

# LA METHADONE

Didier TOUZEAU, Jacques BOUCHEZ\*

Ce texte fait suite à une revue documentaire sur l'héroïne parue au premier trimestre 98. Déjà en 1992, TOXIBASE consacrait un dossier méthadone à une introduction à la littérature française et internationale. Le climat de l'époque était polémique et les débats se focalisaient sur « l'objet méthadone » (1).

## *Enjeux passés, présents et à venir*

La méthadone a constitué un lieu « de projection pour différents protagonistes de la drug-scene » (pouvoirs publics, acteurs médico-sociaux, magistrats, policiers, les patients et leur famille...). La vivacité des débats a souvent fait perdre de vue les objectifs initiaux (intentionnalité de soins, prévention...) du traitement (2). Tour à tour, la méthadone est devenue drogue légale ou médicament miracle, son prescripteur un dealer en blouse blanche. Elle servait à une normalisation et un contrôle social ou permettait une stabilisation pour réorienter son existence. Elle bousculait les pratiques professionnelles des juges, des magistrats habitués à voir des toxicomanes en manque ou des intervenants sanitaires qui exigeaient un sevrage avant toute prise en charge. Elle s'inscrivait dans une politique sanitaire et sociale, prenant en compte des risques infectieux et sociaux (3) (4) (5).

Ces dernières années, alors qu'il a été quasiment impossible de faire évoluer le cadre juridique et répressif de l'usage de drogues, les réponses sanitaires se sont diversifiées, allant même jusqu'à permettre la prescription de deux médicaments de substitution : la buprénorphine haute dose (subutex) en médecine de ville et la méthadone initiée dans les centres spécialisés (6).

En trois ans, 5 000 héroïnomanes ont bénéficié d'un traitement à la méthadone, et 45 000 d'une prescription de Subutex, sur les 160 000 estimés en France dans l'urgence, épidémies de sida (plus de 20% des toxicomanes) et d'hépatites C (plus de 80% probablement) aidant. Les pouvoirs publics leur ont fait alors l'injonction suivante : « vous êtes des dépendants majeurs des opiacés. Le traitement à la méthadone est destiné à vous aider à arrêter la prise de drogues. Il vise, à plus ou moins long terme, l'abstinence » (7). Quant aux professionnels, les autorités sanitaires leur rappelaient, dans la circulaire ministérielle fondatrice des traitements en France (8), les principes généraux suivants : « la méthadone est un outil dont la finalité est l'insertion dans un processus thérapeutique et le suivi médical d'éventuelles pathologies associées ; la stabilisation de la consommation de drogues issues du marché illicite ; une insertion sociale ». L'objectif était de permettre à chaque patient d'élaborer une vie sans dépendance, y compris à la méthadone. Il s'agissait bien d'un traitement de substitution temporaire. L'abstinence comme finalité à moyen terme a d'emblée été affichée « à la une » des préoccupations, délaissant - et pour cause - le terme de « maintenance », classiquement utilisé pourtant par les auteurs anglo-saxons. Il faut dire qu'outre-Atlantique, les responsables de traitements destinés aux toxicomanes ont toujours opposé la « détoxification » à la maintenance, seule modalité de traitement par ailleurs réellement évaluée (ingénierie et résultats) et donc placée au centre des débats (9). Nous voulions en France concilier les deux, quitte à ne pas pouvoir imaginer que les mêmes héroïnomanes consommaient aussi toute une variété de produits (cocaïne, médicaments, alcool...), et que le fait d'être stabilisés par des médicaments de substitution n'impliquait pas nécessairement qu'ils ne puissent pas rechuter. C'est d'ailleurs ce que les opposants à ce type de traitements soulignaient pour conclure qu'il ne fallait décidément pas ajouter de nouveaux produits aux drogues déjà en circulation. Probablement fallait-il, au contraire, s'interroger plus sur la

---

\* Docteurs Didier TOUZEAU et Jacques BOUCHEZ, Psychiatres des Hôpitaux  
DEPARTEMENT DE SOINS AUX TOXICOMANES, CLINIQUE LIBERTE  
10, rue de la Liberté 92220 Bagneux - Tél 01 46 65 21 89 / Fax 01 46 65 22 46

- 2 notion de maintenance et de traitement prolongé avec un niveau suffisant de soutien psychosocial et une attitude adaptée aux polytoxicomanes, que de s'arrêter au désir commun d'imposer l'abstinence pour tous et de « punir » les contrevenants en particulier. En réalité, les tentations ont toujours été très fortes, en France, comme dans bien d'autres pays (Etats-Unis compris), de limiter de façon arbitraire, sans justification médicale, psychologique et sociale, les doses dispensées, les durées de traitement admises. Et cela, totalement au mépris des besoins d'insertion professionnelle, affectifs, familiaux des patients. Pourquoi toujours exiger des patients le « tout tout de suite », le tout ou rien, et non leur accorder le crédit de pouvoir gagner des « victoires », même estimées petites, partielles, mais qui leur appartiennent ? Dans ces conditions, l'injonction de la brochure de base (6) : « vous êtes des dépendants *majeurs* des opiacés - laisse-t-elle aux patients une autre place que celle de se maintenir dans un statut d'éternels *mineurs* ? Et aux soignants de considérer les « échecs » comme « structurants », concept-clé et éternel des cures de sevrage (cf la conférence de consensus sur le sevrage) (10).

Une approche « plus compréhensive » des toxicomanes, dans une alliance thérapeutique réelle avec eux implique des pratiques et formations professionnelles, des habitudes administratives, et aussi des modalités de financement et d'évaluation (11). Nous n'avons pas encore en France mené d'études et de comparaison coût-efficacité entre traitement méthadone et incarcération, mais celles qui sont irréfutables, venant tant des Etats-Unis, que de Québec, ne laissent plus de doute de ce point de vue. Au Québec, le traitement assisté par la substitution d'un patient héroïnomanes coûte dans les 3 000 dollars par an, alors qu'une année d'incarcération revient à 60 000 dollars... tandis que le traitement d'un malade du sida en coûte 150 000 à l'Etat ! Le choix est vite fait : l'introduction de la substitution a pour conséquence une obligation faite à tous de proposer... une maintenance de qualité. En d'autres termes, au-delà du traitement lui-même, c'est-à-dire de la prise en charge, celle-ci implique la promotion de soins globaux, individualisés, l'offre de services intégrés comprenant autant les soins de santé primaires que des interventions médicales, psychiatriques et psycho-sociales (12), (13).

