

# LE FLYER

Bulletin de liaison des Centres de Soins Spécialisés pour Toxicomanes et  
médecins relais, réseaux de soins, pharmaciens d'officine, ECIMUD et  
structures de soins auprès des usagers de drogue

Novembre 2009

**Spécial**

## Mortalité et Traitements de Substitution Opiacée

*Impact des traitements et risques d'overdose*

## 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 (Compiègne).

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

Pour écrire à la rédaction du Flyer :

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

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

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

[www.rvh-synergie.org/](http://www.rvh-synergie.org/)



télécharger les bulletins  
"Flyer"

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

Pourquoi un numéro spécial sur la thématique TSO (Traitements de Substitution Opiacée) et mortalité ? Parce qu'il s'agit à la fois de l'effet le plus spectaculaire des TSO, démontré à maintes reprises dans tous les pays où leur mise en œuvre a été évaluée. Mais aussi parce que c'est la préoccupation permanente des autorités de santé, des professionnels de santé qui accompagnent les traitements et des firmes qui commercialisent méthadone et buprénorphine.

Il nous est apparu opportun de rappeler, par quelques résumés d'études de référence, qu'avant toute chose la mise en œuvre des TSO permet de réduire considérablement la mortalité des usagers de drogue, dont le taux est très élevé quand ils n'ont pas accès au traitement. « Soigner les usagers de drogue, d'accord, à condition qu'ils restent en vie ». C'est dans ces termes que s'exprimaient les pionniers en France du traitement de substitution opiacée, rappelant que le suivi à long terme n'était guère possible sans médicament de substitution et les pertes en vie humaine peu engageantes. Par ailleurs, dans ces mêmes études, **on observe avec constance que les décès surviennent pour une grande part chez ceux dont le TSO a été arrêté.** Cela rappelle que l'arrêt d'un TSO doit être une décision mûrement pesée, notamment parce qu'il expose les usagers à un risque d'overdose élevé en cas de re-consommation.

Pour autant, l'histoire semble se répéter quand on voit certains pays refuser dogmatiquement (comme la France du début des années 90) les TSO à leurs populations d'usagers de drogues, avec les conséquences que l'on connaît. En termes d'épidémies virales et de surmortalité. C'est le cas de la Russie notamment et d'autres pays de l'ex-bloc soviétique, durement touchés par un usage très violent d'héroïne et dont les gouvernements font la sourde oreille aux recommandations de l'ONUSIDA et de l'OMS.

Dans le même temps, la rédaction a souhaité diffuser une mise à jour de l'article publié dans le Flyer 31, rappelant les facteurs de risque d'overdose ainsi que quelques pistes pour en limiter le nombre et/ou la gravité.

Saluons enfin (voir page 16) la mise à disposition d'un guide de prévention des overdoses, à mettre entre toutes les mains d'usagers de drogues et de médicaments de substitution. C'est le travail d'un collectif d'associations (**ARUDA** – Association pour la ré-insertion des usagers de drogues du secteur d'Abbeville, **NOVA DONA** – CSAPA et CAARUD à Paris, et **ASUD Nîmes**, association d'auto-support et CAARUD).

### La Rédaction du Flyer

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

## Sommaire

### Impact des TSO sur le taux de mortalité des usagers de drogues :

- ❖ Mortality and retention of drug users in GP Shared Care in Glasgow. *Tom Gilhooly, Heroin Add & Rel Clin Probl 2005*
- ❖ Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and AIDS in a cohort of heroin users in Spain. *M.T Brugal et al., Addiction 100, 981-989*
- ❖ Four-year follow-up of imprisoned male heroin users and methadone treatment : mortality, re-incarceration and hepatitis C infection. *K.A. Dolan and al., Addiction 2005 June; 100(6):820-8*
- ❖ One-year Mortality Rates of Patients Receiving Methadone and Buprenorphine Maintenance Therapy. A National Representative Cohort Study in 2694 Patients. *M. Soyka et al., Journal of clinical psychopharmacology 2006; vol. 26*
- ❖ Exposure to opioid maintenance treatment reduces long-term mortality. *Gibson et al., Addiction. 103(3): 462-468, March 2008*

### TSO et OD :

- ❖ Méthadone et mortalité, de la réduction du risque aux accidents ! *Le Comité de Rédaction*
- ❖ Cause and Motivation in Cases of Non-Fatal Drug Overdoses in Opiate Addicts. *R.Pfab et al. Clinical Toxicology, 44 ;255-259, 2006*

## Mortality and retention of drug users in GP Shared Care in Glasgow

Tom Gilhooly, Heroin Add & Rel Clib Probl 2005

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

Sur une année (d'octobre 2002 à septembre 2003), 5 891 patients traités par la méthadone ont été suivis. 87 % étaient encore sous traitement au bout d'un an, 2 % avaient arrêté le traitement par le biais d'un sevrage opiacé, et le taux de mortalité annuel est faible (0,7 %, 43 décès), inférieur à celui observé auprès de populations d'usagers de drogue non traités, constamment supérieur à 3 % dans les études.

