaboliques plus particulièrement pendant le **3^{ème} trimestre**²⁰ et des signes de manque peuvent être observés. La posologie adéquate de méthadone doit donc être déterminée individuellement en prenant en compte la symptomatologie de manque de la mère. **La posologie pourra alors être ajustée** (par palier de 5 mg tous les 4 à 7 j,) avec une possibilité de bi-prise, si les symptômes persistent. Durant le 3^{ème} trimestre, des chutes de **méthadonémie** sont également possible. Elles peuvent devenir suffisamment basses pour entraîner une souffrance fœtale. Certains auteurs préconisent donc de réaliser des méthadonémies dès qu'il y a suspicion de sous-dosage afin de maintenir un taux constant^{35,36}.

²⁵ Lejeune C. Spécificités de prise en charge de certaines populations. Femmes enceintes toxicomanes et périnatalité. HAS 1^{er} et 2 février 2007.

²⁶ Drozdick J, et al., Methadone trough levels in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2002 ; 187 : 1184-1188.

²⁷ Kandall SR, et al. The methadone-maintained pregnancy. Clin Perinatol 1999 ; 26 : 173-183.

²⁸ Jarvis MA, et al. Alterations in methadone metabolism during late pregnancy. J Addict Dis 1999 ; 18 : 51-61.

²⁹ Dashe JS, et al. Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. Obstet Gynecol 2002 ; 100 : 1244-1249.

³⁰ Fundaro C et al. Neonatal abstinence syndrome and maternal toxicological profile. Minerva Pediatr 1994 ; 46 : 83-88

³¹ Mayes LC, & Carroll KM. Neonatal withdrawal syndrome in infants exposed to cocaine and methadone. Subst Use Misuse 1996 ; 31 : 241-253.

³² Wilbourne PL et al. Benzodiazepine and methadone use is associated with longer neonatal withdrawal in poly-substance exposed infants (Abstract 572). Am J Obstet Gynecol 2000 ; 182 : S177

³³ Sutton LR & Hinderliter SA. Diazepam abuse in pregnant women on methadone maintenance. Implications for the neonate. Clin Pediatr 1990 ; 29 : 108-111.

³⁴ Coles CD et al. Neonatal ethanol withdrawal: characteristics in clinically normal, nondysmorphic neonates. J Pediatr 1984 ; 105 : 445-451.

³⁵ Finnegan L.P. Women, pregnancy and methadone. Heroin Add. and Rel. Clin. Probl. 2(1), 2000, pp : 1-8

³⁶ Jarvis M. et al., Alterations in methadone metabolism during late pregnancy. Journal of Addictive Diseases, 18(4), 1999, pp : 51-61

En résumé :

Ne pas arrêter ou diminuer un traitement de substitution sans suivi médical.

La prescription de méthadone permet de réduire les risques obstétricaux et les effets sur le fœtus et le nouveau-né.

Maintenir une posologie adaptée en cours de grossesse, voire augmenter la posologie en fin de grossesse, est indispensable.

Ne pas hésiter à demander une méthadonémie si la clinique suggère un sous-dosage.

Allaitement et méthadone

Dans l'esprit d'un travail sur les **liens mère-enfant**, il semble intéressant d'encourager cette pratique surtout s'il s'agit d'une demande formulée par la patiente. L'allaitement peut renforcer le rôle « nourricier » et « calmant » pour la mère comme pour l'enfant (lors de pleurs ou de syndrome de sevrage)². Comme il n'existe **pas d'effet malformatif de la méthadone**, l'allaitement maternel est donc possible. Le passage dans le lait maternel est très faible, notamment lorsque la méthadonémie se situe dans les fourchettes thérapeutiques habituelles⁴.

Le pic de méthadone se retrouve 4 à 5 heures après sa prise. Certains auteurs ont donc proposé d'éviter l'allaitement lors de ce pic³⁷ mais, en pratique, le taux de méthadone reste très faible et assez constant sur 24 heures pour permettre l'allaitement à tout moment.

Concernant la **posologie**, un grand nombre d'études montre qu'il n'existe pas de corrélation linéaire entre celle-ci et le taux de méthadone lacté⁵. Pour mémoire, en 1994, les recommandations américaines n'acceptaient un allaitement maternel que pour des doses de méthadone inférieures à 20 mg par jour³⁸ (!), ce qui était en décalage avec la réalité clinique. Mais quelques études ont pu démontrer l'absence d'un quelconque effet sur le fœtus à des doses allant jusqu'à 80 mg par jour et des taux très faibles de méthadone dans le lait maternel pour des patientes avec des posologies élevées de méthadone. En France, les mentions légales des spécialités à base de méthadone permettent l'allaitement après évaluation du rapport bénéfice/risque.

Pour les maladies transmissibles comme le VIH maternel et le VHC (PCR+), l'allaitement au sein est très controversé. Les recommandations anglaises définissent le sida et l'hépatite C comme deux contre-indications importantes à l'allaitement³⁹. Cependant, un consensus presque général s'est établi pour autoriser l'allaitement maternel chez les femmes séropositives pour le VHC, même si elles sont PCR positives¹⁹ (plus de 80 % des anciennes toxicomanes par voie intraveineuse sont VHC positives dont environ 60 % ont une PCR positive⁴⁰).

³⁷ Wojnar-Horton RE et al., Methadone distribution and excretion into breast milk of clients in a methadone maintenance programme. Br J Clin Pharmacol 1997; **44**: 543-7.

³⁸ American Academy of pediatrics Committee on Drugs : The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 1994; **93**: 137-50.

³⁹ Département de santé. Drug misuse and dependence : guidelines on clinical management, 1999 p. 82.

⁴⁰ Latt NC, et al. Hepatitis C in injecting drug using women during and after pregnancy. J Gastroenterol Hepatol 2000 ; **15** : 175-181.

En résumé :

La méthadone n'est pas tératogène.

Encourager l'allaitement sauf contre-indications médicales.

Les quantités de méthadone dans le lait maternel sont trop faibles pour intoxiquer le bébé, ou pour prendre en charge le syndrome d'abstinence néonatale.

Sevrage

L'arrêt anarchique de la consommation d'héroïne provoque des symptômes de sevrage qui peuvent engendrer une anoxie placentaire néfaste quel que soit le stade de la grossesse. Pour la plupart des auteurs, **le sevrage de l'héroïne est donc peu indiqué** pendant la grossesse, voire contre-indiqué, car il fait courir des risques au nouveau-né (convulsions pouvant entraîner la mort). Dans ce cas, un traitement de substitution opiacée (buprénorphine ou méthadone) reste un bon moyen d'améliorer le suivi de la grossesse.

Une diminution ou un sevrage de la méthadone lors de la grossesse présente un risque essentiel de re-consommation (taux de récurrence à 50 %⁴¹) avec souvent désertion du milieu socio-sanitaire qui peut alors entraîner de graves conséquences pour la suite de la grossesse⁴².

Si malgré les effets bénéfiques de la méthadone, la patiente (souvent influencée par son entourage) souhaite rapidement diminuer, voire arrêter ce traitement afin de passer du statut de toxicomane à celui de mère, il est possible de réaliser un sevrage méthadone à tout moment de la grossesse, sous couvert d'une surveillance par une équipe expérimentée avec, dans l'idéal, un monitoring fœtal⁴³. Cependant, il est recommandé de réaliser le sevrage au 2ème trimestre de la grossesse avant la 32^e semaine⁴⁴. En effet, un sevrage brutal au premier trimestre accroît le risque de fausse couche spontanée.

Certains auteurs comme C. Archie⁴⁵ préconisent, pour les femmes hospitalisées ayant fréquemment un monitoring fœtal, une diminution de la dose de méthadone de 1 mg/jour. En ambulatoire, l'auteur conseille une décroissance de 5 mg toutes les 2 semaines, tout en restant très vigilant sur une possible prise de tranquillisants ou d'alcool pour palier le manque.

En résumé :

Le sevrage est rarement indiqué : risque de re-consommation ou de complications fœtales.

⁴¹ Chang G. et al, Improving treatment outcome in pregnant opiate-dependant women. Journal of substance abuse treatment, 9, 327-330, 1992.

⁴² Van Woensel G & Beyra-Vanneste AL., Maternité et toxicomanie : état des connaissances. Revue de la Médecine Générale, N° 171 mars 2000, pp 124-134

⁴³ Kaltenbach K. et al., Opioid dependence during pregnancy. Obstetrics and gynecology. Clinics of North America, 25(1), 03/1998, pp: 139-151.

⁴⁴ Finnegan LP., Treatment issues for opioid dependent women during the perinatal period. J Psychoactive Drugs 1991; 23 (2) : 191-202

⁴⁵ Archie C., Methadone in the management of narcotic addiction in pregnancy. Obstetrics and gynecology, 10, 1998, pp 435-440.