***De part et d'autre de l'Atlantique, un développement cahotique contrastant avec la mobilisation des équipes soignantes et les résultats obtenus (14).***

***Aux Etats-Unis***

Vincent Dole, interniste spécialisé dans les maladies métaboliques recevait en 1962 la responsabilité de développer à l'Université Rockefeller de New-York, le conseil de recherche sur les toxicomanies. Il devait assumer des fonctions administratives tout en s'intéressant à un domaine clinique dont il ignorait tout. *As a fascinated student...* Marie Nyswander (15) qui rejoignit assez vite son équipe, n'était pas une inconnue à New-York, puisqu'elle avait publié en 1956 le livre " *the drug addict as a patient* " qui retrace les expériences cliniques menées dans son centre d'accueil où elle traitait de nombreux musiciens de jazz, et les limites d'une approche purement psychologique. A l'époque, les premières prescriptions de morphine faites à des toxicomanes avaient permis de mener une série d'observations scientifiques et de constater que les patients parlaient, dans des contextes cliniques variables, de leur besoin de consommer de l'héroïne et de leur désir de se procurer la stricte dose pour calmer leur envie de ne plus être en manque. Dole et Nyswander en conclurent alors que les toxicomanes pourraient stabiliser leur mode de vie, si la prescription d'un agoniste opiacé leur permettait de ne plus ressentir ce besoin itératif de drogues. Ils commencent par expérimenter des opiacés de synthèse de durée de vie limitée, essais qu'ils abandonnent assez vite pour tester l'intérêt du recours à la méthadone, d'action plus durable, n'entraînant pas de phénomène de tolérance, bien que donnée à des posologies régulièrement croissantes. D'où, en 1967, l'hypothèse que la toxicomanie bouleverse profondément le métabolisme créant ce besoin « physiologique » d'opiacés, rendant difficiles (pour ne pas dire impossibles) les objectifs d'abstinence à court terme. L'héroïnomanes, en « déficience » métabolique avait, dans cette hypothèse, besoin de ses opiacés, comme un diabétique

3 insulino-dépendant de son insuline... Depuis, cette façon d'appréhender les rechutes et de proposer une nouvelle approche thérapeutique est devenue un modèle repris dans le monde entier, même si la déception était souvent au « rendez-vous » aux Etats-Unis, du fait de l'encadrement psychosocial insuffisant, de l'inadaptation des doses et des durées de traitement, et surtout, de la bureaucratisation rapide des « programmes ».

En 1952, la France découvrait le premier neuroleptique, découverte bientôt suivie de celle de familles entières de tranquillisants (méprobamate, diazépam). En 1957, le premier antidépresseur développé initialement comme antituberculeux est mis sur le marché... C'est bien dans ce contexte général marqué par le développement des approches pharmacothérapeutiques de troubles longtemps pris en charge exclusivement par des techniques psychothérapeutiques que les hypothèses de Dole et Nyswander trouvèrent un « renfort » et une application. L'époque favorisait décidément de vraies remises en cause... Du coup, la méthadone apparaissait comme un traitement de choix, puisqu'il suffisait d'une prise orale quotidienne pour stabiliser le comportement du toxicomane, réduire son envie de prendre de l'héroïne, lui permettre de faire des démarches pour s'insérer (« s'acheter des ice-creams et fréquenter les cours du soir »). De plus, elle n'avait pas, en prise régulière, d'effets euphorisants.

Pour tester l'hypothèse d'un blocage des récepteurs opiacés par la méthadone, l'équipe de Dole administrait alors, par voie intraveineuse, de la morphine à certains toxicomanes, alors que derrière la porte, une étudiante, Mary Jeanne Kreek, attendait, une seringue remplie d'un antagoniste, à la main, prête à pallier en urgence le surdosage d'opiacés ! Mais, la méthadone bloquait bien les effets de l'héroïne, phénomène qui s'explique pharmacologiquement...

Dès 1970, le traitement par la méthadone est reconnu aux Etats-Unis, qui en étendent l'usage. Malheureusement, les différentes pratiques souvent discutables, l'élargissement des indications débouchent secondairement sur des résultats qui, de loin, ne sont pas aussi positifs que les premiers obtenus par Dole, qui proposait des indications de traitement et des règles précises : plus de quatre ans de dépendance avérée ; des échecs aux modalités classiques de prises en charge ; plus de 21 ans ; induction hospitalière de traitement... La méthadone est vendue au marché noir et provoque alors des cas de décès. Les modalités pratiques du suivi du traitement sont alors discutées dans des contextes sanitaires et de politiques fédérales assez variables. Dans les années 80, les évaluations sont aussi nombreuses, que contradictoires.

Selon Mary Jeanne Kreek, à la fin des années 80, 150 000 personnes ont suivi aux Etats Unis un traitement de méthadone, de 55 à 80 % d'entre eux ont poursuivi le traitement au delà de deux ans, et pour ceux là, 5 à 10 % continuaient à prendre de l'héroïne. (Kreek 88)

Les évaluations de Sell et Simpson de 74 et 76 ont comparé 11 000 patients sous traitement de méthadone à 12 000 sous d'autres traitement. La méthadone donne de meilleurs résultats en ce qui concerne la diminution de consommation d'héroïne et la réduction des actes délictuels.

Cooper en 83 fait un rapport complet sur les programmes méthadone aux Etats-Unis pour le compte du NIDA. Il analyse notamment le rôle des programmes de soutien, des mesures d'insertion professionnelle et de différentes méthodes psychothérapeutiques éprouvées, associées à la méthadone. Les pratiques de dispensation restent différentes, tout comme les services associés dans les programmes ou les adaptations posologiques.