En conclusion, l'auteur indique que **le suivi des traitements par la méthadone par des médecins généralistes, bien formés et organisés en réseau, permet d'obtenir un taux de rétention élevé. Il souligne également l'impact favorable de ce suivi sur la mortalité des usagers de drogue.**

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

## Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and AIDS in a cohort of heroin users in Spain

M.T Brugal et al. Addiction 2005 July;100(7):981-9

Cette étude menée en Espagne a permis de suivre 5 049 patients qui ont été inclus au moment de leur entrée dans un centre de soins entre 1992 et 1997. La moitié a bénéficié d'un traitement par la méthadone. Sur les 23 000 patients-année que cela représente, il y a eu 1005 décès : 38,4 % sont liés au Sida, 34,7 % à une overdose et 27 % à des causes diverses.

Concernant la mortalité par overdose, elle a touché 349 patients. Plusieurs points sont soulignés par les auteurs :

- ⇒ **76 %** de ces overdoses sont liées à des associations d'au moins 2 substances psychoactives
- ⇒ **81 %** des patients décédés par overdose, soit 274 sur les 349, n'ont jamais eu de traitement par la méthadone
- ⇒ Seulement **11 des patients** décédés par overdose avaient un traitement par la méthadone.

Dans leur discussion, les auteurs rapportent que le fait d'avoir un traitement par la méthadone **divise par 7 le risque de décès par overdose.**

Ils estiment, à partir des données de l'étude, que **86% des décès par overdose, soit plus de 280 usagers, auraient pu être évités si les patients avaient été sous traitement par la méthadone.**

## Four-year follow-up of imprisoned male heroin users and methadone treatment: mortality, re-incarceration and hepatitis C infection

K.A Dolan and al., *Addiction* 2005 June;100(6):820-8

Cette étude porte sur le suivi d'une population de **382 sujets** australiens, inclus dans l'étude lors de leur incarcération et **suivis pendant 4 ans**. Elle révèle plusieurs résultats intéressants sur les taux de ré-incarcération et de séroconversion à l'hépatite C selon l'existence ou non d'un traitement par la méthadone et selon sa durée.

Concernant l'impact sur la mortalité :

- **Les décès (17 en tout, 15 en milieu libre, 2 en prison) sont tous survenus alors que les sujets n'étaient pas traités par la méthadone.** Le taux de mortalité évalué par les auteurs chez ces usagers non traités par TSO était de 2% (CI 95% ; 1,2-3,2).

- **8 décès sont liés à une overdose : 4 n'ayant jamais reçu de méthadone et 4 ayant cessé le traitement avant leur libération).**

Les auteurs concluent que l'existence d'un traitement par la méthadone, quelle qu'en soit la durée, est associée à une réduction de la mortalité.

## One-year Mortality Rates of Patients Receiving Methadone and Buprenorphine Maintenance Therapy

M. SOYKA et al. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2006, vol. 26, n°6, pp. 657-660

Dans cette **étude prospective**, les auteurs ont établi le taux de mortalité d'une cohorte de patients qui, au départ de l'étude, recevaient un traitement de substitution par la méthadone ou la buprénorphine haut dosage.

2 694 patients suivis pendant un an dans le cadre de l'étude COBRA (Cost-Benefit and Risk Appraisal of Substitution Treatments) :

- 2013 (≈ 75%) patients recevaient un traitement par la méthadone,
- 662 (≈ 25%) patients recevaient un traitement par la buprénorphine.

A noter que 19 patients recevaient un autre traitement, principalement de la codéine.

Le nombre total de décès dans l'étude a été de 28 (dont 11 par overdose), ce qui donne **une mortalité globale, toutes causes confondues de 1,04 % au moins 3 fois inférieure à la mortalité d'une population d'usagers de drogue non traités.**

Le nombre de décès dans les deux groupes est de 7 patients pour la buprénorphine et 20 pour la méthadone, toutes causes confondues, ce qui, rapporté à la population suivie, donne **un taux de mortalité comparable dans les deux groupes, autour de 1%**. Près de la moitié des patients décédés n'étaient plus sous traitement de substitution depuis longtemps au moment de leur décès.

## Exposure to opioid maintenance treatment reduces long-term mortality

Gibson et al., Addiction March 2008;103(3): 462-468

Cette étude intéressante a été publiée récemment (2008) dans la revue « Addiction ». Dans le cadre d'un essai contrôlé (randomisé) avec suivi longitudinal **sur une période de 10 ans**, l'objectif était de déterminer les taux de mortalité pour les patients traités par la méthadone et par la BHD.