Etude observationnelle de l'équivalence thérapeutique des formes sirop et gélules de méthadone

« Analyse intermédiaire des 101 premiers patients »

Dr Alex MAIRE, Paris

Introduction

Lors de la demande d'AMM des spécialités Méthadone AP-HP, gélule, il a été convenu avec l'Afssaps de mettre en œuvre une étude observationnelle prospective dans le cadre du PGR (Plan de Gestion des Risques) qui accompagne la mise sur le marché de cette nouvelle forme. Cette mise sur le marché est survenue en avril 2008. Cette étude a pour but de vérifier en pratique clinique l'équivalence thérapeutique des deux formes de méthadone (sirop et gélule), dans le cadre du passage du sirop à la gélule. Il avait été convenu également qu'une analyse intermédiaire des 100 premiers cas serait transmise aux services de l'Afssaps en charge du suivi du PGR. Cette analyse a été réalisée en fin d'année 2008. Les données de cette analyse intermédiaire sont présentées ici.

Rappel du protocole de l'étude

Objectif principal :

- **Décrire l'évolution du score d'Handelsman lors du passage de la forme sirop à la forme gélule en comparant pour chaque patient, les deux premières semaines sous gélule par rapport à la période de référence des 14 jours sous sirop (J0 à J14), chaque patient étant ici son propre témoin.**

Objectifs secondaires :

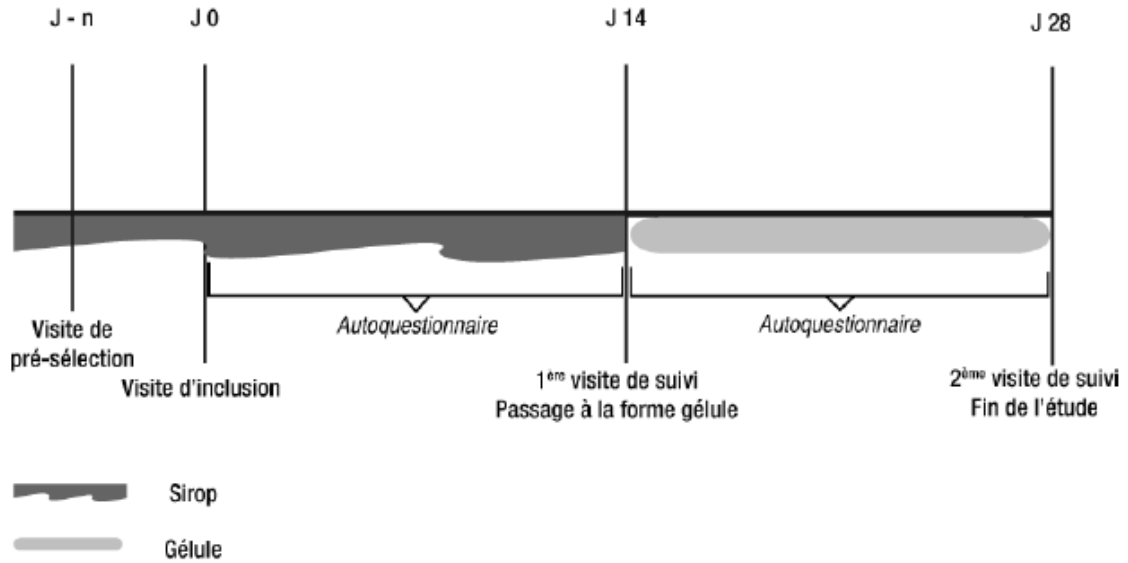
- Comparer la stabilité des posologies des patients traités par les deux formes de méthadone sirop ou gélule.
- Comparer la fréquence et la quantité des consommations de médicaments psychotropes associés aux deux formes de méthadone.
- Comparer la fréquence et la quantité des consommations de substances psychoactives associées aux deux formes de méthadone.
- Comparer la fréquence des patients ayant nécessité un complément de prescription par anticipation pour chacune des deux formes de méthadone.
- Comparer la fréquence de survenue d'éventuels effets indésirables des deux formes de méthadone.

Les patients doivent être âgés de plus de 18 ans et répondre aux critères requis pour pouvoir bénéficier du passage de la méthadone sirop à la méthadone gélule conformément aux conditions de l'AMM à savoir :

- suivre depuis au moins un an un traitement avec la méthadone sirop,
- être stabilisés sur un plan médical, psychologique et social, de même que sur celui des conduites addictives,
- avoir un avis favorable pour le passage à la forme gélule et une primo-prescription sous la forme d'une ordonnance de délégation de prescription par le médecin

généraliste, délivrée par un médecin de CSST, de CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé dans les soins aux patients consommateurs de méthadone.

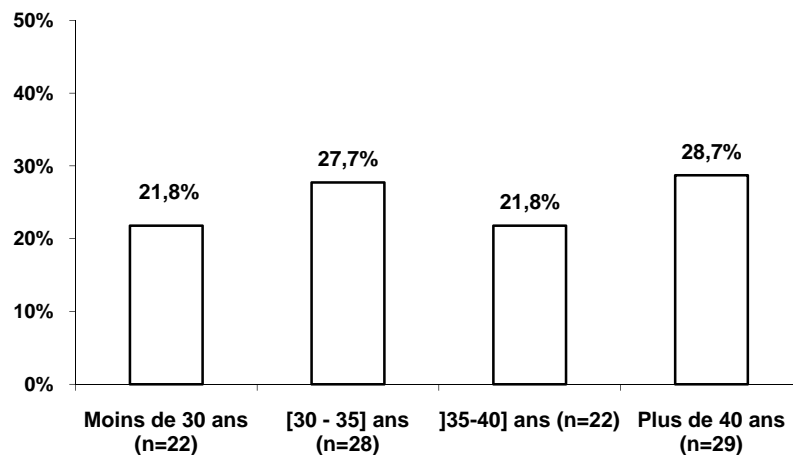
Schéma de l'étude :



Population étudiée :

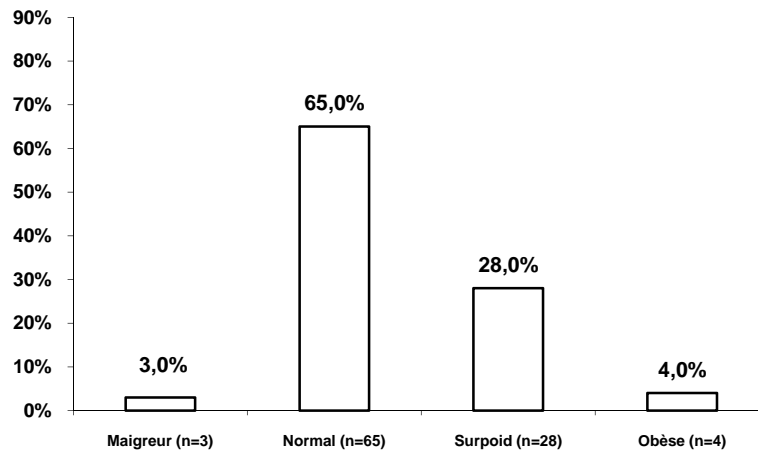
Pour cette analyse intermédiaire, 101 dossiers exploitables ont été étudiés. Cette première analyse donne un aperçu de cette population de patients actuellement suivie en médecine de ville, recevant un traitement par sirop de méthadone et éligible à un traitement par gélule de méthadone.

Graph. 1 : Âge

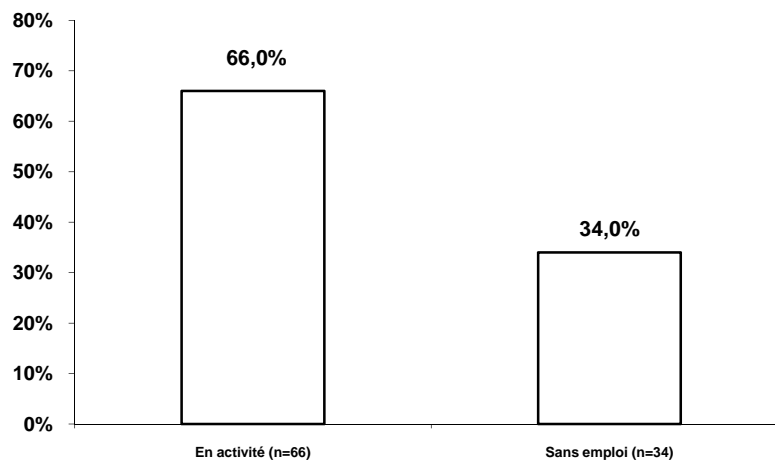


82 % des patients ont plus de 30 ans (graph. 1) et 65% ont un poids normal (28 % présentent un surpoids) (graph. 2). Par ailleurs 34% sont sans emploi (graph. 3), ce qui témoigne d'un bon niveau d'insertion de cette cohorte, principalement suivis en médecine de ville et stabilisés (pour répondre aux critères de l'AMM).

