



Un cluster de neuf surdoses liées à la méthadone dans une région frontalière : quel enseignement pour la politique de substitution des opiacés ?

Emmanuel Brunelle¹, Michel Rotily²

¹ Le square, Centre de traitement des dépendances, Lens, France

² Inserm U 379, Epidémiologie et sciences sociales appliquées à l'innovation médicale

CONTEXTE

Les traitements de substitution aux opiacés ont émergé tardivement en France. La méthadone (MTD) est sortie de son statut expérimental au milieu des années 1990 et la buprénorphine haut-dosage (BHD) a été mise sur le marché en 1996. A la fin de l'année 2001, environ 12 500 personnes bénéficiaient d'un traitement par MTD et près de 80 000 d'un traitement par BHD. Ces deux molécules se distinguent tant par leurs propriétés pharmacologiques que par leur cadre de prescription. La MTD est un agoniste morphinique pur de synthèse dont la prescription initiale doit être réalisée dans un centre de soins spécialisés dans la toxicomanie (CSST), et depuis la circulaire DGS/DHOS 2002/57 du 30 janvier 2002 dans tous les établissements de santé, et peut être relayée par un médecin de ville. La BHD est un morphinique de synthèse doté de propriétés agonistes partielles sur les récepteurs « mu », et de propriétés antagonistes sur les récepteurs « kappa », pouvant être initiée par tout médecin. Les deux molécules bénéficient du même libellé d'autorisation de mise sur le marché, à savoir des traitements substitutifs des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, psychologique et sociale. Si leur efficacité a été démontrée dans des essais cliniques randomisés et des études naturalistes, la politique en matière de traitements de substitution a quant à elle été insuffisamment évaluée dans la plupart des pays.

La polydépendance est présente dans plus de 50 % des recours aux soins [1]. Durant l'année 2000, la présence de plusieurs substances a été retrouvée dans 45 % (54 cas) des décès par surdoses constatés par les services de police et l'Office central de répression du trafic illicite des stupéfiants (Ocrtis) [1]. Cependant, il faut bien reconnaître, d'une part, que les conséquences de la polytoxicomanie sur la santé des usagers et des patients suivis en médecine de ville ou dans des CSST sont insuffisamment évaluées et, d'autre part, que les stratégies de prise en charge et de prévention de la polytoxicomanie semblent peu développées encore aujourd'hui.

En attendant la mise en place de la banque de données Drame (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances), le dispositif de surveillance des décès par surdose repose actuellement sur le registre national des causes de décès de l'Inserm, d'une part, et les services de police et l'Ocrtis, de l'autre. Les deux systèmes qui ne fournissent qu'une vision extrêmement parcellaire s'accordent pour reconnaître une baisse des décès par surdoses depuis 1994 dont les facteurs explicatifs seraient la réduction de la consommation d'héroïne et/ou le développement des traitements de substitution. Cependant, plusieurs auteurs ont signalé la survenue de décès et de surdoses liés à la MTD [2] et à la BHD [3]. Au cours de l'année 2000, les surdoses de médicaments ont représenté 29% des 120 décès par surdoses enregistrés par l'Ocrtis.

L'importation et l'adaptation de nouvelles pratiques sociales et culturelles ainsi que la disponibilité des substances psychoactives font de la toxicomanie un problème international. Or, la question des zones frontalières entre des pays ayant des législations différant tant sur le plan de la réglementation des substances que de la prise en charge des dépendances n'a pas fait l'objet d'une réflexion approfondie sur le plan sanitaire. Pourtant de réels problèmes sont susceptibles de survenir dans ces régions. En particulier, on peut s'attendre à ce que des usagers de drogues vivant dans ces zones frontalières modifient leurs pratiques en fonction des législations et de l'offre de soins disponible de part et d'autre des frontières. Dans le cas du nord de la France, il faut rappeler que la MTD peut être initiée depuis 1994 par les médecins de ville de la communauté francophone belge, alors que, contrairement à la France, la BHD n'y était pas disponible au moment de l'étude.

Dans un but d'illustration des problèmes liés aux politiques des traitements de substitution des opiacés, en particulier dans les régions frontalières, nous rapportons ici un cluster de neuf cas de surdoses liées à la MTD chez des usagers résidant à proximité de la frontière franco-belge [4].

OBSERVATION

Environ 400 000 habitants résident dans l'agglomération de Lens, située à environ 50 km de la frontière franco-belge. L'Ocrtis y a rapporté 3 décès par surdoses au cours de l'année 2000. Un seul service de réanimation et une seule unité de prise en charge de la toxicomanie (Centre hospitalier de Lens) sont répertoriés dans cette zone géographique. Durant l'année 2000, neuf personnes ont été hospitalisées dans le service de réanimation, dans un état de coma, avec un diagnostic initial de surdose aux opiacés, confirmé puis affiné à partir de l'interrogatoire médical auprès des accompagnants, des proches et/ou du patient, de l'examen clinique et des tests urinaires et sanguins pratiqués. Ces derniers ont tous été réalisés dans un même laboratoire spécialisé recourant aux techniques recommandées au moment de l'observation. Tous les tests urinaires étaient positifs pour la MTD, 6 pour les opiacés, 3 pour le cannabis, 2 pour les benzodiazépines, 1 pour l'alcool. Aucun test n'était positif pour la BHD. L'origine belge de la MTD a été confirmée à partir des interrogatoires médicaux.