405 patients ont été recrutés entre 1996 et 1998 dans 3 centres spécialisés en toxicomanie en Australie. Les patients ont ensuite été randomisés et ont reçu soit un traitement par la méthadone (n=205) soit par la buprénorphine (n=200). Les données ont été analysées en 2006. **Au cours de cette période, 30 décès ont été comptabilisés dans les deux différents groupes (16 décès chez les patients traités par la buprénorphine et 14 pour la méthadone)**. Soit un taux de mortalité globale de 8,84 décès pour 1000 personnes (0,88 %) par année de suivi. 40% de ces décès étaient imputables aux overdoses ou aux complications de ces overdoses.

**Un seul décès a concerné un patient en traitement** (méthadone) consécutif à une polyconsommation. Cela porte le taux de mortalité en traitement à moins de 1 décès pour 1 000 personnes (0,06 %) par année de suivi.

Cette étude ne montre pas de différence significative entre les modalités de traitement (buprénorphine versus méthadone). En effet, **le taux de mortalité est légèrement inférieur à 1% par année de suivi et comparable dans les deux groupes de patients**, mais également comparable à celui d'autres études.

Cette étude prospective est la première étude méthodologiquement rigoureuse comparant, les taux de mortalité des deux MSO, BHD et méthadone. L'auteur souligne par ailleurs que si d'autres études antérieures avaient suggéré une différence entre la méthadone et la buprénorphine haut dosage sur la mortalité, un tel résultat aurait pu avoir comme cause un biais de recrutement.

## Méthadone et mortalité, de la réduction du risque aux accidents !

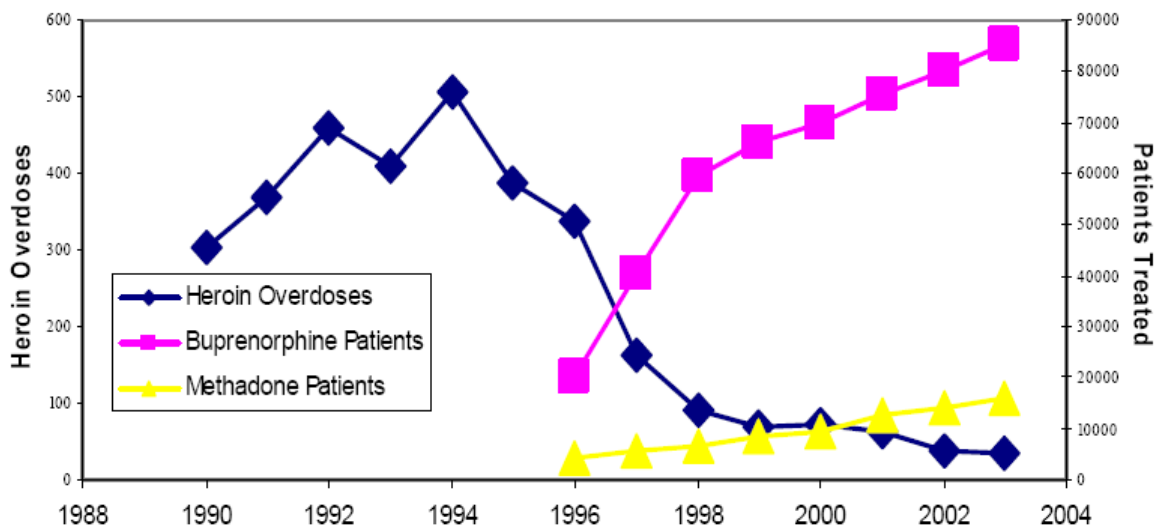
*Le Comité de Rédaction du Flyer*

Les TSO (Traitements de Substitution Opiacée) et notamment par la méthadone, ont largement fait la preuve de leur efficacité en matière de réduction de la mortalité par overdose. De nombreuses études présentées ci-avant, dans tous les pays où la méthadone est utilisée, ont démontré une baisse **de la mortalité par un facteur de 4 à 7 des héroïnomanes traités, par rapport aux usagers ne recevant pas de TSO.**

**Les taux de mortalité annuelle, overdoses comprises, enregistrés dans de nombreuses études, descendent en dessous de 1 % lorsqu'il s'agit de patients traités par la méthadone<sup>1</sup>, alors qu'ils peuvent dépasser 3 % pour les héroïnomanes non traités, selon les contextes et les époques.**

Dans les suivis de cohorte, les patients qui décèdent d'une overdose sont rares parmi ceux qui restent sous traitement, alors qu'ils sont plus nombreux parmi ceux qui ne l'ont jamais eu ou qui l'arrêtent. Au regard de la littérature scientifique ou de ses propres constats cliniques, plus personne aujourd'hui ne peut nier l'impact de la méthadone sur la mortalité des héroïnomanes, y compris par overdose. Il en est de même en France depuis l'accès élargi aux traitements de substitution opiacée (méthadone et buprénorphine). Les experts réunis sous l'égide de l'ANAES pour la Conférence de Consensus sur les TSO ont estimé qu'en 8 ans (1996-2003), près de 3 500 vies ont été sauvées (graph. 1)