Graph. 2 : IMC (Indice de Masse Corporelle)



Graph. 3 : Situation professionnelle



À J-0

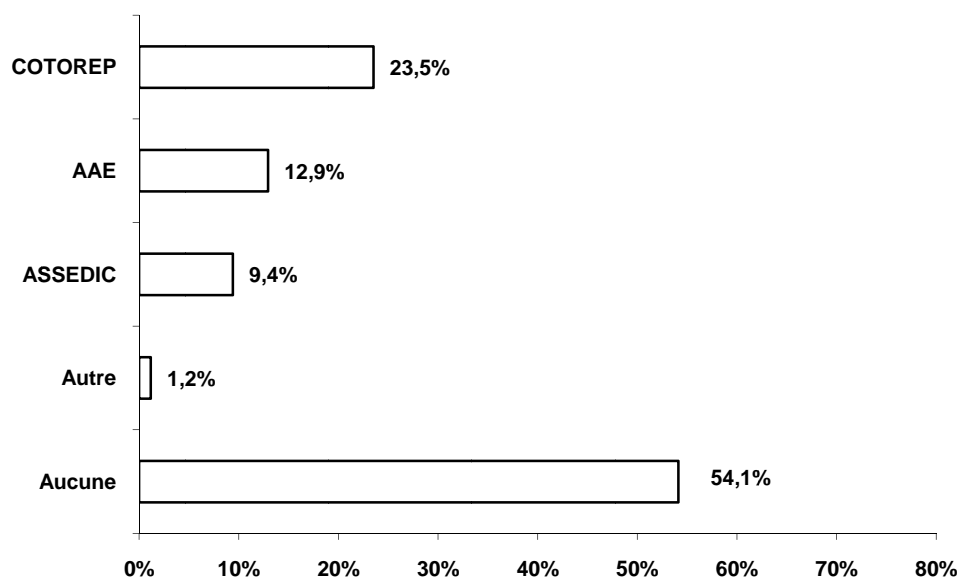
Pour les 101 patients étudiés, on note :

- Un âge moyen de début de consommation régulière d'opiacés de **20,8 ans** (*min : 14 ans, maxi : 38 ans*)
- Un âge moyen de début de la mise en place d'un traitement de substitution aux opiacés de **28,7 ans** (*mini : 18 ans, maxi : 47 ans*)
- Un âge moyen de début de la mise en place d'un traitement par la méthadone de **31,7 ans** (*mini : 18 ans, maxi : 49 ans*)
- Le nombre moyen de mois depuis que la stabilisation a été obtenue est de **38,5 mois** (*mini : 3, maxi : 144*)

On peut en conclure, sur cet échantillon, qu'il faut **8 ans en moyenne pour accéder à un TSO** à partir du moment où la consommation d'opiacés est régulière et **3 ans de plus pour accéder à un traitement par la méthadone**. Sur ces 101 patients, la **durée moyenne de stabilisation est supérieure à 3 ans**.

D'autres informations ont été recueillies :

- **Antécédent d'overdose : 20,2 %**
- Problèmes judiciaires actuels : 6 %
- Emploi régulier rémunéré : 65,7 %
- Concernant les prestations sociales, elles se répartissent de la façon suivante :



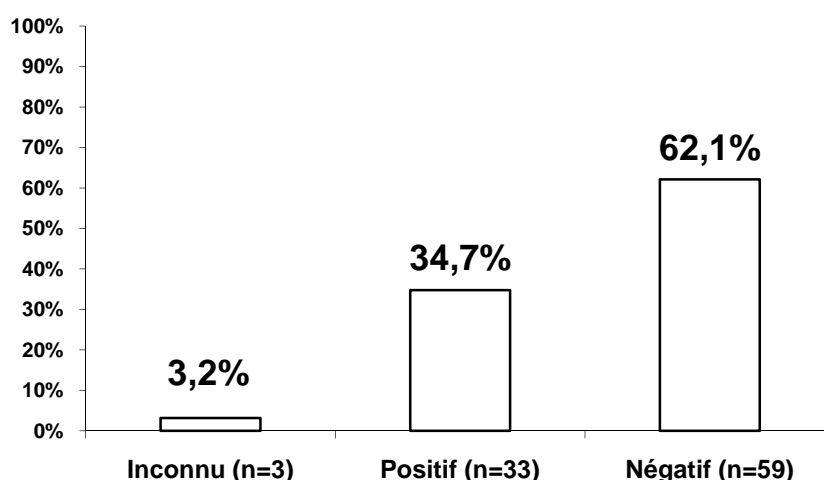
- **La posologie moyenne de méthadone au moment de l'inclusion est de 55,9 ± 41,1 mg/jour (médiane : 47,5, min : 4,0 ; max : 180,0), un peu en deçà de celle relevée auprès d'usagers suivis en milieu spécialisé (OPPIDUM 2007 : 62,2 ± 32,7mg/jour).**
- **La mono prise quotidienne concerne 86,3% des patients.**
- Les posologies quotidiennes antérieures sont les suivantes :

	n

L'évolution de ces posologies moyennes sur les 12 mois précédents montre clairement **une tendance à la diminution progressive** de la posologie dans cet échantillon de patients.

- **64,4%** des patients ont une délivrance pour 14 jours, et **31 %** pour une semaine.
- **32,3%** ont un suivi conjoint dans un service spécialisé.
- A J0, **pour 74,5% des patients**, un protocole de soins avec la CPAM a été mis en place. *Ce protocole de soins étant obligatoire, on peut penser que la demande est faite pendant la période de J0 à J14 pour le quart restant.*
- **66,3% des patients ne déclarent aucun effet indésirable avec le sirop de méthadone dans la période précédant l'inclusion.**

- Le statut sérologique pour l'hépatite C est le suivant :



La séroprévalence du VHC est de 34,7%, **inférieure** aux données de l'enquête Coquelicot par exemple (InVS-ANRS 2004) qui fait état d'une séroprévalence de 59,8%, avec là-aussi une différence de recrutement (*Coquelicot = recrutement plus varié : CAARUD, CSST, MG...*).

- **9,4%** de patients ont une séropositivité au VIH, proche du taux de l'étude Coquelicot (10,2%), avec 3,1% de patients qui ne connaissent pas leur statut sérologique pour le VIH.

À J-14

- **84,2%** des patients ne présentent pas d'effets indésirables au cours des 14 derniers jours (traitement par le sirop de méthadone).
- **2%** des patients ont nécessité un complément de prescription entre J0 et J14
- La posologie moyenne de prescription de méthadone en gélule est de **56,6 mg/jour** ($\pm 40,0$ mg), comparable à la posologie moyenne prescrite à J0 (sirop), soit **55,9 mg/jour**.
- La mono-prise quotidienne concerne **88,8%** des patients contre **86,3%** à J0.

Analyse à J 28

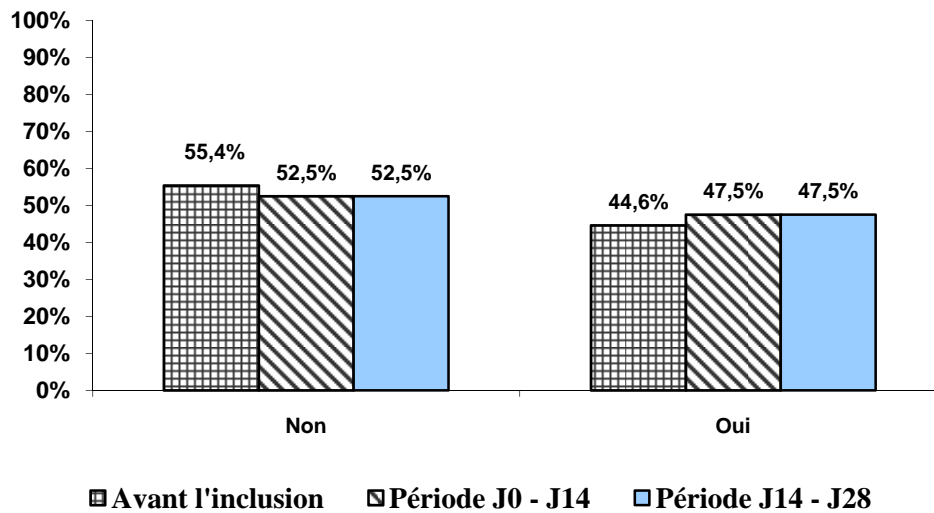
- Effets indésirables :

Le pourcentage de patients ayant éprouvé un effet indésirable au cours des 14 derniers jours est de 18% sous sirop (J0-J14) versus 22,5% sous gélule (J14-J28), écart non significatif ($p=0,3938$).