Les caractéristiques des patients et de leur toxicomanie sont présentées dans le tableau. Les cas sont survenus chez des hommes jeunes, polytoxicomanes, inconnus du CSST qui est le seul centre dans la zone géographique pouvant initier la MTD. Deux patients (N° 2 et 7) suivaient un traitement par BHD prescrit par des médecins généralistes (MG) français, qu'ils n'avaient pas pris plusieurs jours avant la survenue de la surdose. Deux autres patients (N° 6 et 8) suivaient un traitement par MTD prescrit en Belgique par deux MG. Trois patients (N° 1, 5 et 9) étaient des usagers occasionnels ou d'anciens

Table

Description des cas de surdoses liées à la méthadone identifiés dans le service de réanimation de l'hôpital de Lens (N=9)					
N°	Age	Information sur la toxicomanie	Dépendance aux opiacés	Tests de dépistage*	Evolution
1	26	Libéré de prison. A consommé 2 gélules de MTD belge avant la survenue du coma.		Sevré d'opiacés depuis plusieurs mois Méthadone > 4000	Pneumopathie, hospitalisé pendant 20 jours
2	21	Suivi en France par un MG, substitué par BHD (10 mg/j) pendant 10 mois. Puis suivi en Belgique par un MG, substitué par MTD (100 mg/j). A consommé 3 gélules dans les 18 heures précédant le coma, en les associant avec de l'héroïne par voie nasale.	Oui	Opiacés > 1000 Méthadone > 4000	Hospitalisé pendant 12 jours
3	19	A consommé plusieurs gélules de MTD belge de différents dosages (60, 80, 100 mg) avant la survenue du coma.	Inconnu	Opiacés > 1000 Méthadone > 4000 Cannabis > 135	Décédé
4	29	Usage occasionnel de benzodiazépines. A consommé 180 mg de MTD belge, avec 2-3 comprimés de Rohypnol®, avant la survenue du coma.	Non	Alcool** 1,98 g/l, Opiacés > 1000 Méthadone > 4000 Cannabis > 135	Rhabdomyolyse, hospitalisé pendant 28 jours
5	48	Usager régulier de cannabis et d'héroïne, et occasionnellement de MTD belge.	Oui	Opiacés > 1000 Méthadone > 4000 Cannabis > 135	Pneumopathie, hospitalisé pendant 35 jours
6	24	Suivi en Belgique par un MG, substitué par MTD (130 mg/l) depuis plusieurs mois. A associé 2 gélules de méthadone à de l'alcool et de l'ecstasy avant la survenue du coma.	Oui	Opiacés > 1000 Méthadone > 4000	Rhabdomyolyse, hospitalisé pendant 42 jours
7	28	Suivi en France par un MG, substitué par BHD, ayant interrompu le traitement par BHD plusieurs jours. A consommé des gélules de MTD belge et des comprimés de Rohypnol® avant la survenue du coma.	Oui	Méthadone > 4000 Benzodiazépines > 2400	Pneumopathie, hospitalisé pendant 18 jours
8	21	Suivi en Belgique par un MG, substitué par MTD (110 mg/l) depuis plusieurs mois. A associé 3 gélules de MTD à de l'alcool et de Rivotril® avant la survenue du coma.	Oui	Méthadone > 4000 Benzodiazépines > 2400	Pneumopathie, hospitalisé pendant 23 jours
9	22	Usager régulier d'héroïne par voie nasale. A consommé plusieurs gélules de MTD belge avant la survenue du coma.	Oui	Opiacés > 1000 Méthadone > 4000	Pneumopathie, hospitalisé pendant 26 jours

MG : médecin généraliste - BZD : benzodiazépines - * Test urinaire : opiacés, méthadone (MTD), buprénorphine (BHD), cannabis et benzodiazépines testés pour chaque patient. Seuls les tests positifs sont présentés. Les valeurs sont exprimées en nanogrammes par litre, sauf pour les benzodiazépines exprimées en microgrammes par litre. - ** Test sanguin

usagers d'opiacés, dont un venait d'être libéré de prison. Un des patients (N° 4) n'était pas connu comme usager d'opiacés. Enfin l'histoire de la toxicomanie n'a pu être déterminée pour un patient (N° 3). L'un des patients, âgé de 19 ans, non connu comme usager d'opiacés, est décédé. L'interrogatoire a pu relever qu'il avait ingéré plusieurs gélules de MTD d'origine belge de différents dosages (60, 80 et 100 mg).