Graph. 1



D'après Carrieri & al 2006

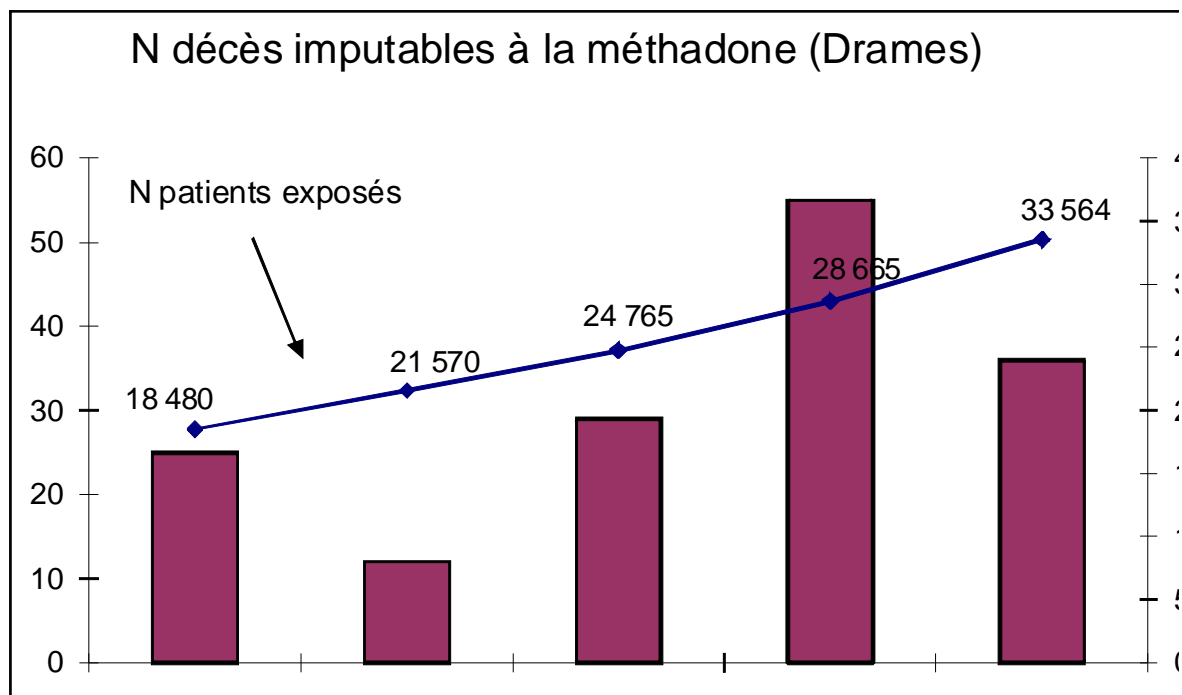
<sup>1</sup> Le taux de mortalité annuelle aux alentours de 1% retrouvé dans les études de SOYKA et DOLAN inclut les patients qui n'étaient plus sous traitement au moment de leur décès ! Ce taux chute considérablement si l'on ne retient que ceux qui suivent le traitement en continu, grâce à la diminution du risque d'OD.



**Pour autant, ces bénéfices ne doivent pas faire oublier le risque encouru par certains usagers, voire non usagers de drogues, de décès par overdose.**

Si l'accroissement très sensible du nombre de patients traités par la méthadone, qui a presque triplé en 8 ans, ne s'est pas accompagné d'une augmentation dans les mêmes proportions du nombre de décès recensés dans le dispositif DRAMES (tab. 1 ci-après), **l'attention des prescripteurs et des usagers doit rester maximale pour éviter tout risque d'overdose.** En effet, certains éléments, comme la présence croissante de méthadone sur le marché parallèle, peuvent faire craindre une augmentation des risques qui pourrait compromettre, ou tout au moins, faire re-discuter les bénéfices des TSO en termes de mortalité.

Tableau 1



Cette présence croissante de méthadone sur le marché parallèle est relevée par certains indicateurs, incluant les saisies policières. Si, pour l'instant, elle ne s'est pas traduite par une surmortalité constatée, on peut se poser la question d'un risque accru dans les années à venir.

Il faut noter également que l'augmentation du nombre de patients recevant un traitement par la méthadone est, pour une grande part, la conséquence d'un développement des pratiques de relais en ville. Sur la base du même constat (nombre de décès/nombre de patients traités), on peut donc, sans prendre trop de risques, **infirmer l'idée que le développement des TSO par la méthadone en médecine de ville pourrait être responsable d'une surmortalité.** Il faut probablement plutôt regarder du côté des caractéristiques médico-psycho-sociales et psychiatriques des patients traités et des usagers en marge des protocoles de soins, que du lieu de prescription des traitements.

Si le risque d'overdose opiacée est quasiment nul pour des patients suivant leur traitement à dose quotidienne fixe, y compris à des posologies élevées auxquelles ils sont habitués, on peut noter quelques situations à risque d'overdose, dans lesquelles cette fois, les risques sont importants.