Toutefois, c'est aux études de Ball et Ross (16) que l'on doit d'avoir mis à jour les différences de résultats obtenus par les centres, essentiellement liés à la qualité des programmes et non en priorité à l'évolution de la toxicomanie sous traitement de substitution. En comparant cinq centres de New York, Baltimore et Philadelphie, ils ont pu mettre en évidence que la consommation de drogue diminuait lorsque la durée du traitement était plus longue, puisqu'après dix mois d'interruption de la méthadone, 82 % des patients étaient redevenus dépendants. Parmi les patients qui suivaient régulièrement le traitement, la délinquance avait diminué de 80 %. Les résultats variaient d'un centre à l'autre mais leur efficacité semblait liée à la qualité de la direction des programmes, au travail d'équipes expérimentées et stables, à l'offre de services associés bien intégrés et à des posologies de méthadone suffisantes.

Ils se sont intéressés aux facteurs prédictifs de réussite des programmes et ont pu montrer que la durée de rétention était liée à la qualité de l'accompagnement psychosocial, aux actions de réinsertion menées, aux orientations thérapeutiques prises, vers des cures de long

- 4 terme et toujours aux dosages de méthadone suffisants (pas moins de 60 mg par jour) ainsi qu'à une équipe compétente, stable et connaissant les produits. Ces critères de qualité de programmes semblent influencer plus sur l'efficacité du traitement méthadone que les consommations plus ou moins « sévères » et les actes de délinquance des patients. L'importance de l'accompagnement a été soulignée dans une étude de Mac Lellan (17) comparant à dose identique de méthadone, avec des services identiques, trois modalités d'encadrement différents. Il arrive aux mêmes conclusions.

### ***En Europe (18)***

Bien que la méthadone fut connue dès les années 70 en Europe, (en 68 à Londres et à Amsterdam), son développement a suivi des mouvements très différents d'un pays à l'autre, dans des contextes de politiques sanitaires variés. L'évolution récente des pratiques de la méthadone en Europe est clairement liée aux réponses politiques devant le développement de l'épidémie du VIH. La situation reste actuellement très contrastée.

- **En France.**

La substitution a toujours existé de fait, les toxicomanes ayant recours à une autosubstitution à l'aide de dérivés codéinés. Pourtant, l'existence de toxicomanies graves aux opiacés avait conduit, dès 1973, à prescrire de la méthadone dans le cadre de maintenances thérapeutiques. Deux centres sur quatre sollicités ont alors décidé de l'utiliser : Sainte-Anne sous l'impulsion rigoureuse du Pr. Pierre DENIKER et Fernand-Widal avec le Pr. Etienne FOURNIER (19). Son utilisation est restée expérimentale, dans le cadre d'un protocole élaboré par la Direction Générale de la Santé pour préserver le caractère rigoureux et confidentiel de cette démarche de soins, compte-tenu des réserves des spécialistes en toxicomanies et des tergiversations des autorités de tutelles. En 1987, le protocole est revu et assoupli. Une seule équipe développe un nouveau programme complémentaire des précédents, l'Action Méthadone Insertion dans le cadre du Centre Pierre-Nicole, (A. CHARLES-NICOLAS, A. COPPEL, D. TOUZEAU), conçue pour des toxicomanes qui n'arrivant pas à mener un travail sur eux-mêmes, dans des situations de crise (rechutes multiples), souhaitaient élaborer un projet de vie sans drogue. Ce dispositif devait montrer l'utilité de petits programmes s'appuyant sur des centres de soins spécialisés.

En 1994, après la conférence inter-universitaire de Châtenay-Malabry sur « Intérêts et limites des traitements de substitution dans la prise en charge des toxicomanes » (20), le développement des traitements de substitution a répondu à un double objectif de réduction des risques et d'amélioration de la prise en charge sanitaire et sociale des toxicomane. Des projets extra-hospitaliers comme celui de la Clinique Liberté (21) ont alors vu le jour, d'autres ont suivi (Médecins du monde, Mutualité Française...) et la plupart des centres spécialisés ont développé des programmes de traitements, se sont « médicalisés » et ont participé à des réseaux de soins ambulatoires construits sur le modèle des réseaux V.I.H. ville-hôpital (22). La base de données Inserm constituée à partir de 4061 sujets en a décrit 1077 (depuis 1993), population caractérisée par une comorbidité plus importante et des conduites d'intoxication plus graves que des populations traitées dans les mêmes zones, sans méthadone. Les premiers résultats de ces traitements montrent une évolution favorable sur le plan de la santé et du comportement (23). L'offre continue de se diversifier avec les bus méthadone (24).

- **Les pays scandinaves** ont pu montrer les premiers en Europe l'intérêt des traitements de substitution dans la réduction de la mortalité des héroïnomanes. Grönbladh (25) a prouvé de façon définitive que les toxicomanes, non traités, meurent 63 fois plus que la population du même âge et du même sexe ; que sous méthadone, ils meurent seulement 8 fois plus et qu'enfin, après traitement par la méthadone, en phase de rémission sans rechute ce taux est encore réduit 4 fois.

- 5
- Dans des villes où la méthadone est facilement accessible comme à Amsterdam ou à Genève, jusqu'à 70% des sujets dépendants de l'héroïne peuvent être admis dans des programmes de traitement.
  - Des pays comme la Finlande ou la Grèce ont moins de 5% de patients dépendants bénéficiant de traitements méthadone.
  - Ce sont les Hollandais, qui les premiers, ont développé des programmes à seuils d'exigence variables (bas et haut seuil), facilitant l'accès à la méthadone des populations de toxicomanes plus marginalisées encore que d'autres..
  - Les Suisses et les Anglais (et aujourd'hui les Hollandais) expérimentent encore des modalités de traitements de substitution à l'héroïne (injectée, fumée...) visant à favoriser l'accès aux soins de populations plus marginalisées, avant de pouvoir éventuellement leur proposer un accompagnement centré sur la méthadone (26). Parallèlement à cette diversification des offres de soins, les conditions générales des programmes méthadone sont adaptées et l'on propose à la fois des traitement de maintenance (long terme), de sevrage (court ou moyen terme), ou transitoires, afin de pouvoir élaborer avec les patients des projets ultérieurs plus solides.