- Consommation de psychotropes :

Celle-ci est stable entre les deux périodes. *Il avait été considéré qu'un défaut de bio-équivalence entre les deux formes aurait pu se traduire par une augmentation de cette consommation de psychotropes pour pallier le manque.*

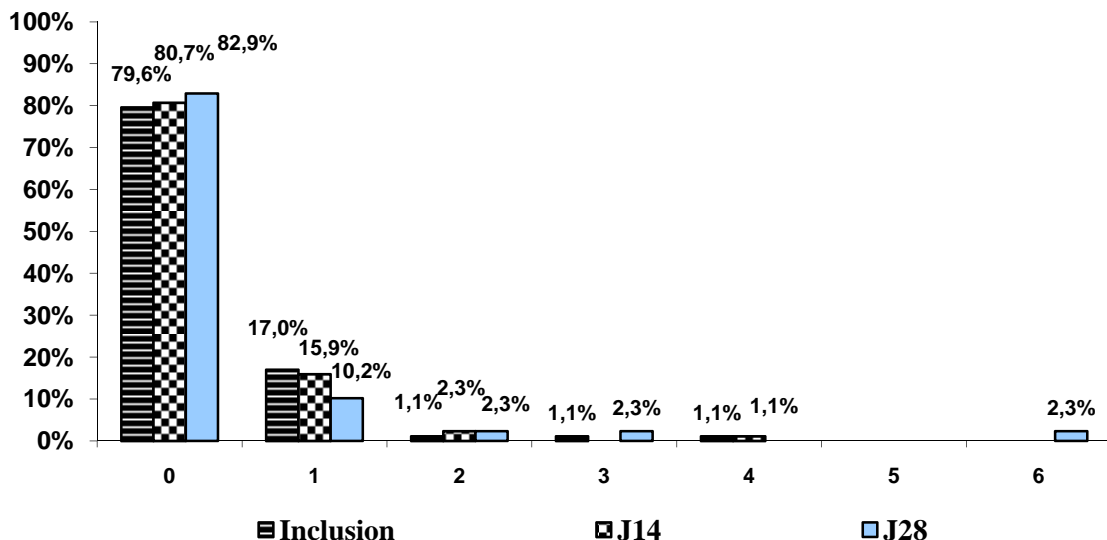
Consommation de psychotropes



- Consommation de benzodiazépines :
Plus spécifiquement concernant les BZD, la consommation est retrouvée chez 33,7% des patients sous sirop (J0-J14) contre 30,7% sous gélule (J14-J28), écart non significatif ($p=0,2528$).
- Il en est de même pour la consommation d'analgiques, d'autres psychotropes et d'autres médicaments, pas d'écart significatif.
- La consommation de cigarettes et d'alcool est stable dans la période J14-J28 par rapport à J0-J14, avec de faibles écarts non significatifs.
- Pour les consommations de cannabis, solvant, amphétamines, héroïne, cocaïne, **il n'y a pas d'augmentation de ces consommations** 'déclarées' aux médecins au cours de la période gélule qui succède à la période sirop (à confirmer par les auto-questionnaires).

Sur le critère principal de l'étude (évolution du score de Handelsman) :

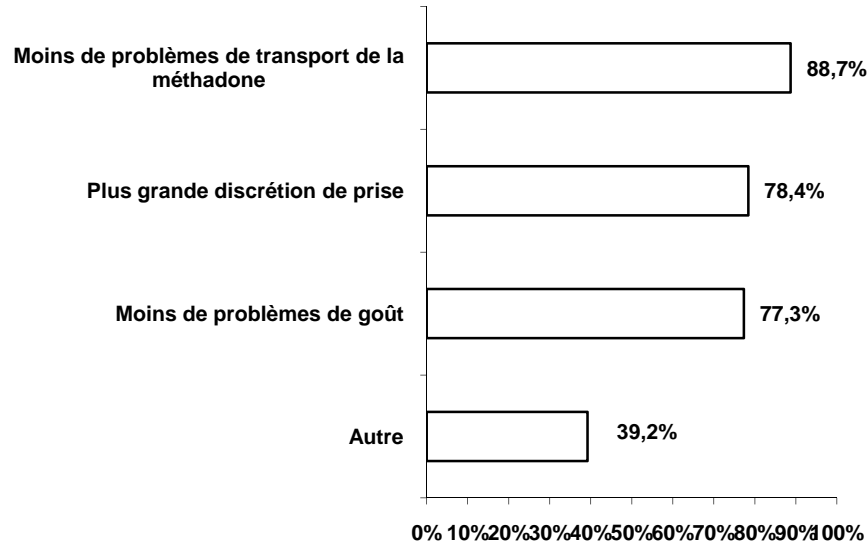
Il n'y a pas d'évolution du score de Handelsman ce qui suggère une équivalence thérapeutique entre les deux formes :



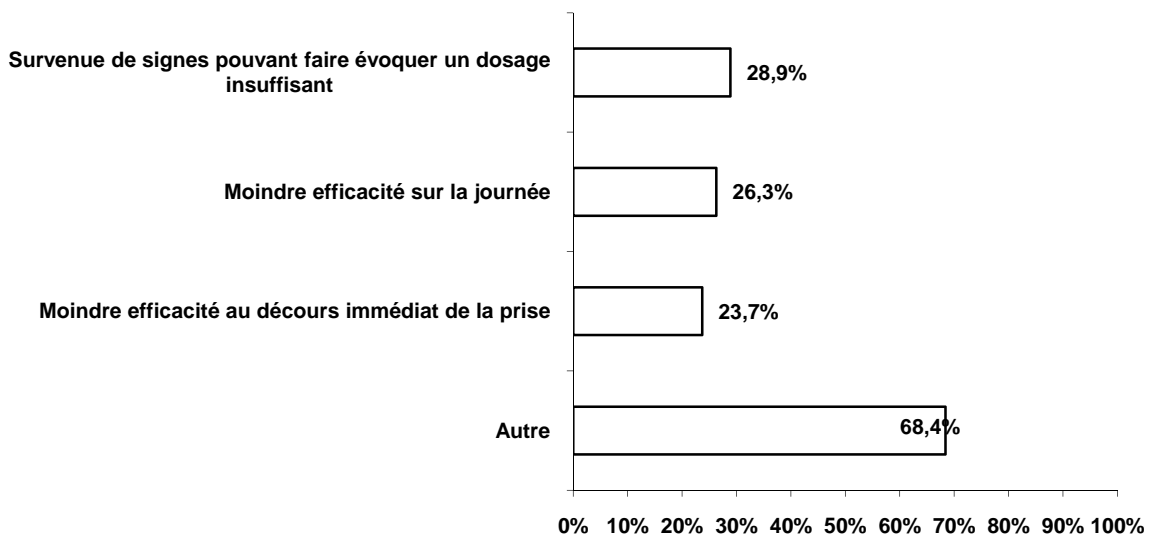
82,9% des patients ont un score de Handelsman = 0 après 14 jours de gélule (absence totale de signes de manque) contre 80,7% après 14 jours de sirop. Cette évaluation est faite sur les 88 patients dont les dossiers sont correctement remplis (score de Handelsman à J0, J14 et J28).

- Appréciation par les patients :

- 98,9% des patients souhaitent rester sous la forme gélule ;
- Avantages décrits par les patients (**sur proposition** du médecin au cours de l'observation à J28) :



- Inconvénients décrits par les patients (**sur proposition** du médecin au cours de l'observation à J28) :



37,6 % décrivent un inconvénient et c'est parmi ces patients que se répartissent les inconvénients dans le graphique précédent.

Nous voyons ici, dans la réponse à cette dernière question, l'aspect subjectif de la bio-équivalence ressentie par les patients. A ce stade de l'étude, l'évolution du score de Handelsman laisse entrevoir l'absence d'apparition significative de signes de manque lors du passage du sirop à la gélule. Pour autant, quand on leur propose à titre d'inconvénient, d'éventuels choix laissant penser à des situations de manque, certains patients sont plus enclins à évoquer ces situations de manque.

Conclusion

Même s'il ne s'agit que de résultats intermédiaires, cette analyse semble confirmer l'équivalence thérapeutique des gélules de méthadone avec le sirop de méthadone qui avait été suggérée lors de l'étude de bioéquivalence qui avait précédé l'AMM de la Méthadone AP-HP, gélule. Cette bio-équivalence est de 99,6 % avec un intervalle de confiance de 90% (1).

Après le passage à la gélule, le score de Handelsman n'a pas évolué, ni les consommations annexes licites et illicites, dont on aurait pu penser qu'elles seraient augmentées en cas de défaut de bio-équivalence. Objectivement, il n'y a pas d'apparition significative de signes cliniques ou de modification de consommations pouvant évoquer un manque d'équivalence thérapeutique entre les deux formes.

Cette étude étant réalisée principalement par des médecins généralistes suivant déjà des patients sous méthadone sirop (qui leur ont été adressés bien avant l'étude après primo-prescription en service spécialisé), **elle montre également la faisabilité de ce passage du sirop vers la gélule en médecine de ville.** En effet, les médecins ayant participé cette étude ont initié le traitement par gélule de méthadone, depuis leur cabinet de médecine générale, en possession d'une délégation de prescription émanant d'un service spécialisé leur autorisant la prescription des gélules de méthadone.

Plusieurs études réalisées en CSST (2, 3) confirment cette notion d'équivalence thérapeutique entre les 2 formes. La mise à disposition des gélules de méthadone semble répondre à ce qu'on en attendait. Une amélioration très sensible pour les usagers sur des aspects pratiques (4). Néanmoins, pour quelques patients, le changement de forme provoque un stress anxigène qui peut se caractériser par la sensation d'être en manque, voire même pour certains, de surdosage (1). Au regard de la sensibilité des usagers de drogue à la problématique du 'Manque'(5), un défaut de bio-équivalence ou même d'équivalence thérapeutique émergerait de façon très visible aux yeux des cliniciens et des systèmes de pharmacovigilance (6). Cela ne semble pas être le cas.