### **1. Les usagers naïfs ou peu dépendants aux opiacés :**

**La dose létale pour ces usagers est de 1 mg/kg par prise**, alors que cette dose correspond à une posologie habituelle pour un bon nombre de patients actuellement suivis dans le cadre de protocoles de soins.

Cet usage survient fréquemment dans un cadre festif, ou à titre de défonce, par des usagers de substances psycho-actives qui veulent tester les effets de la méthadone, et qui sous-estiment largement ses effets létaux. **La poly-consommation**, très fréquemment relevée dans les études ou rapports de pharmacovigilance, avec association de benzodiazépines ou d'alcool, majore grandement ce risque. Dans ces cas, la méthadone provient souvent du marché parallèle où elle est fournie par un proche sous traitement, très peu prudent. Ce sont souvent ces cas qui sont relatés dans les colonnes « faits divers » de la presse locale, voire nationale, avec, au pire, inculpation pour homicide pour celui qui a fourni les produits ou, au mieux, inculpation pour incitation à l'usage ou trafic de stupéfiants.

Si la méthadone est, dans ces cas, responsable de l'overdose (avec un risque de décès), elle l'est tout autant que les substances psycho-actives avec effet dépresseur respiratoire qui lui sont associées. Mais plus encore que l'une ou l'autre substance, c'est le contexte de l'usage qui est responsable de l'overdose, ainsi que le 'fournisseur' (moralement et pénalement).

### **2. Overdoses délibérées chez des consommateurs habituels :**

Et ceci, y compris chez des patients participant à un protocole de soins. Celles-ci peuvent être liées à des comorbidités psychiatriques, avec une notion claire (ou ambivalente) de tentative de suicide. Une étude récente (7) a confirmé les résultats d'autres publications, puisqu'elle retrouvait plus de 40 % d'overdoses délibérées auprès de survivants d'overdoses.

Dans ces cas, **la poly-consommation est également très fréquente** (près de 4 substances psycho-actives en moyenne dans l'étude précédemment citée), et la méthadone n'est qu'un des facteurs causaux, par sa présence au milieu d'autres substances sur le lieu de l'overdose. Il peut s'agir également d'une consommation en une seule fois de plusieurs jours de traitement. C'est évidemment la tentative d'overdose délibérée elle-même et les ressorts de cette tentative qui sont responsables du décès (s'il y a lieu). La méthadone, comme chacune des autres substances, n'en est ici qu'un instrument.

### **3. Accidents domestiques :**

Il s'agit notamment d'une absorption accidentelle par un enfant. A cet égard, il y a eu une modification des flacons unidose de sirop de méthadone. Depuis novembre 2005, les flacons sont équipés de **bouchons sécurisés**, suite à une décision prise en « Commission Nationale des Psychotropes et Stupéfiants ».

Il semblerait que **cette mesure ait eu un impact favorable sur les intoxications chez l'enfant**, en même temps probablement qu'une prise de conscience par les usagers eux-mêmes et les professionnels de santé qui les accompagnent et qui ont renforcé leurs messages de prévention. Les gélules de méthadone commercialisées depuis avril 2008 bénéficient, elles-aussi, d'un conditionnement 'child proof', qui devrait limiter le risque d'ingestion accidentelle et d'intoxication chez les enfants.

Il faut également signaler que l'absorption accidentelle est souvent la conséquence d'un flacon ouvert et laissé à la portée d'un enfant. Le risque est le même pour une gélule sortie du blister sécurisé.

**Il est donc indispensable de rappeler à tous et notamment aux parents que la prise de sirop doit se faire immédiatement après ouverture du flacon. Pour la gélule, la prise doit se faire dès que la gélule est extraite du blister sécurisé.**

**L'accès élargi et facilité aux TSO, condition nécessaire à l'obtention des résultats attendus en termes de santé publique et individuelle (mortalité, infections virales, ré-insertion socioprofessionnelle...), doit également s'accompagner de mesures allant dans le sens de la sécurité des traitements.**

Face à ces trois situations à hauts risques, accidents domestiques, overdoses délibérées et usagers naïfs ou peu dépendants, il n'y a pas de solutions simples.

- **Les délivrances fractionnées**, pour des périodes courtes, en font partie, notamment pour les patients chez lesquels on redoute un risque de mésusage. Les situations sociales et financières difficiles par exemple, au cours desquelles la possession de nombreux flacons ou de gélules de méthadone entraîne un risque d'approvisionnement du marché parallèle. La délivrance de 14 jours de traitement ne peut être une règle pour tous, sauf à considérer que tous les usagers de drogues pharmaco-dépendants aux opiacés sont systématiquement aptes à l'auto-gestion de substances opiacées ! La question du service que l'on rend à l'utilisateur et à son entourage en lui délivrant plusieurs jours de traitement doit se poser.