Le développement de la méthadone est fortement associé à une diminution des risques de transmission VIH ou d'hépatites : la prévalence des infections par le VIH parmi les patients recevant de la méthadone est généralement inversement proportionnelle à la durée du traitement. Alors que 50% environ des toxicomanes qui injectent sont actuellement séropositifs à New-York, parmi ceux qui ont débuté leur traitement depuis 1978, les prévalences sont quasi-nulles (27) (28).

Il existe certainement des facteurs de résistance variables d'un pays européen à l'autre au développement des programmes de méthadone ou d'offres variées facilitant accès aux soins. Les expériences et les actions dans le domaine de la réduction des risques menées ailleurs en Europe sont pourtant devenues, dans leur état de développement actuel, d'authentiques sujets de discussion.

### ***Méthadone : pharmacologie, effets, interactions, posologies (29)(30)(31)(32)(33)***

#### Brève histoire :

La méthadone est un opiacé de synthèse, développé initialement en Allemagne, en remplacement de la morphine en rupture de stock, comme antalgique puissant et de durée de vie suffisante pour une utilisation unique journalière. Dans les années 50, elle est utilisée aux Etats-Unis au cours du sevrage à des posologies faibles (20-30 mg). Puis, elle est développée comme traitement de substitution pour les dépendances à l'héroïne.

#### Propriétés :

- Une dose suffisante empêche l'apparition d'un syndrome de manque et bloque l'effet de l'héroïne consommée parallèlement.
- En prise régulière, l'effet euphorisant de la méthadone est quasi-inexistant et n'entraîne pas de modification de la conscience ou des capacités intellectuelles.
- Sa prise unique journalière compte tenu de sa demi-vie longue (de 24 à 36 heures en moyenne avec pourtant des variations individuelles importantes) est compatible avec une vie sociale et professionnelle normale.
- Elle est dépourvue de phénomène de tolérance entraînant une augmentation des posologies au cours d'un traitement durable.
- Elle entraîne, néanmoins, une dépendance de même type que les autres opiacés.

#### Effets :

La méthadone agit sur des sites du cerveau, puisqu'elle se fixe sur les récepteurs opiacés et peut induire des effets directement liés à l'occupation des sites récepteurs opiacés :

- Effet central sédatif : analgésie, sédation, atténuation des réflexes de toux, vomissements voire dépression respiratoire en cas de surdosage

- 6
- Effet central stimulant : vomissement (effet initial si absence de tolérance aux opiacés), myosis (pupilles rétrécies), bradycardie (rythme cardiaque ralenti)
  - Action sur les systèmes hormonaux : modifications des productions d'hormones hypophysaires (avec retentissement sur les hormones en aval thyroïdiennes, corticosurrénales, sexuelles)
  - Action périphérique : constipation, baisse de la tension artérielle, prurit par libération d'histamine, difficultés à uriner

Ces phénomènes sont particulièrement marqués chez des sujets qui n'ont développé aucune tolérance aux opiacés. En revanche, chez les patients dépendants de longue date, ils agissent davantage sur les dysrégulations des récepteurs et des systèmes hormonaux en permettant une normalisation des anomalies biologiques à terme.

#### Forme galénique :

La méthadone existe sous forme sirupeuse, saturée en sucre (xylose spécifique de la fabrication française), et sous forme de racémate (mélange d'une forme lévogyre, active et d'une forme dextrogyre faiblement active). Des études en cours s'intéressent aux différences d'activité liées à cette composition inégale.

#### Biodisponibilité :

L'absorption par voie orale a une biodisponibilité élevée de 80%. Le pic plasmatique est atteint en 2 à 4 heures. Elle est métabolisée dans le foie par les systèmes microsomaux dépendants de cytochrome P450. Les métabolites sont éliminés par voie biliaire, essentiellement par les selles et dans les urines. Ces paramètres pharmacocinétiques sont cependant variables, et, en pratiquant des dosages sériques des méthadonémies résiduelles ou des cycles sur 24 heures, il est possible d'authentifier des métabolismes déviants nécessitant des adaptations posologiques comme des prises biquotidiennes ou des posologies nettement plus élevées que la moyenne.

#### Intoxications :

Les intoxications à la méthadone peuvent apparaître entre 30 mn et 120 mn après la prise orale : pupilles rétrécies ne réagissant pas à la lumière, état de somnolence ou de comas, détresse ou arrêt respiratoire, vomissement parfois, chute tensionnelle, parfois œdème pulmonaire. Ces signes sont traités par les antagonistes opiacés et permettent une amélioration immédiate de l'état clinique. La dose létale de méthadone chez des sujets non dépendants est de 0.8 à 1.5 mg/kg de poids corporel (50 mg chez l'adulte en moyenne et 10 mg chez l'enfant) (34).

La méthadone entraîne une dépendance, interrompue brutalement, des signes de manque peuvent apparaître 24 heures plus tard : état de faiblesse, sueurs, douleurs, vomissements et diarrhées, troubles du sommeil.

#### Effets secondaires et adverses :

La prise régulière de méthadone peut s'accompagner d'effets secondaires essentiellement au cours des six premiers mois de traitement, résolutifs en majorité mais ré-émergeant au cours des augmentations de posologies avec notamment des accès de sueur, une constipation, des troubles sexuels (baisse de la libido, des performances sexuelles, anéjaculation parfois), des difficultés de concentration ou de sommeil (souvent liées à des posologies inadéquates).

Les effets sur le sommeil semblent plus durables avec une diminution de la qualité globale du sommeil sous méthadone sur les enregistrements électroencéphalographiques de nuit. Les variations de l'humeur sous méthadone ne sont pas difficiles à objectiver, mais il semble difficile de les rattacher à un effet spécifique du traitement plutôt qu'à des phénomènes réactionnels.