Bibliographie :

- 1 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, Paris. Flyer n° 34, décembre 2008.
- 2 PEYBERNARD C., Expérience de la méthadone gélule en CSST. Flyer n° 36, mai 2009.
- 3 DANG-VU PM., Suivi d'une cohorte de 56 patients traités par gélule de méthadone. Flyer n° 38, décembre 2009.
- 4 MICHEL L., Gélules de méthadone, quand les préoccupations de santé publique rejoignent les attentes des cliniciens et usagers. *Alcoologie et Addictologie* 2008 ; 30(1).
- 5 WILL A., La méthadone gélule un an après, *Asud-journal* 40 été 2009 ;
- 6 BENSLIMANE M., Bilan plutôt positif pour la gélule de méthadone, *Swaps* n°56, 2009

Des consultations mobiles en cabinet de ville par le centre Emergence Espace Tolbiac à Paris

Une expérience innovante dans le cadre de l'arrivée des gélules de méthadone
Dr Pascale BOUTHILLON-HEITZMANN, Hélène DAVID,
Dr Christian GLAUZY, Colette SEGUIN

Introduction

Dès 1995, le Centre de Soins Spécialisés en Toxicomanie Emergence a participé activement à la diffusion et à la mise en place des traitements par la méthadone. Par le biais de ces traitements nous visons la stabilisation de la situation sociale du patient et la réduction des risques ainsi que ceux liés à l'injection de substances en intraveineux ou la prise par voie nasale (notamment la contamination par le VIH et l'hépatite C), les risques de surdosage ou d'overdose et les risques liés aux activités illégales (recherche de produit, deal, prostitution, désinsertion sociale). La priorité d'Emergence a été et est toujours de **privilégier le travail dans la confiance et la complémentarité avec un large réseau de médecins (jusqu'à 350) et de pharmaciens de ville pour éviter la chronicisation des patients dans notre CSST**. En effet, il ne nous paraît pas envisageable ni souhaitable pour des patients stabilisés dont le projet est l'insertion en milieu de droit commun, de maintenir les prescriptions de méthadone en CSST.

Depuis l'ouverture du centre en 1995, **un traitement par la méthadone a été instauré pour près de 2 500 patients puis ont fait l'objet d'un suivi en médecine de ville et pharmacie d'officine**. Ce chiffre est bien supérieur à celui des patients suivis en CSST. Ceux dont nous assurons la continuité du suivi au centre sont majoritairement ceux présentant de lourdes comorbidités psychiatriques ou des problèmes sociaux et/ou juridiques complexes soit au total une dizaine de patients (*dont la prise en charge au centre est supérieure à 3-4 ans voire jusque 10 ans !*).

Aujourd'hui, le centre poursuit son action en s'adaptant aux nouvelles situations et problématiques comme par exemple la commercialisation de la gélule de méthadone en avril 2008. Considérant l'importante file active de patients traités par la méthadone et attachés à EMERGENCE, l'équipe a mené une réflexion approfondie sur le sujet. Le cadre législatif contraignant des gélules de méthadone amènerait immanquablement des aménagements particuliers pour cette population de patients bien insérés en médecine de ville mais nous n'imaginons pas lesquels et à quel point.

Emergence réaffirme alors ses concepts en vigueur depuis 1995 :

- permettre un accès facilité aux traitements de substitution par la méthadone (sirop et gélules),
- organiser et développer une prise en charge adaptée et définie avec les médecins de ville dès la stabilisation du patient,
- proposer un soutien aux médecins de ville pour certains patients chronicisés dans leurs prise en charge (problématiques avec l'alcool, syndromes anxieux et dépressifs, hépatites B et C ...).

Favoriser l'accès aux gélules de méthadone : une expérience innovante

La méthadone sous forme de gélule présente de nombreux avantages pour les patients comme notamment :

- sa commodité d'usage. Elle est de ce fait susceptible d'améliorer la qualité de vie des patients et d'accroître l'adhésion thérapeutique en renforçant l'observance,
- un dosage de méthadone gélule à 1 mg qui permet de répondre au besoin de disposer de dosages permettant une adaptation optimale de la posologie,
- les petits dosages pouvant faciliter la période de sevrage,
- la dé-stigmatisation du traitement.

Le cadre de prescription et de délivrance des gélules de méthadone implique cependant, que le patient stabilisé depuis au moins 1 an sous sirop retourne dans un service spécialisé (CSST/CSAPA ou service hospitalier) et ceci, tous les 6 mois. Encore faut-il que les critères de stabilisation soient homogènes selon les intervenants ! *Ce serait une autre question à débattre !*

Après discussion avec nos confrères médecins généralistes en ville, nous sommes arrivés au constat que tous **les patients sont satisfaits de leur prise en charge en ambulatoire et certains ne souhaitent pas, pour obtenir une primo-prescription de méthadone gélule, retourner dans les CSST.**

La majorité des usagers de drogues suivis en médecine de ville **refusent de « retourner en arrière »**. Le passage au Centre se révèle être alors un véritable problème. En s'appuyant sur cette conclusion, nous sommes donc partis de l'idée que **puisque les patients avaient des difficultés à revenir au CSST, ce serait le CSST qui se déplacerait jusqu'à leur médecin de ville.**

En pratique

Nous proposons aux médecins généralistes, dont les patients souhaitent passer du sirop à la gélule de méthadone et qui sont sous sirop depuis minimum 1 an, de nous contacter par téléphone afin de fixer un rendez-vous avec l'un des médecins du centre. **Ainsi, c'est un des médecins du CSST qui se déplace au cabinet du médecin généraliste pour réaliser une évaluation du patient d'environ 30 minutes et primo-prescrire la gélule de méthadone.** Cet acte est bien sûr non payant.

Lors de cette consultation nous effectuons une analyse d'urine au moyen de bandelettes urinaires à lecture immédiate, afin de déterminer la présence de consommations annexes (cocaïne, benzodiazépines, opiacés illicites, méthadone).

Une analyse urinaire positive à l'une des différentes substances testées n'est en rien une contre-indication à la primo-prescription de la gélule, mais représente une occasion d'ouvrir une discussion thérapeutique entre le médecin, le patient et le Centre. Cette demi-heure d'entretien est l'occasion d'une discussion plus globale concernant les consommations annexes, les troubles du sommeil, les troubles anxieux et dépressifs, les hépatites...dont certains patients ne parlent parfois plus à leurs médecin « de peur de l'embêter ! ».

Nous demandons ensuite au patient de bien vouloir remplir un questionnaire afin d'évaluer son niveau de qualité de vie ainsi que son degré de satisfaction vis-à-vis de son traitement de substitution. A la fin de ce rendez-vous, nous délivrons, sauf contre-indication, une

ordonnance de délégation pour les gélules de méthadone, avec la posologie et le nom du médecin généraliste.

D'avril à novembre 2008, Emergence a pu instaurer au centre 70 traitements par des gélules de méthadone, ce qui était très peu en regard du nombre de patients à qui un traitement par la méthadone (sirop) a été instauré au cours des 15 dernières années. A ce jour, en janvier 2010, Emergence a procédé à 135 passages aux gélules de méthadone, dont 25 ont été effectués au cabinet du médecin de ville.

Dès novembre 2008, nous avons souhaité mettre en place ce projet de « consultation mobile » chez les médecins généralistes et nous avons tout d'abord pris contact avec notre réseau de médecins de ville chez qui nos patients étaient relayés, afin de les informer. Nous travaillons actuellement avec une dizaine de médecins généralistes (et sommes en contact avec une trentaine d'entre eux), ce qui nous a permis de réaliser **vingt-cinq primo-prescriptions de méthadone gélule au cabinet de nos confrères**, 7 suivis rapprochés de VHC qui devraient aboutir à un traitement courant 2010 et 2 suivis de syndromes anxieux généralisés.

Un autre rendez-vous au cabinet du médecin généraliste est organisé à l'occasion de chaque renouvellement semestriel de la primo-prescription de la gélule de méthadone : ce cadre introduit une autre temporalité du suivi assortie d'une nouvelle instance de réflexion pour chaque cas. De ce fait, le patient peut imaginer une plus grande sécurité liée à l'intérêt qui lui est porté.

Et ensuite...

Dès juin 2009, nous pressentions que ce projet ne pourrait pas être l'œuvre d'un seul centre, ni que la seule préoccupation serait le passage du sirop de méthadone à la gélule, puisque toute rencontre avec un patient est susceptible « d'ouvrir des portes ». Tout simplement déjà pour une question d'emplacement géographique : nous avons des demandes du nord de Paris alors que nous sommes basés dans le sud ! Ce projet nécessitait un travail de réflexion entre médecins de ville et les intervenants des CSST/CSAPA. Nous avons donc assuré une coordination pour que ce travail de terrain perdure et que la réflexion s'amorce. Nous avons pu réunir pour une soirée 65 professionnels intéressés par ce projet (médecins de ville, pharmaciens de ville, intervenants en CSST/CSAPA).