- **Le retour des flacons vides vers le pharmacien d'officine ou le CSST** est, pour certains, une mesure limitant les risques de dispersion sur le marché noir. Cette attitude doit être tempérée par la notion suivante : elle peut avoir comme conséquence un re-conditionnement avec une perte d'information sur la quantité qui fait l'objet du re-conditionnement et par conséquent, une prise quantitativement aléatoire.

- **La prise en charge des comorbidités psychiatriques et sociales**, qui peuvent être en partie responsable des overdoses délibérées évoquées ci-avant. Le traitement des causes pouvant conduire à un passage à l'acte doit être une des priorités.

- **Les messages de prévention et d'alerte** sur les risques potentiels de décès par overdose dans les cas décrits ci-avant doivent être sans cesse martelés, jusqu'à ce que chacun prenne conscience de la dangerosité de la méthadone pour lui-même et pour ceux qui l'entourent, notamment quand elle est prise en dehors d'un cadre médical.

On peut ajouter à ces situations à risques d'overdose, deux cas de figure, bien documentés dans la littérature scientifique et dont la prise en compte paraît, de ce fait, plus facile à mettre en œuvre. Ces situations à risque ont ceci en commun qu'elles concernent directement la pratique des TSO par les médecins, même si celle-ci peut être influencée par les patients eux-mêmes.

#### **4. Re-consommation (rechute) après une période d'abstinence plus ou moins longue, par exemple, à la sortie de prison, ou encore suite à l'arrêt d'un TSO.**

Dans ce cas, l'overdose est la conséquence de la perte de tolérance induite par la période d'abstinence. De nombreuses études, dont celles de Strang (BMJ 2003), rappellent que le risque d'overdose pour des patients, dont le traitement de substitution opiacée est interrompu, est plus élevé dans les semaines qui suivent que pour des héroïnomanes non traités.

**Ce constat doit faire poser la question de la durée du traitement et donc du moment où l'on envisage son arrêt.** Tout arrêt prématuré, non envisagé avec un maximum de garanties quant au risque de rechute, doit être discuté avec le patient, même s'il en est le demandeur. Tout au moins, le patient doit être clairement averti du risque qu'il court, après une période de sevrage, en reprenant une dose d'opiacé (méthadone incluse) habituelle pour lui.

Des conduites addictives toujours présentes, des comorbidités psychiatriques non traitées ou des problèmes psycho-sociaux graves sont **des facteurs de risque de re-consommation, de rechute et de décès par perte de tolérance.**

En cela, la rechute, dans le cadre de la pharmacodépendance aux opiacés, est à appréhender différemment de celle à d'autres substances, car il ne s'agit plus ici de décrire avec poésie la 'trajectoire' du toxicomane, pour lequel la rechute peut signifier la fin définitive du trajet !

#### **5. La mise en place du traitement :**

La mortalité est 100 fois supérieure pendant la phase d'initiation comparée à la période entière de traitement suivant les deux premières semaines et 7 fois supérieure comparée à la mortalité des héroïnomanes non traités si l'on en croit l'étude de Caplehorn en Australie. Cette surmortalité des deux premières semaines de traitement n'a pas été retrouvée à un tel niveau dans l'étude de Buster (9), qui attribue ce résultat à une attitude plus prudente en matière de mise en place du traitement par la méthadone.

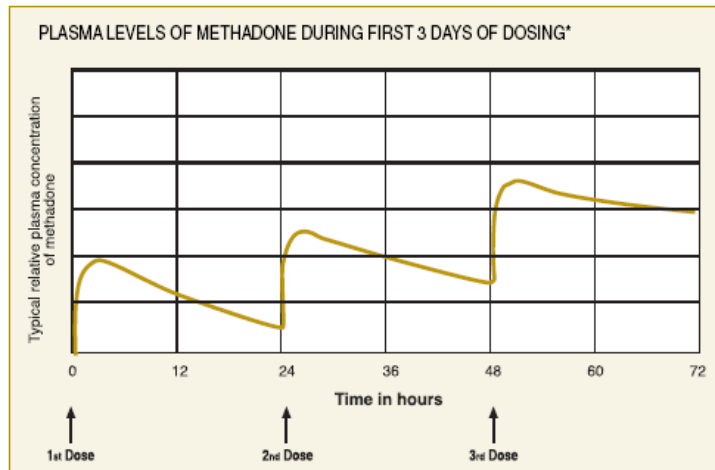
**'Commencer bas'** (20 à 40 mg maximum) et **'augmenter doucement'** (par palier de 5 à 10 mg tous les 4 à 5 jours) pour éviter le risque d'OD, chez des patients dont on a du mal, par définition, à évaluer le niveau de tolérance.