DISCUSSION

Notre observation confirme la survenue de décès et de surdoses liées à la MTD, rapportée dans des pays dans lesquels cette molécule est le principal, voire unique, traitement de substitution. Dans notre série, l'épisode de surdose est survenu 8 fois sur 9 dans le cadre d'une polyconsommation, et l'âge médian des patients était plus jeune que dans les autres études (24 versus 28-31 ans). Dans notre étude, les cas de surdoses étaient associés à une prescription détournée, mais également à la suite d'une prescription réalisée par des médecins généralistes (MG) en Belgique, c'est à dire dans un contexte où la prescription peut être initiée par des médecins de ville dans un cadre moins strict que celui que nous connaissons actuellement en France. Notre observation corrobore également les résultats de l'analyse française des causes de décès par surdose de médicaments. Parmi les 120 décès par surdose identifiés au cours de l'année 2000 par l'Ocrtis, 11 (9,2 %) étaient liés à la MTD, et autant à la BHD. Or les personnes bénéficiant d'un traitement de substitution par BHD étaient beaucoup plus nombreuses au cours de cette même période que ceux bénéficiant d'un traitement par MTD (600 000 versus 60 000 environ). L'analyse réalisée par Auriacombe et coll. sur la période allant de 1994 à 1998 soulignait que l'incidence annuelle des décès par surdose liés à la MTD était en France trois fois supérieure à celle des décès liés à la BHD [5]. Notons que dans notre série, aucun cas d'hospitalisation pour une surdose liée à l'usage de BHD n'est survenu dans le Service de réanimation du même hôpital durant la même période.

Notre étude met en avant le problème soulevé par la contiguïté de politiques de santé et de pratiques cliniques dissemblables de part et d'autres des frontières ; dans notre exemple, la prescription de MTD qui ne peut être initiée par un MG français, peut l'être par un MG belge. Une récente évaluation menée par les MG de la communauté française de Belgique a montré que si les pratiques étaient globalement de qualité et susceptibles d'apporter le bénéfice que laissent envisager les essais cliniques, les doses de MTD en début de traitement étaient en général trop élevées et risquaient d'être à l'origine de surdoses [6]. En attendant une future et souhaitable harmonisation des

politiques de prévention et de prise en charge de la toxicomanie dans les pays de l'UE, la libre circulation des personnes rend aujourd'hui indispensable de mettre en place et/ou de renforcer dans les meilleurs délais des réseaux transfrontaliers de professionnels de santé et du secteur social.

En conclusion, bien que l'impact de la MTD chez les patients dépendant aux opiacés ait été évalué de manière positive dans les essais cliniques, la question de son mésusage et du risque de surdose doit être sérieusement prise en considération par les professionnels de la toxicomanie, notamment à l'heure où une nouvelle circulaire autorise la prescription initiale de MTD à tous les praticiens exerçant dans les établissements de soins. Notre expérience ne va pas à l'encontre des traitements de substitution dont tous les essais cliniques ont montré les bénéfices potentiels. Elle met plutôt en avant la nécessité d'une formation et d'une sensibilisation des cliniciens à la prescription de MTD, en particulier des nouveaux et futurs prescripteurs qui ne s'inscrivent pas aujourd'hui dans les réseaux de soins permettant l'indispensable prise en charge sociale et psychologique des patients bénéficiant d'un traitement de substitution. La montée en charge potentielle de la MTD rend indispensable un dispositif d'évaluation des surdoses et des décès liés à ces surdoses dans notre pays. Ces recommandations nous semblent particulièrement urgentes en raison de la part croissante de la polytoxicomanie et de la mobilité accrue des populations, notamment dans les régions frontalières.

RÉFÉRENCES

- [1] Anonymous. Drogues et dépendances : indicateurs et tendances. Paris : Observatoire français des drogues et des toxicomanies, 2002 : 368.
- [2] Wolff K. Characterization of methadone overdose : clinical considerations and the scientific evidence. *Ther Drug Monit* 2002 ; 24(4) : 457-70.
- [3] Reynaud M, Petit G, Potard D, Courty P. Six deaths linked to concomitant use of buprenorphine and benzodiazepines. *Addiction* 1998 ; 93(9) : 1385-92.
- [4] Brunelle E, Rotily M. A cluster of nine overdoses (one fatal) related to methadone in the North of France : A lesson for drug policy in frontier regions. *Addiction* 2002 ; 97(9) : 1221-3.
- [5] Auriacombe M, Franques P, Tignol J. Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France. *JAMA* 2001 ; 285(1) : 45.
- [6] Baudoin D, van Woensel G, Lejeune D, Lafontaine J. Evaluation des traitements de substitution (Méthadone) menés par les médecins généralistes en communauté française de Belgique. Bruxelles : Réseau ALTO, sous l'égide de la Société scientifique de médecine générale, 2001 : 29.