Fin janvier 2010, à l'heure de l' « Agrément CSAPA » (Centre de Soins, d'Accueil et de Prévention en Addictologie) et de tout ce que ça implique (actions de formation, recherches, prévention...), plusieurs centres réunis en fédération (EPISEA : Ensemble Prévention Insertion Soins Evaluation Addictologie - *Structures membres : Charonne, La Corde Raide, Ego, Gaïa, Adaje, Horizons, Emergence Espace Tolbiac, Nova Dona, Cité Saint-Martin*) ont approuvé ce projet et certains acceptent d'y participer. En effet, entre l'hôpital et la ville, on voit se dessiner la place qu'auraient à occuper les CSAPA entre l'hôpital avec ses plateaux techniques et le terrain local et ses professionnels de santé en ville. Les acteurs d'EPISEA en ont pris la mesure.

L'année 2010 devrait voir ces consultations mobiles se déployer, poursuivre une réflexion entre médecins et pharmaciens de ville et réaliser des études sur cette population d'ex-usagers de drogues (*étude Méthagel par exemple, Dr Polomeni*).

Conclusion

Ces consultations mobiles nécessitent un véritable travail de fond avec mise en place d'un savoir faire et pourquoi pas d'une charte ! Ce travail présente de nombreux avantages que ce soit pour le médecin généraliste, le centre de soins et le patient.

Cette démarche permet au patient de poursuivre la relation de confiance qu'il a établi avec son médecin généraliste et de poursuivre son projet d'insertion dans une vie « normale ». **Le centre se positionne alors comme soutien et partenaire de sa réinsertion.**

Ainsi en nous déplaçant chez le médecin traitant, **nous évitons aux patients ce sentiment de retour en arrière** qu'ils peuvent craindre quand ils sont amenés à fréquenter de nouveau le lieu de leur début de parcours. Ainsi, nous leur permettons de continuer à bénéficier des avantages d'un relais en ville : discrétion, responsabilisation, anonymat et accueil comme n'importe quel autre patient.

Par cette démarche, le centre répond aux préoccupations de santé publique qui relèvent de ses missions :

- un accès maximal et facilité des soins en addictologie pour les usagers de drogue (méthadone sirop, gélule, problèmes avec l'alcool, dépendance tabagique...),
- un accès facilité pour les bilans et les traitements des hépatites (fibrotests gratuits, gestion du dossier « hépatite » en coordination étroite avec l'hépatologue),
- un accès facilité pour les soins psychothérapeutiques et psychiatriques.

L'expérience de 2009 nous permet de dire que ces consultations mobiles en cabinet de ville par un médecin du CSAPA sont très bien accueillies par le patient et le médecin. C'est la raison pour laquelle nous souhaitons continuer à accroître le réseau de médecins généralistes qui s'investissent afin d'augmenter le nombre de consultations mobiles et de ce fait favoriser l'accès aux soins spécialisés parfois encore nécessaires pour ces patients.

Ainsi, la mise à disposition des compétences et possibilités des CSAPA, peut créer une nouvelle « interface d'intervention » tournée vers les patients 'addicts'. Ces actions répondent aux préoccupations de santé publique et favorisent l'accès aux soins pour les usagers. **Ce dispositif, nous l'espérons, devrait soutenir le travail des médecins de ville** qui, nous le savons, tiendra (tient déjà) une place centrale dans le système de soins et risque de s'alourdir.



Manifeste des Médecins Généralistes pour un accompagnement humaniste des patients usagers de drogues en traitement de substitution

Xavier AKNINE (93), Nathalie AUDIER (17), Serge CONTARD (11), Patrick LEBIGRE (17), Claude MAGNIN (25), Dominique DE MUIZON (02), Philippe PLANE (54), Philippe VENTROU(17)

La question de l'accompagnement des usagers dépendants des opiacés par les médecins généralistes (MG) n'est pas anodine, puisque 97 % des médicaments de substitution (MSO) sont prescrits par ceux-ci (enquête TREND/OFDT mai 2009). Nous savons, par ailleurs, notamment depuis la conférence de consensus organisée par l'ANAES en 2004 (stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution), que les traitements de substitution (TSO) diminuent de manière significative la mortalité et la morbidité des personnes dépendantes des opiacés. La question de la pertinence et de l'efficacité de ces thérapeutiques ne se pose donc plus dans son principe.

Ceci posé, de nouveaux problèmes surgissent et qui devraient être pris en considération pour mieux définir l'accompagnement. Ils sont liés à :

- l'inégale disponibilité des MSO et des prescripteurs,
- la question de la durée et de la fin des traitements qui entraîne la nécessité de définir les caractéristiques de la guérison et plus loin de la normalité,
- l'isolement du MG, la faiblesse des moyens qui lui sont accordés pour accomplir sa tâche et le manque d'organisation capable de le représenter d'une part au niveau des pouvoirs publics et d'autre part au niveau des instances professionnelles en addictologie, par exemple au niveau de la FFA (Fédération Française d'Addictologie).

Cependant, ce manifeste n'a pas pour objectif de discuter de la politique de la substitution ou de définir un référentiel de bonnes pratiques professionnelles à destination des MG ou encore de débattre des différentes hypothèses étiologiques.

Il souhaite se limiter à la réflexion sur les pré-requis permettant à la personne du MG d'*être* en relation avec la personne accompagnée, en dehors de toutes considérations, morale, technique ou politique.

Il nous apparaît que la référence humaniste peut constituer une approche féconde. La description de ce regard particulier porté sur la personne et ses conséquences possibles sur la relation thérapeutique nous permettra d'ouvrir d'autres questions puis de proposer quelques pistes de réflexion et donc de débat.

Ce travail d'écriture est une expérience de co-écriture. Un texte "martyr" a été proposé puis a été débattu, corrigé et enfin approuvé par l'ensemble des personnes signataires.

Cette réflexion est généralisable à tout le champ addictologique.

I. Le regard humaniste

A. Sur la personne (Dave Mearns et Brian Thorne selon J.Bozarth, B.T. Brodley et A. Zucconi)

- 1** Chaque individu détient en lui-même les ressources nécessaires à son épanouissement.
- 2** Lorsqu'un thérapeute offre les conditions de base de congruence, d'un regard positif inconditionnel et d'empathie, un mouvement thérapeutique a lieu.
- 3** La nature humaine est intrinsèquement constructive.
- 4** La nature humaine est intrinsèquement sociale.
- 5** L'estime de soi est un besoin humain fondamental.
- 6** Les personnes sont motivées pour rechercher la vérité.
- 7** Les perceptions déterminent l'expérience et le comportement.
- 8** La personne devrait être la référence première de toute action d'aide.
- 9** Les personnes devraient être considérées dans leur totalité et dans un processus de devenir.
- 10** On doit considérer que les personnes font de leur mieux pour s'épanouir et pour se protéger compte tenu des circonstances intérieures et extérieures du moment.
- 11** Il est important de chercher à partager le pouvoir et de se garder d'exercer l'autorité ou le contrôle sur les autres.

B. Sur la relation thérapeutique

Ces huit propositions sont une fidèle transposition, pour le soin, de celles émises par Carl Rogers pour une politique éducative (L'approche centrée sur la personne, C. Rogers, éditions Randin, 2001). Les termes de "enseignant, leader" et "élève" ont été remplacés respectivement par "personne soignante" et "personne soignée" ; les termes de "apprentissage, processus d'apprentissage" ont été remplacés par "processus de soin".

- 1** La personne soignante est suffisamment sûre d'elle et de sa relation aux autres pour faire une entière confiance à leur capacité de pensée et de réalisation autonome de leur processus de soin.
- 2** La personne soignante partage avec la personne soignée la responsabilité du processus de soin.
- 3** La personne soignante fournit des aides, de nature personnelle, à l'élaboration du processus de soin.
- 4** La personne soignée développe son propre processus de soin.
- 5** Il s'instaure un climat favorable au processus de soin.
- 6** L'accent est mis sur le processus de soin et non pas sur ses objectifs.
- 7** L'autodiscipline est identifiée par la personne soignée comme étant de sa responsabilité et se substitue à la contrainte extrinsèque. Elle est la condition du succès de ses objectifs.

8 La personne soignée est l'évaluateur privilégié de ses propres acquis, tant quantitatifs que qualitatifs.

Ce climat, favorable au développement de l'individu, permet un processus dont la profondeur, la rapidité et la diffusion à la vie et à la conduite de la personne soignée l'emportent sur une relation thérapeutique traditionnelle.

II. Discussion sur la personne du MG en tant qu'accompagnant dans le processus de soin

A. Un médecin de la globalité

Le médecin généraliste est celui qui, par définition, s'intéresse à la globalité de la personne. Toutefois, des pratiques variées coexistent. Certains usagers distinguent le médecin « accompagnant » dans le soin de leur opiodépendance du médecin traitant (MT) qui peut parfois tout ignorer de la problématique addictive. D'autres patients choisissent, à l'occasion de leur demande d'aide pour leur dépendance, un nouveau MT qui sera aussi le prescripteur de MSO. Enfin, le MT peut se dessaisir, sciemment, de la question de la dépendance qu'il délègue en quelque sorte à un confrère MG censé être plus « spécialisé ». La question du MG limitant son champ d'intervention aux TSO est posée en même temps, évidemment, que sa qualité de médecin de la globalité.