Qu'il s'agisse de consommateurs d'héroïne (dont la pureté et la fréquence de prise est difficile à évaluer), de buprénorphine (pour laquelle il n'y a pas de table d'équivalence opiacée utilisable en clinique) ou de méthadone 'hors cadre', **le risque d'un niveau de tolérance faible ne doit jamais être écarté.** Concernant les consommateurs de méthadone, le fait qu'un usager déclare avoir déjà pris 60 mg de méthadone sans problèmes (!), ne signifie pas qu'il puisse bénéficier d'un traitement à une posologie quotidienne de méthadone de 60 mg.

**Les conséquences pharmaco-cinétiques d'une prise isolée de 60 mg de méthadone ou de 3 jours à 60 mg de méthadone ne sont pas les mêmes en matière de pic plasmatique et de risque d'overdose (graph. 1).** Toutes les recommandations et guidelines diffusées dans le pays où elles ont été produites et où l'impact des TSO sur la mortalité des patients a été évalué concluent à une seule et même attitude :

**Commencer bas et augmenter doucement.**

**Graph. 1**



### **Conclusion :**

Si nul ne remet en cause aujourd'hui les bénéfices des TSO par la méthadone, notamment en matière de morbi-mortalité, il n'en reste pas moins que **tous les acteurs du soin et les usagers eux-mêmes, doivent se mobiliser pour limiter les risques de décès par overdose.**

Ceux-ci surviennent le plus souvent dans **des contextes de poly-consommations et/ou d'accidents (plus ou moins provoqués) liés à une inadéquation entre le niveau de tolérance du consommateur et la quantité absorbée.**

En raison de son statut 'stupéfiant' et de la difficulté à en obtenir par le biais de multiprescriptions, **la méthadone utilisée hors cadre médical provient le plus souvent de patients qui cèdent une partie de leur traitement.** C'est donc dans cette voie qu'il faut œuvrer.

Si l'augmentation importante, constatée ces dernières années, du nombre de patients recevant un traitement par la méthadone (de 10 000 en 2000 à près de 30 000 aujourd'hui) n'a heureusement pas entraîné proportionnellement le nombre de décès par overdose, **elle a peut-être, a contrario, laissé penser à une certaine innocuité de la substance elle-même.**

Malgré un cadre de prescription et de délivrance bien plus souple que dans beaucoup de pays, les traitements par la méthadone sont en France (comparativement à d'autres pays) 'relativement' peu responsables d'accidents, si l'on met en perspective les indications du dispositif Drames avec les 20 millions de flacons de méthadone vendus chaque année. Cette relative sécurité peut être mise à l'actif du fonctionnement en réseau des **CSST et services hospitaliers spécialisés qui adressent leurs patients stabilisés, à des médecins généralistes de ville, volontaires et souvent bien formés,**

Pour autant, il faut se prémunir du risque de voir dans les années à venir les données de ce dispositif Drames ou d'autres dispositifs (OPPIDUM, rapports de pharmacovigilance) évoquer une dangerosité croissante de la méthadone dont inmanquablement la conséquence pourrait être le durcissement du cadre de délivrance. Rappelons, pour exemple, les nombreux articles qui ont alimenté ces dernières années la presse médicale anglaise. Notamment, le débat sur le retour ou non à une délivrance supervisée généralisée des TSO.

**Il a fallu plusieurs évaluations pour montrer, en Angleterre comme ailleurs, que l'élargissement de l'accès à la méthadone se traduit par une diminution du risque global d'overdose pour les consommateurs d'opiacés.** Même si le changement d'opiacé (héroïne par méthadone) à l'échelle d'une population entraîne mécaniquement un nombre de cas plus élevé d'accidents par la substance de remplacement, en l'occurrence la méthadone, c'est évidemment en termes de taux de mortalité globale de la population qu'il faut raisonner !

Il s'agit également de préserver un système qui, quoi qu'on en dise parfois, fonctionne globalement bien, et ce, pour les usagers comme pour ceux qui les accompagnent. Il n'est pas certain qu'une restriction de l'accès au traitement par des règles de prescription et de délivrance plus strictes puisse être d'une grande efficacité et d'un grand confort pour les patients qui en bénéficient !

**Enfin, rappelons que l'overdose à la méthadone survient généralement plusieurs heures (5 à 6 heures) après la prise du produit.**

En cas de prise inhabituelle dans les cas évoqués ci-avant, il ne faut pas attendre la perte de conscience pour appeler une ambulance ou conduire l'usager aux Urgences. L'euphorie, la dysarthrie et l'ataxie précèdent les troubles de la vigilance et doivent faire craindre la survenue d'une OD.