#### Interactions médicamenteuses et consommations concomittantes :

Il est important de connaître les interactions de la méthadone avec d'autres médicaments. La rifampicine et la phénytoïne accélèrent la clearance de la méthadone par induction du cytochrome, en réduisant son action nécessitant des augmentations de posologies. Les médicaments qui bloquent la cytochrome-oxydase vont à l'inverse augmenter l'effet de la méthadone, comme la cimétidine, ou l'antidépresseur fluvoxamine (35). Les inhibiteurs de la

7 monoamine oxydase sont déconseillés. Les initiations de traitement par antiprotéases sont soumises, dans certains centres, à une surveillance pharmacoclinique. Les benzodiazépines peuvent potentialiser l'inhibition des fonctions respiratoires comme les hypnotiques ou l'alcool avec la méthadone. En pratique clinique, des patients peuvent utiliser ces phénomènes de potentialisation centrale, des effets sédatifs en consommant de l'alcool avec des benzodiazépines, mais la durée d'action de la méthadone est alors souvent plus courte. Les consommations de cocaïne régulières exposent à des complications multiples y compris des manifestations psychiatriques d'ordre psychotiques. Les examens d'urine prennent toute leur importance pour les diagnostiquer ou lors des rechutes. Malheureusement, il n'existe aucune stratégie de traitement qui fasse l'unanimité. Le recours à des antidépresseurs sérotoninergiques peut sembler utile, mais leur action est transitoire et partielle. Au total, il semble raisonnable de privilégier l'adaptation du traitement méthadone aux besoins des patients, plutôt que de réduire les doses dispensées ou limiter les offres de soins. Quant à l'alcool, il est souvent consommé en plus, mais « oublié », alors qu'il est responsable d'une mauvaise compliance au traitement méthadone. Il faut alors pouvoir, le cas échéant, fractionner les prises. Attention ! L'alcool contribue surtout per os au développement de complications psychiatriques secondaires, manifestations phobiques, attaques de paniques, éléments dépressifs, troubles du caractère avec agressivité. Ces difficultés nécessitent des soins spécifiques. Des observations récentes amènent à observer sous des posologies de méthadone plus élevées (plus de 100 mg/j), des réductions de certaines conduites de poly-usages.

#### Grossesses :

Les effets de la méthadone sur la femme enceinte et sur l'enfant qu'elle porte ont été largement étudiés dans la littérature. La mise en place d'un traitement par la méthadone en cours de grossesse permet :

- de limiter les risques de syndromes de manque répétés sous héroïne
- de favoriser un suivi médical et obstétrical pour la grossesse
- de réduire les consommations de substance illicites
- de développer les compétences maternelles

Malheureusement, ce médicament de substitution expose le nouveau-né à un syndrome de sevrage inconstant (dans 50 % des cas le recours à un traitement d'opiacés est nécessaire). Le retentissement, à terme sur le développement de l'enfant, est en pratique inexistant en regard des conditions de vie et éducatives.

Cependant deux points de discussion apparaissent : les suivis réalisés directement à partir des services d'obstétrique montrent des résultats plus probants, soulignant sans doute la nécessité d'un accueil spécifique pour les femmes toxicomanes. En revanche, chez les femmes enceintes qui inhalent l'héroïne sans l'injecter, les bénéfices de la substitution semblent moins nets.

#### Posologies :

Depuis l'étude australienne de Caplehorn et Bell (36), les posologies inférieures à 60 mg sont considérées comme insuffisantes ; ce qui permet de clore un débat qui a duré dix ans aux Etats-Unis. Ces doses sont en effet associées à une moindre compliance au traitement et à des prises plus irrégulières d'héroïne. Les résistances de certaines équipes aux adaptations posologiques fortes se retrouvent surtout parmi celles qui ont défini des objectifs plutôt idéologiques aux programmes et sont moins pragmatiques car elles ne privilégient pas les données cliniques. En effet, ces adaptations cliniques ne peuvent être effectuées qu'en relation étroite avec le patient sur des signes souvent subjectifs qu'il faut pouvoir saisir pour les prendre en compte.

La tendance actuelle à prescrire des posologies élevées se justifie par le désir de se conformer à un modèle, non par la promotion d'une pratique clinique réduite à la pharmacologie, mais en s'appuyant sur l'évaluation objective que de fortes posologies sont souvent bénéfiques pour le patient et cela d'autant plus, que l'on a diagnostiqué chez lui des signes patents de troubles psychiatriques associés, une codépendance avérée à l'alcool ou à d'autres substances illicites. La méthadone agirait alors indirectement par ses effets anxiolytiques et antipsychotiques.

- 8 Pour aider le clinicien à adapter les posologies, on dispose de données pharmacologiques : les taux de méthadonémie résiduelles, que l'on peut analyser. Elles sont encore sujettes à discussions, car les variations individuelles sont importantes, mais il faut retenir que des concentrations résiduelles inférieures à 100 ng/ml sont insuffisantes, qu'à partir de 200 ng/ml, les signes de manque ont une forte probabilité d'être inexistant dans la journée ; qu'aux alentours de 400 ng/ml, l'appétence pour l'héroïne est réduite et la plupart des patients stabilisés. Il n'en reste pas moins vrai que Khan (37) suggère une fenêtre thérapeutique située entre 400 et 600 ng/ml pour obtenir les meilleurs résultats cliniques. Ces données restent toutefois des indications sur lesquelles le clinicien peut s'appuyer davantage pour orienter les adaptations de posologies que pour les organiser. Pour les patients « métaboliseurs rapides », l'alternative est de prescrire des doses fractionnées, réparties sur 24 heures.