Le regard du MG sur la globalité de la personne et ses connaissances en médecine somatique peuvent lui permettre d'aider la personne à intégrer progressivement ses différentes pathologies dans un projet de soin global et à identifier et accepter la maladie du corps. Nous savons tous l'énergie qu'il faut souvent dépenser pour motiver un patient à investiguer son corps, soigner sa dentition ou son hépatite C. Il le fait, en général, quand cela commence à prendre un sens pour lui. Et dans l'ordre de ses priorités.

Ainsi, le MG est le médecin de la synthèse bio-psycho-socio-environnementale. Il effectue cette synthèse à chacune de ses interventions, plaçant le somatique dans un tissu de significations psychologiques qu'il peut proposer à la personne et plaçant la parole de la personne dans son contexte biologique, environnemental et social.

B. Un médecin qui accueille

Le MG, tant par souci éthique que dans un but d'efficacité thérapeutique, se doit d'être authentique dans sa relation avec la personne et notamment lui faire part de son ressenti, si cela peut aider la personne, en se gardant de le justifier par des bases scientifiques et après avoir vérifié qu'il ne s'agit pas de projections personnelles. Il doit être prêt à remettre en cause ses propres convictions à partir de ce que lui apprennent les personnes, pour progresser dans son savoir et son savoir-faire professionnel. Cette attitude rejoint l'approche expérientielle qui laisse une large place, dans le processus de changement, à l'expérience propre du sujet. Cette attitude du MG peut, évidemment, être confortée par un travail d'investigation psychique personnel.

C. Un médecin de l'altérité

Si nous avons bien conscience que la personne qui nous fait face est angoissée et qu'elle a une mésestime de soi, la meilleure attitude à lui proposer est, pour le moins, de ne pas alourdir ses tourments existentiels. La situation stressante, par essence, est celle où le MG ne fait pas

confiance, n'écoute pas, renvoie une suspicion permanente et prend le pouvoir dans la relation. Aucun espace de négociation n'est alors envisagé, aucune possibilité n'est offerte à la personne de pouvoir vivre une expérience désirée et se confronter ainsi à la réalité. Nous savons que le soin est aussi synonyme de pédagogie : "faire avec" et non pas "faire pour".

Dans le même esprit, la relation thérapeutique à privilégier est celle qui laisse place à la maturation spontanée et donc à l'auto-développement pour la personne.

D. Un médecin qui considère la personne comme sujet

Prendre en compte la personne qui nous fait face et affirmer son statut d'autonomie.

Si nous lui faisons confiance et que nous sommes convaincus qu'en elle réside un principe d'auto-guérison, alors notre travail principal consiste à prendre en compte son statut de sujet : active, autonome, essentiellement mue par des forces internes, spectatrice et actrice de sa propre conscience.

En général, le médecin généraliste est le premier soignant que voit la personne. Nous soutenons l'idée que ce contact est déterminant dans l'évolution de la personne. Le regard porté sur elle est celui d'une personne vers une autre personne. La relation thérapeutique proposée est alors une maïeutique, une relation qui permet d'aider la personne à formaliser et accoucher ses propres pensées.

Dans ce contexte, une connaissance de l'addictologie, de la psychiatrie et de la toxicologie nous paraît utile à posséder. Elle permettra au MG de dépister les situations qui le dépassent et requièrent l'intervention du spécialiste.

E. Un médecin de l'Aide psychique

Une telle définition du rôle du médecin généraliste ne peut se concevoir qu'avec un regard particulier qui dépasse largement la technique de l'entretien motivationnel qui est essentiellement opératoire. Les grandes études validées comparant l'efficacité des différentes techniques psychothérapeutiques classiques ne montrent pas de profondes différences. Par contre, l'efficacité d'une exploration semble être étroitement corrélée avec la qualité d'accueil et d'empathie manifestée par le thérapeute. Ces caractéristiques sont celles d'une personne et non d'une technique. Même sans prétendre à une action psychothérapeutique, la relation entre le médecin généraliste et la personne engendre des effets thérapeutiques en la consolidant sous forme d'une alliance thérapeutique.

La pratique profonde et sincère de l'empathie, du regard positif inconditionnel et de l'authenticité peut s'apprendre et surtout se vivre, même en délaissant les théories explicatives des pratiques psychothérapeutiques qui utilisent préférentiellement ces attitudes et qui font partie de la famille dite "humaniste". L'une d'entre elles utilise exclusivement ces attitudes à des fins aidantes : il s'agit de l'Approche Centrée sur la Personne (ACP). Elle n'est pas une approche anatomique ou physiologique de la psyché mais une approche purement phénoménologique (quasiment clinique) des produits de la conscience que sont les émotions, les sentiments et les pensées.

F. Un médecin... généraliste !

L'attitude décrite ne signifie pas que le MG doive se transformer en psychothérapeute. L'expérience montre que dans un temps de consultation adapté à la disponibilité du MG et au besoin de la personne, une attitude d'ouverture et d'écoute est pleinement thérapeutique. Il

s'agit de l'aide et du soutien psychologique que tout professionnel de la relation - MG, IDE, éducateur, AS - doit pouvoir mettre en oeuvre.

Ce soutien apporté par le MG lors de consultations répétées périodiquement est essentiel car il permet à la personne de s'inscrire dans un processus de soin où il peut redevenir sujet et s'investir dans la prise en charge de sa pharmacodépendance et de ses problèmes somatiques.

Enfin, le regard porté (la confiance dans la possibilité qu'a la personne de devenir sujet), la rigueur (exactitude) et la fermeté (détermination, énergie) du cadre thérapeutique qui est là pour protéger et non pour punir mais aussi une communication non violente permettent, très simplement, en cas d'échec, de dédramatiser la situation sans construire de rupture.

III. Pour une approche humaniste de la pratique en réseau

Un réseau d'addictologie est composé de partenaires médico-psycho-sociaux et doit s'ouvrir, autant qu'il est possible, à des représentants d'usagers, au sein des instances décisionnelles. Il doit être centré sur les personnes. Il s'agit donc de ne pas plaquer des interventions inadaptées ou inutiles mais de travailler en réseau avec tous les professionnels impliqués dans un projet de soin précis pour une personne donnée.

Ainsi, ce réseau doit être au service des UD et des professionnels, avec pour seul objectif le bien-être des uns et des autres. Tout usager du réseau, qu'il soit professionnel ou UD, devient alors membre de celui-ci et doit honorer ses devoirs (évaluation, actions à mener, etc.) en contrepartie des droits (services du réseau et droit à la parole) liés à son adhésion.

Nous pensons que l'établissement d'une relation « vraie » devrait être au centre des objectifs d'un réseau et devrait se caractériser par :

- une communication non violente entre les membres du réseau,
- la mise en place d'espaces permettant aux professionnels de réfléchir sur l'implication de leur personne dans la relation qu'ils entretiennent avec leurs patients et leurs collègues : régulation, intervision, supervision, analyse de pratique, etc.

En conclusion...

Nous avons tenté de faire prévaloir l'idée qu'un regard humaniste, apporté dans la relation thérapeutique, peut être considéré comme la base de l'accompagnement des UD en TSO. La mise en place d'une alliance thérapeutique conditionne la possibilité du patient d'entrer dans un processus de changement. Cette idée nous a entraînés à élargir notre réflexion autour de la pratique de réseau qui représente sans aucun doute le deuxième maillon de l'accompagnement.

Cette pratique et cette approche médicale dont nous avons essayé de dessiner les contours ont besoin de relais pour trouver leur pleine efficacité. Issues de nos pratiques individuelles et de nos qualités d'observateurs et d'expérimentateurs, ces approches ont besoin d'être enrichies, discutées, mais aussi enseignées à nos jeunes confrères ou futurs confrères.

La question est donc posée de l'existence d'une association de MG remplissant une fonction de rassemblement, de représentativité et d'approfondissement de pratiques médicales éparpillées mais souvent riches, innovantes, et imaginatives. Le débat est donc lancé, respectueux des formes d'intervention que nous avons tenté de décrire. Ne gaspillons pas cette chance que nous avons eu de le mener en polyphonie et sans préjuger des conclusions auxquelles il devra aboutir.

Places respectives de la méthadone, de la buprénorphine et de l'association buprénorphine-naloxone pour la substitution des dépendances aux opiacés en médecine de première ligne

*Dr Baudouin DENIS, Dr Christian JACQUES, Dr Sophie LACROIX,
Dr Dominique LAMY, Dr Claire TRABERT, Médecins généralistes en Belgique*

Introduction

Les traitements de substitution dans l'accompagnement des héroïnomanes ont commencé à se répandre en Belgique il y a maintenant une quinzaine d'années. La méthadone fut longtemps le seul produit connu et prescrit dans ce cadre. La buprénorphine à haut dosage (Subutex®), commercialisée en Belgique depuis fin 2002, commence à être connue. La littérature médicale à son sujet s'enrichit de nouvelles contributions. En outre, l'apparition récente en juin 2008 de la buprénorphine combinée à la naloxone (Suboxone®) a remis un coup de projecteur sur cette alternative à la méthadone. Cette évolution a poussé le mouvement ALTO à revoir l'usage et la place relative de ces différentes possibilités thérapeutiques.