### **Bibliographie :**

1. Grönbladh L, Ohlund LS, Gunne LM. Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. *Acta Psychiatr Scand.* 1990 Sep;82(3):223-227
2. M. T. Brugal, A. Domingo-Salvany, R. Puig, G. Barrio, P. García de Olalla, L. de la Fuente. Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain *Addiction* 2005, 100 (7), 981-989.
3. Ingo Ilja Michels, Heino Stöver and Ralf Gerlach. Substitution treatment for opioid addicts in Germany. *Harm Reduction Journal* 2007
4. Kate A. Dolan, James Shearer, Bethany White, Jialun Zhou, John Kaldor, Alex D. Wodak. Four-year follow-up of imprisoned male heroin users and methadone treatment: mortality, re-incarceration and hepatitis C infection. *Addiction* 2005, 100 (6), 820-828.
5. Soyka M, Apelt SM, Lieb M, Wittchen HU. One-year mortality rates of patients receiving methadone and buprenorphine maintenance therapy: a nationally representative cohort study in 2694 patients. 2006-12, *J Clin Psychopharmacol.*, 26(6):657-60.
6. Strang J, McCambridge J, Best D, Beswick T, Bearn J, Rees S, Gossop M. Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification: follow up study. *BMJ* 2003;326: 959-60.
7. Pfab R et al., Cause and Motivation in Cases of Non-Fatal Drug Overdoses in Opiate Addicts. *Clinical Toxicology*, 44 ;255-259, 2006.
8. Capelhorn JR M. et al., Mortality associated with New South Wales methadone programs in 1994 : lives lost and saved. *MJA* 1999; 170: 104-109.
9. Buster et al., An increase in overdose mortality during the first 2 weeks after entering or re-entering methadone treatment in Amsterdam. *Addiction* 2002; 97: 993-1002.
10. Morgan O. Association between availability of heroin and methadone and fatal poisoning in England and Wales 1993 to 2004. *International Journal of Epidemiology*, 2006;35: 1579-1585.
11. Hickman M, Madden P and Henry J et al..Trends in drug overdose deaths in England and Wales 1993-98: methadone does not kill more people than heroin. *Addiction*, 2003; 98 :419-25.
12. Deborah Zador, Soraya Mayet and John Strang. Commentary: Decline in methadone related deaths probably relates to increased supervision of methadone in UK. *International Journal of Epidemiology* 2006;35:1586-1587.
13. John R.M. Caplehorn, Olaf H. Drummer. Fatal methadone toxicity: signs and circumstances, and the role of benzodiazepines. *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 2002; 26(4), 358-362.

## Cause and Motivation in Cases of Non-Fatal Drug Overdoses in Opiate Addicts

R.Pfab et al., Clinical Toxicology, 44 ;255-259, 2006

Les auteurs de cette étude, menée dans un département de toxicologie de Munich, ont interrogé 74 usagers de drogues, hospitalisés à la suite d'une overdose non fatale.

Ils ont, en premier lieu, déterminé que **la part d'overdoses délibérées était de 43 %** de l'ensemble des overdoses. Les autres cas ont été classés comme overdoses accidentelles. Dans deux tiers des cas, les patients ayant fait une overdose délibérée étaient en traitement de substitution.

**Le nombre moyen de substances psycho-actives consommées est de 3,4 et 3,7.**

Par ailleurs, dans 22,5 % des cas d'overdoses délibérées, les auteurs ont pu mettre en évidence une tentative de suicide et, dans 9,6% des cas, une ambivalence par rapport à la tentative de suicide. Ces taux confirment ceux obtenus dans d'autres études, où l'on constate également un pourcentage élevé de tentatives de suicide chez les usagers de drogue qui font des overdoses.

Parmi les overdoses accidentelles (57 %), près de la moitié sont liées à une héroïne de qualité inconnue, et dans **40 % des cas, il s'agissait d'une rechute après une période d'abstinence.**

Dans leurs conclusions, les auteurs insistent sur les messages de prévention, notamment à destination des patients qui quittent des institutions où ils recevaient des traitements (prisons incluses). Ces patients doivent être informés du phénomène de perte de tolérance qui les expose à un risque accru de décès par overdose.

### Protocole en cas d'overdose à la méthadone

**Un protocole est disponible sur le site du réseau ville –hôpital synergie à l'adresse suivante :**

**<http://www.rvh-synergie.org/documents/FLYER34.pdf>**

Il est destiné à toutes les équipes soignantes susceptibles d'accueillir des usagers de drogue faisant une overdose à la méthadone. Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la méthadone incitent en effet à disposer d'un protocole différent de celui habituellement utilisé pour les overdoses à l'héroïne.



## 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 limiter le nombre de décès par overdose, qu'il s'agisse d'overdoses à l'héroïne ou avec des médicaments de substitution.

Dans le département de la Meuse, une opération conjointe a été menée entre les services médicaux, policiers et judiciaires. Ainsi, sous la houlette du Procureur de la République, Monsieur Yves LE CLAIR, du cabinet du Préfet et du médecin responsable des centres de soins spécialisés meusiens, le Dr GUIRLET, ces plaquettes seront remises à tous les usagers au contact des intervenants sanitaires (médecins, pharmaciens, structures spécialisées...) mais aussi des forces de police et des intervenants judiciaires (SPIP notamment).

Cette opération fera l'objet d'une évaluation visant à mesurer la connaissance des usagers vis-à-vis du risque d'overdose et le changement suite à la diffusion de cette plaquette.