***L'accompagnement psychosocial n'est pas une psychothérapie. Les psychothérapies ne sont pas un accompagnement psychosocial.***

Les études qui ont pu montrer des prévalences élevées de troubles psychiatriques parmi les toxicomanes sont nombreuses (38). Les facteurs de comorbidité les plus fréquents sont les troubles de l'humeur. Des études réalisées tant en population générale qu'en centres de soins révèlent les mêmes tendances : les toxicomanes ont cinq fois plus de risques de développer des troubles affectifs, trois fois plus des troubles anxieux, 24 fois plus de manifester une personnalité antisociale, et 13 fois plus de troubles liés à l'alcool. Ces données amènent quelques remarques :

- Il faut constater que ces prévalences élevées, évaluées dans des centres de soins sont parfois le reflet de la nature de la demande de soins qui leur est adressée. Il existe, en fait, peu d'études épidémiologiques qui suivent ces prévalences depuis l'entrée des patients jusqu'à leur sortie du « programme ».
- Les éléments psychopathologiques peuvent préexister à la toxicomanie, lui succéder ou lui être associés avec des relations de cause à effet variable. Or, pour des raisons méthodologiques, ces spécificités sont souvent peu prises en compte.
- Les termes de « troubles psychopathologiques et psychiatriques » ne recouvrent pas nécessairement des diagnostics valides et, dans ce domaine, si l'on faisait une analyse fine des méthodes de diagnostic utilisées, on pourrait sans doute constater que l'on a majoré l'importance de ces troubles, alors que l'on est confronté souvent à des difficultés majeures plus ou moins durables à mettre en relation avec les effets propres des produits. Ce type d'approche reste à faire, même si dans la pratique clinique, les diagnostics sont souvent, à juste titre, différés tant que l'on a pas stabilisé ou réduit les usages de produits psychoactifs.

Il faudrait pouvoir détecter les troubles qui préexistaient aux conduites d'abus. Ils finissent par conditionner les pratiques toxicomaniaques et finalement favorisent les rechutes. C'est le cas, par exemple, de la dépression. En insistant sur cette éventualité, on « dégagerait » une cible thérapeutique supplémentaire et on pourrait offrir en conséquence un traitement plus global, donc plus efficace.

L'importance de l'accompagnement psychosocial a été, comme les posologies optimales, un sujet de controverse et au centre d'un débat passionné. Pourtant, on ne dispose d'aucune définition précise de celui-ci dans le cadre du traitement méthadone. Depuis les études de Ball et Ross, on connaît l'importance des facteurs liés à la qualité des programmes eux-mêmes sur l'évolution des prises de produits. A l'origine, la description des services peut servir de référence, sans pour autant être retenue comme une définition.

Certes, les centres ont chacun leurs pratiques et leur offre de services, mais on peut relever des points communs aux compositions d'équipe ou de services proposés. Les équipes sont constituées d'infirmiers, de conseillers anciens toxicomanes ou professionnels formés ; les activités et services proposent rencontres informelles, suivis sociaux, psychothérapies individuelles, rencontres de groupe, rendez vous individuels, démarches accompagnées sur l'extérieur, hébergements, accès à des facilités sanitaires (douche, lave linge) ou plus physiologiques (repas, temps de repos). La diversité des services et l'extrême variabilité

9 entre les centres rendent difficiles des évaluations plus fines. De façon schématique, à un bout de la chaîne, des structures dotées de budgets très importants, seraient capables d'offrir des accompagnements psychosociaux, des suivis psychothérapeutiques nombreux et, à l'autre extrémité, des petits centres se limiteraient à des accompagnements psychosociaux assurés exclusivement par le travailleur social. Il faudrait faire la synthèse entre les deux, dans l'intérêt même des patients, pour les aider à rompre avec un long parcours de marginalité, sur laquelle sont venues se greffer des difficultés psychologiques importantes (conduites d'évitement, ambivalence, difficultés à se projeter dans l'avenir...).

Les psychothérapies (39), qui n'appartiennent pas, à proprement parler, au registre de l'accompagnement psychosocial, ont fait la preuve de leur efficacité sur l'évolution des patients traités avec la méthadone. Toutefois, elles ont une entité thérapeutique *en soi* et sont sujets à controverses et contestations...

Woody (40) (41) a montré que parmi des patients sous méthadone qui suivaient trois modalités de suivi, tirées au hasard (psychothérapie psychodynamique, cognitivo-comportementale et soutien psychosocial simple), les psychothérapies amélioraient le pronostic psychopathologique à 6 et 12 mois ; les psychothérapies psychodynamiques, les situations d'emploi ; la psychothérapie cognitivo-comportementale, le statut judiciaire et les actes délictuels ; ces résultats sont corrigés par les données cliniques initiales, qui montrent des améliorations pour les patients présentant des difficultés psychologiques au départ plus nettes que dans le groupe de soutien psychosocial seul où les prescriptions de psychotropes sont plus importantes et les doses de méthadone plus élevées.

Les troubles de la personnalité restent souvent discutés. Woody a montré que les patients présentant « des personnalités antisociales avec diagnostic de dépression » pouvaient s'améliorer sous psychothérapie. Mais il reste un facteur humain lié aux psychothérapeutes eux-mêmes qui est loin d'être négligeable.

### ***Indicateurs de changement des conduites et d'efficacité des programmes de méthadone***

L'évolution des chiffres de la délinquance parmi les patients sous méthadone a permis, assez vite, dès 1970, de mesurer l'efficacité des programmes de ce point de vue. Ces données se sont, depuis lors confirmées (Ball et Ross 81). Les études de Truman et Brown à New-York en 89 comme celles de Dole et Des Jarlais de 81, ont pu montrer que les traitements de maintenance réduisaient les injections et les risques de contamination par le VIH et les virus des hépatites. Des arguments économiques complètent ces données : en comparant le coût journalier du traitement en regard des coûts liés à la criminalité, on trouve un ratio de 4 pour 1 (42). Des études plus précises notamment sur les services ou les techniques thérapeutiques associées, devraient compléter ces résultats.