En matière de dépendances, un traitement pharmacologique bien conduit est évidemment une condition indispensable à une possible réussite du suivi. La qualité de la relation thérapeutique et de l'accompagnement, que l'on souhaite très souvent pluridisciplinaire, est essentielle et déterminante. Elle ne sera cependant pas abordée dans cet article, plutôt centré sur les différentes options pharmacologiques et leurs places respectives.

Revue de littérature

La méthadone et la buprénorphine haut dosage (BHD : Subutex®) sont toutes deux plus efficaces que le placebo dans les traitements substitutifs au long cours (*maintenance treatment*), en termes de taux de rétention en traitement et de réduction de consommation d'héroïne (1).

Il n'a pas été montré de différence d'efficacité entre les deux produits pour ce qui est de la réduction de consommation d'héroïne. Cependant, le taux de rétention sous BHD est inférieur de 20 % à celui observé sous méthadone dans le schéma de traitement utilisé en pratique de médecine générale (doses flexibles) (1).

L'emploi de la buprénorphine est potentiellement moins dangereux en ce qui concerne le risque d'overdose : son effet antagoniste partiel limite la dépression du centre respiratoire par effet plafond. Ce bénéfice potentiel doit cependant être pondéré par une plus grande fréquence de mésusage (injection IV).

La buprénorphine est hydrosoluble et donc facilement injectable. Le risque d'overdose est réel si le produit est injecté en cas de poly-intoxication (effet additif voire synergique avec d'autres dépresseurs du SNC comme l'alcool ou les benzodiazépines). Ce mésusage plus fréquent accroît également le risque de contamination virale et bactérienne.

La moindre rétention en traitement par la BHD est contrebalancée par le fait que ce produit élargit la palette des traitements et augmente donc l'attrait des filières de soins aux yeux des usagers pour lesquels l'image sociale véhiculée par la méthadone peut être ressentie comme

stigmatisante. Le choix entre méthadone et BHD se fera donc au cas par cas, essentiellement en fonction de l'expérience du médecin et des attentes du patient (2).

Situations particulières :

- en cas de grossesse la méthadone reste le traitement de choix (2, 3, 4)
- en cas de poly-toxicomanie chez un usager injecteur d'héroïne, la préférence sera donnée à la méthadone (3)
- en cas de dépendance à la codéine l'expérience clinique suggère que la préférence pourrait être donnée à la BHD (4)
- en cas d'insuffisance rénale sévère, la buprénorphine est contre-indiquée (2)
- en cas d'insuffisance hépatique sévère, la buprénorphine est contre-indiquée (2)
- en cas d'insuffisance respiratoire sévère, la méthadone (5) et la buprénorphine (2) sont contre-indiquées
- en cas de QT long, la buprénorphine sera préférée à la méthadone (6, 7, 8)

D'autres avantages potentiels de la BHD par rapport à la méthadone ont été avancés mais ne sont à ce jour pas confirmés par les études cliniques : sevrage plus aisé, administration bi- ou tri hebdomadaire possible, interactions médicamenteuses moins fréquentes et moins importantes, syndrome d'abstinence du nouveau-né moins fréquent et plus court.

Depuis juin 2008, la BHD est proposée en association fixe avec de la naloxone (Suboxone®). Sur le plan théorique ce concept est séduisant : en usage sublingual l'effet est équivalent à celui de la BHD seule, mais en usage IV la naloxone induirait un désagréable sevrage précipité, décourageant le patient de recommencer. Toutefois, l'expérience clinique avec cette nouvelle association est actuellement encore très limitée.

Plus particulièrement, le bénéfice de sécurité attendu (moindre recours à l'injection) n'a à ce jour été montré que de façon limitée, dans une seule étude (9) basée sur des questionnaires et menée sur un petit nombre de patients. De plus, cette étude a été réalisée dans un contexte très éloigné des soins de santé de première ligne. Par ailleurs, aucune donnée n'est encore disponible sur l'innocuité de l'administration quotidienne de naloxone à long terme. Il est donc prématuré de se prononcer sur la place relative de cette association par rapport à la BHD seule.

Conclusion

Pour guider le choix des praticiens de première ligne, il nous paraît souhaitable d'articuler les enseignements que nous pouvons tirer de la littérature avec l'expérience des médecins familiarisés avec l'usage de la méthadone et de la buprénorphine.

Les recommandations suivantes expriment l'avis actuel du mouvement Alto-SSMG ; devant être réévaluées au fil des publications futures et de l'expérience grandissante des différents traitements, elles sont donc provisoires, tout particulièrement en ce qui concerne l'association buprénorphine-naloxone, d'introduction la plus récente.

En pratique, le choix entre méthadone et BHD se fera au cas par cas, en tenant compte de l'expérience du praticien, de la préférence du patient et des données issues de la littérature énoncées précédemment.

Ainsi, par exemple, certains praticiens donneront éventuellement la préférence à la méthadone en cas de trouble psychiatrique sévère.

Si les deux produits se retrouvent à égalité dans ce colloque singulier, il est recommandé d'utiliser la méthadone en première intention (4, 10).

Il n'existe pas de données de qualité permettant de savoir à quel(s) type(s) de patient la méthadone ou la BHD conviendrait le mieux dans le cadre d'un traitement de substitution ou de sevrage (2). Des guidelines relèvent cependant quelques situations particulières.

La méthadone devient le premier choix dans les situations particulières suivantes :

- usage IV chez un polytoxicomane
- grossesse ou risque de grossesse

La buprénorphine devient le premier choix dans les situations particulières suivantes :

- allongement du QT, congénital ou acquis, notamment secondairement à des médicaments
- dépendance à la codéine

Références :

1. Mattick RP, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews (2) :CD002207, 2008.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425880?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
2. National pharmacotherapy policy for people dependent on opioids. Commonwealth of Australia, 2007.
[http://www.nationaldrugstrategy.gov.au/internet/drugstrategy/publishing.nsf/Content/A720C27C3AC3C149CA25717D000499A3/\\$File/pharmacotherapy.pdf](http://www.nationaldrugstrategy.gov.au/internet/drugstrategy/publishing.nsf/Content/A720C27C3AC3C149CA25717D000499A3/$File/pharmacotherapy.pdf)
3. Conférence de Consensus. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. ANAES, 2004.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TSO_court.pdf
4. Drug misuse and dependence. UK guidelines on clinical management. Department of Health (NHS), London, 2007.
http://www.nta.nhs.uk/areas/clinical_guidance/clinical_guidelines/docs/clinical_guidelines_2007.pdf
5. Dictionnaire VIDAL
6. Wedam EF, Bigelow GE, Johnson RE., Nuzzo PA., Haigney MCP. QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. *Arch Intern Med* 2007; 177; 2469-75.
<http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/167/22/2469>
7. Martell BA, Arnsten JH, Krantz MJ, Gourevitch MN. Impact of methadone treatment on cardiac repolarization and conduction in opioid users. *Am J Cardiol* 2005; 95 : 915-8
8. Ehret GB, Voide C, Gex-Fabry M et al. Drug-induced long QT syndrome in injection drug users receiving methadone. *Arch Intern Med* 2006; 166 : 280-87
<http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/166/12/1280>
9. Alho H, Sinclair D, Vuori E, Holopainen A. Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug Alcohol Depend* 2006 ;88 :75-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17055191?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
10. *Methadone and Buprenorphine for the Management of Opioid Dependence*. Technology appraisal 114. London : National Institute for Health and Clinical Excellence 2007.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA114Niceguidance.pdf>

La rédaction du Flyer remercie chaleureusement les médecins belges du réseau ALTO et de la SSMG (Société Scientifique de Médecine Générale) de nous autoriser la publication ici de ce travail d'analyse et de recommandations que nos lecteurs peuvent retrouver sur le site www.alto.ssmg.be/. Ce site regorge par ailleurs de ressources bibliographiques et de modules de formation sur l'accompagnement des usagers de drogues.

Y21510, Décembre 2010

Mise à disposition d'une plaquette de prévention des risques d'overdose opiacée



Trois associations (Asud Nîmes, ARUDA Abbeville et Nova Dona Paris), impliquées dans la réduction des risques, ont élaboré un outil de prévention du risque d'overdose opiacée.

Les thèmes déclinés sont :

- connaître les facteurs de risque,
- reconnaître les signes d'overdose
- et savoir réagir en cas d'overdose.

Elles espèrent ainsi participer à la limitation du nombre de décès par overdose, qu'il s'agisse d'overdoses à l'héroïne ou avec des médicaments de substitution.

Ces plaquettes (dépliant 16 pages en format poche) sont disponibles auprès de la rédaction du Flyer et ont vocation à être mises à disposition des usagers de drogues dans tous les lieux qu'ils fréquentent. Des posters signalant la mise à disposition de ces plaquettes sont également disponibles.

Pour vous les procurer, veuillez-en faire la demande à l'adresse mail ci-dessous, en précisant le nombre souhaité ainsi que le nombre de posters.

revue.leflyer@gmail.com