### ***Indications et pratiques***

En France, les centres de soins ont développé des programmes méthadone dès 1993, et l'autorisation de mise sur le marché en 95, permet aux médecins généralistes de prendre le relais des prescriptions de centres spécialisés, lorsque l'état clinique du patient est stabilisé, et que le suivi peut être assuré en ville. Les indications initiales étaient, faute de places, certainement restrictives puisqu'il fallait inclure dans les traitements méthadone, des sujets majeurs, volontaires, dépendants depuis plus de cinq ans, séropositifs, ayant rechuté après des prises en charge plus classiques, ayant déjà été incarcérés dans des contextes de consommations illicites, ou des femmes enceintes. Depuis cette première époque, où la dispensation de ces soins répondait aussi à une perspective sanitaire de réduction des risques, les indications se sont élargies à ceux des toxicomanes qui continuaient à s'injecter des produits, notamment sous buprénorphine, aux états de dépendances liés aux prises de traitement d'opiacés de synthèse comme les sulfates de morphine prescrits en ville. Mais, de nouveaux consultants polytoxicomanes se sont alors présentés.

- 10 Il a fallu promouvoir des pratiques de traitement dans le cadre de réseaux de soins, incluant les pharmaciens d'officine et les médecins généralistes, sans que l'on puisse encore disposer d'une évaluation de ces nouvelles filières de soins en France.

Il n'existe pas à proprement parler de contre-indications aux traitements méthadone chez le sujet dépendant de l'héroïne de longue date. Mais au décours des cures de méthadone, on peut être confronté à des phénomènes de décompensation psychiatrique, notamment parmi les patients psychotiques ou présentant un trouble de l'humeur évoluant au long cours. Les phénomènes de consommations parallèles comme celle d'alcool et de cocaïne sont aussi à prendre en compte car ils interfèrent dans le cours du traitement de méthadone voire dans l'évolution des conduites d'héroïnomanie. Il existe certainement des conduites d'usage multiples qui exposent à des risques évolutifs variables sous méthadone selon les produits utilisés. Une exploration approfondie des antécédents des dépendances du sujet et une analyse de l'évolution des états psychopathologiques sous traitement, permettent davantage de cerner les facteurs pronostics. Des actions de soins spécifiques préventives ou réellement curatives peuvent alors être entreprises. Les études de suivi longitudinales indiquent qu'il existe des risques de mauvais pronostic lorsque la situation sociale reste perturbée ou la comorbidité psychiatrique initiale est prédominante, avec notamment un rôle prépondérant des conduites antisociales.

Les moyens mis en oeuvre devraient bien plus s'attacher à la résolution des nouvelles difficultés rencontrées par le patient qu'à l'évaluation des problèmes comportementaux en cours de suivi. Mais, dans ce domaine, force est de constater que les moyens développés pour initier des traitements de méthadone sont souvent insuffisants pour en suivre les avatars, puisque le cadre réglementaire des prescriptions de méthadone limite la durée de délivrance maximale à 7 jours en pratique de ville et stipule que des contrôles urinaires sont prévus en collaboration avec les centres initiateurs. Dans leur bilan, les équipes devraient utiliser des instruments d'évaluation spécifique, telle l'ASI (43) et disposer de logiciels prenant en compte les différents axes cliniques et sociaux (logiciel SUD Intellitec, 2 rue des Capucines, 92220 Bagneux). Lorsque les sujets sont hospitalisés, les relais se mettent en place à partir d'une délégation de prescription faite par le centre initiateur autorisant la poursuite du traitement. Le traitement méthadone ne doit pas être interrompu. L'attitude est identique lors des incarcérations en prison. Il revient alors aux médecins recevant le patient de prendre contact avec l'équipe qui a initié la prescription.

Les évaluations des traitements à la méthadone ne doivent pas faire l'économie de l'analyse de la persistance éventuelle des conduites à risques, de complications infectieuses, de rechute ou de consommations annexes. Ces critères d'évaluation complémentaires sont essentiels car il faudrait pouvoir mettre en oeuvre des modalités thérapeutiques plus efficaces, capables de répondre aux besoins d'une population présentant des troubles évoluant au long cours, sujette à souffrir de complications et à rechuter...

## **BIBLIOGRAPHIE**

(1) - DUGARIN J., NOMINE P.,

In : HUGUENIN J., DOUINEAU G., LEMERCIER M., La méthadone, drogue mode d'emploi.

Saint-Chéron, A. Schrotter Ed., 1996, 148 p.

(2) - HAUTEFEUILLE M.

Psychopathologie, urgence traitements

Revue Documentaire Toxibase, 1998, (1), 15-27

(3) - GOT C., KOUCHNER B., LOEWENSTEIN W., CABALLERO F.

Drogues dures, drogues douces : thérapies et cadre légal.

Témoignage, 1997, (8), 112-143

(4) - COPPEL A.

- 11 Les intervenants en toxicomanie, le sida et la réduction des risques.  
Communications, 1996, (62), 75-108
- (5) - ALFSEN M., OLIEVENSTEIN C.  
Contre l'alliance du libéralisme et de la santé publique.  
J. Sida, 1996, (82), 23-24
- (6) - GALLARD de D, TABOADA M.  
« Organisation des soins et prise en charge des toxicomanes ».  
La Revue du Praticien-Médecine générale-, 1997, 11-5, (380), 33-35
- (7) - Le traitement par la méthadone,  
brochure du Ministère de la Santé Publique et de l'Assurance Maladie.  
Service d'information et de communication 1996, 12 p.
- (8) - MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE ET DE L'ASSURANCE MALADIE, DIRECTION GENERALE DE LA SANTE  
Médecins et toxicomanes. Traitements de substitution des pharmaco-dépendances aux opiacés.  
Paris, DGS, 1996, 19 p.
- (9) - GIBIER L.  
Maintenance ou Substitution ?  
Psychotropes, Revue Internationale des Toxicomanes, 1997, 3, (3), 23-39
- (10) - ARNOLD-RICHEZ F., TOUZEAU D.  
Conférence de consensus sur le sevrage : répétez la question.  
Swaps, 1998, (8), 7-9
- (11) - Pratique de la méthadone : vers un nouvel espace clinique.  
Actes colloque européen, ANIT, Ctr. Hosp. Spécialisé Bailleul, Assoc. Le Cèdre Bleu, Ville de Lille, 20-21 avril 1995, Saint-Génis Laval, ANIT, 1996, 114 p.
- (12) - CHARLES-NICOLAS A.  
Toxicomanie : de l'idéologie au pragmatisme.  
(22) - GEISMAR-WIEVIORKA S., GUIONNET C., GUISS G.  
La méthadone.  
Paris, PUF, 1997, 126 p.
- (23) - FACY F.  
Suivi à un an de patients sous méthadone.  
Revue Epidémiologique, Santé Publique 1997, (3), 260-261
- (24) - MEDECINS DU MONDE  
Synapse, 1994, (103), 143-148
- (13) - ZWEBEN JE, PAYTE JT.  
Treatment of opioid dependence : current issues and future prospects.  
J. Psychoactive Drugs, 1994, 26, (2), 113-223
- (14) - TOUZEAU D.  
Entre passion et raison.  
In : TOUZEAU D., JACQUOT C., Les traitements de substitution pour les usagers de drogues, p. 3-14, Paris, Arnette, 1997
- (15) - COURTWRIGHT D.  
The prepared mind : Marie Nyswander.  
Addiction, 1997, 92, (3), 257-265
- (16) - BALL J. C., ROSS A.  
A effectiveness of methadon treatment : patients programm, services and outcomes.  
New-York, Springer Verlag, 1991
- (17) - MC LELLAN A. T., ARDNT L. O., METZGER D. S.  
Effect of psychosocial services in substance abuse  
JAMA, 269, (15), 1993, p. 19-59
- (18) - REISINGER M.  
En Europe.  
In : TOUZEAU D., JACQUOT C., Les traitements de substitution pour les usagers de drogues, p. 225-235, Paris, Arnette, 1997
- (19) - LOO H., LAQUEILLE X., REMI P., BAYLE F., OLIE JP.  
Les traitements de substitution des héroïnomanes par la méthadone, intérêt, limites et pratique en France.  
Bull Acad Med, 1993, (177), 1331-1375
- (20) - CHRISTOFOROV B.  
Intérêts et limites des traitements de substitution dans la prise en charge des toxicomanes.  
Ann. Méd. Interne, 1994, 145, (3), 6-104
- (21) - TOUZEAU D.  
Méthadone et thérapie institutionnelle : expérience de la Clinique Liberté.  
Neuropsych, 1996, II-1, 26-31
- Projet bus méthadone : un programme expérimental de rue à bas niveau d'exigences sur 2 sites Paris Marseille.  
Paris, MDM, 1997, 19 p.
- (25) - GRONDLADH L., OHLUND L.  
Mortality in heroin addiction.  
Acta Psychiatr Scand 1990, (82), 223-227
- (26) - OFFICE FEDERAL DE SANTE PUBLIQUE

- 12 La prescription de stupéfiants sous contrôle médical.  
Cd Médecins et hygiène, 1995, 328 p.
- (27) - TRUMAN B., BROWN JS.  
HIV infection among IVDU in NYC.  
5th Conference on AIDS, Montréal, June 1989,  
1 p.
- (28) - DES JARLAIS DC., FRIEDMAN SR.,  
SOTHERAN JL.  
Continuity and change within HIV epidemic.  
Journal of American Medical Association, 1994,  
(271), p. 121-127
- (29) - BEAUVERIE P., JACQUOT C.  
Pharmacologie des opiacés, agonistes, ago-  
antagonistes et antagonistes employés dans la  
prise en charge des sujets dépendants.  
Paris, Arnette, 1997, p. 33-56
- (30) - JUNET CW. ( trad) PARRINO M.  
Traitement à la méthadone.  
Genève, Médecine et Hygiène, 1994, 320 p.
- (31) - CARPENTIER J.  
La toxicomanie en médecine générale.  
Paris, Ellipses, 1994, 182 p.
- (32) - LOWENSTEIN W., GOURARIER L.,  
COPPEL A., LEBEAU B., HEFEZ S.  
La méthadone et les traitements de substitution.  
Paris, Doin, 1995, 160 p.
- (33) - BERTSCHY G.  
Pratique des traitement à la méthadone.  
Paris, Masson, 1995, 113 p.
- (34) - ELIEZ C. A.  
Décès par surdosage en méthadone.  
Paris, CEIP, 1997, 3 p.
- (35) - BERTSCHY G., BAUMAN P., EAP CB.  
Probable metabolic interaction between  
methadone and fluvoxamine in addict patient.  
Ther Drug Monit, 1994, (16), 42-45
- (36) - CAPLEHORN J., BELL J.  
Methadone dosage and retention of patients in  
maintenance treatment.  
Medical Journal of Australia, (154), 1991, 60-61
- (37) - KHAN RB.  
Methadone serum study.  
Communication AMTA Phoenix, Arizona, 1995,  
p. 1-4
- (38) - BOUCHEZ J., TOUZEAU D.  
Psychiatrie et toxicomanie.  
In : TOUZEAU D., JACQUOT C., Les  
traitements de substitution pour les usagers de  
drogues, Paris, Arnette, 1997, p. 79-94
- (39) - WOODY GE., MC LELLAN AT.,  
LUBORSKY L.  
Psychotherapy for opiate addicts : does it help ?  
Arch. Gen. Psy, 1983, (40), 639-645
- (40) - WOODY GE., MC LELLAN AT.,  
LUBORSKY L.  
Sociopathy and psychotherapy outcome.  
Arch. Gen. Psy., 1985, (42), 1081-1086
- (41) - WOODY GE., MC LELLAN AT.,  
LUBORSKY L.  
Twelve month follow up of psychotherapy for  
opiate dependence.  
Am. J. Psy., 1987, (144), 590-596
- (42) - DEGLON JJ.  
Faut-il sevrer les toxicomanes de la méthadone ?  
Psychotropes (RIT), 1997, (3), 45-58
- (43) - MARTIN C., GRABOT D.,  
AURIACOMBRE M., BRISSEAU S.,  
DAULOUEDE JP., TIGNOL J.  
Données descriptives issues de l'utilisation de  
l'Addiction Severity Index en France.  
L'Encéphale, 1996, 23, (5), 359-363