AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTÉ DE MEDECINE DE NANCY

2015

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Mathieu BRAUER

le 22 octobre 2015

ÉVALUATION DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL ET DE BENZODIAZEPINES CHEZ DES PATIENTS AYANT INITIÉ LA MÉTHADONE EN MÉDECINE GÉNÉRALE (ANRS MÉTHAVILLE)

Examinateurs de la thèse :

Mr. Le Professeur François PAILLE	**Président**
Mr. Le Professeur Pierre GILLET	**Juge**
Mr. Le Professeur Bernard KABUTH	**Juge**
Mr. Le Professeur Francis RAPHAEL	**Juge**
Mr Le Docteur Jean-François AUBERTIN	**Directeur de Thèse**

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT
Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens
Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :
Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER
Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT
Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Chantal KOHLER
Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP
International : Pr Jacques HUBERT

==========

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER – François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel

RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLERE
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL - Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médecine)***
Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT
4ème sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2ème sous-section : ***(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART
3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***
Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT
Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER
2ème sous-section : ***(Réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)
4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***
Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***
Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT
2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***
Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS
3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN
4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***
Professeur Bernard KABUTH
5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE
2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***
Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT
2ème sous-section : ***(Cardiologie)***
Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***
Professeur Thierry FOLLIGUET
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
3ème sous-section : ***(Néphrologie)***
Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT
4ème sous-section : ***(Urologie)***
Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME
2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***
Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX
2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL
4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI
3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX
==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE
1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)
Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET
2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)
Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences)*
3ème sous-section : ***(Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)***
Docteure Sandrine HENARD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN – Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)
2ème sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)***
Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteure Lina BOLOTINE
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***
Docteur Fabrice VANHUYSE
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Docteur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire)*

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***
Docteure Laure JOLY
MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteure Elisabeth STEYER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL
Monsieur Alain DURAND

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66ème Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A Monsieur le Professeur François PAILLE,

Professeur de Thérapeutique (Option Clinique)

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, acceptez pour cela mes plus sincères remerciements. Toute ma reconnaissance pour votre relecture attentive et vos nombreuses suggestions.

A Monsieur le Professeur Pierre GILLET,

Professeur de Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie Clinique

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse et à l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Je vous prie d'accepter ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Bernard KABUTH,

Professeur de Pédopsychiatrie

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Il était important à mes yeux de pouvoir présenter ce travail à un psychiatre, et je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Recevez ici toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Francis RAPHAEL,

Professeur des Universités - Médecine Générale

Vous qui nous avez enseigné notre métier, votre présence parmi les membres du jury m'honore. Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de juger ma thèse. Soyez assuré de l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Jean-François AUBERTIN ,

Directeur de Thèse

Pour m'avoir confié ce travail et accepté de le diriger. Pour m'avoir transmis ta passion de l'addictologie en Médecine Générale. Ta patience et ta dévotion envers tes patients sont admirables. Sois assuré de mes remerciements les plus sincères.

Je souhaite remercier vivement tous ceux qui ont aidé à réaliser ce travail :
Madame le Docteur Patrizia Carrieri (INSERM UMR912, Marseille)
Madame Caroline Lions (INSERM UMR912, Marseille)
Un grand merci pour votre aide, pour votre gentillesse et votre disponibilité.

À l'ensemble des médecins, internes et équipes paramédicales avec qui j'ai travaillé tout au long de mon parcours.

A toute la coloc' de Saint-Dié (Guillaume, Laure & Yohann, Maria), à nos soirées Darou, avec qui l'internat a débuté de fort belle manière.
A toute la « Team Spillmann » avec qui j'ai clôturé cet internat en beauté, avec de haut en bas : Lea, Guillaume, Marianne et Célia, ainsi qu'Amrane, Nicolas et Fabien qui nous ont rejoints avec grand plaisir par la suite !

À Marie, tu es à mes côtés depuis maintenant six ans. Merci pour tout ton soutien dans les moments de doute et l'amour que tu me donnes au quotidien. Ton parcours force le respect et l'admiration. Il te reste encore du chemin avant ta propre soutenance, sache que tu pourras toujours compter sur moi d'ici là.

A mes parents, à qui je dois une grande part de ma réussite. Je leur suis infiniment reconnaissant pour tout ce qu'ils ont fait pour moi depuis mon plus jeune âge. Vous avez toujours su me soutenir, me mettre dans les meilleures conditions et me remotiver au cours de ces études longues et pas toujours simples.

A ma sœur Claire, Rodolphe et leur fils Adrien, né pendant la rédaction de cette thèse. C'était un vrai bonheur de vous avoir parmi nous dernièrement merci d'avoir fait ce long voyage. Malgré la distance, je penserai bien fort à vous le jour de la soutenance.

J'exprime également tous mes remerciements à mes grands-parents, présents ou disparus, pour leur soutien durant mes études.

A Cookie, pour son soutien "actif" depuis son hamac, Gros chat, Pat, Gypsy, Mickey ainsi qu'aux habitants du jardin Noirinet, Jojo, Colonel et Gribouille.

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

I. INTRODUCTION **15**

II. PRISE EN CHARGE DES USAGERS DE DROGUE ET TRAITEMENTS DE SUBSTITION **17**

IIa. Les structures de prise en charge du patient toxicomane en France **18**
IIa1. Le dispositif général **18**
IIa2. Le dispositif spécialisé **19**
IIa3. Les réseaux de santé **21**

IIb. Les traitements de la dépendance aux opiacés **21**

IIc. Le traitement de substitution par méthadone **23**
IIc1. Indication **24**
IIc2. Contre-indications **24**
IIc3. Propriétés **24**
IIc4. Posologie **26**
IIc5. Effets indésirables **27**
IIc6. Risques et interactions **27**
IIc7. Cadre réglementaire de prescription et délivrance de la méthadone en France **28**
IIc8. Efficacité et limites du traitement par la méthadone **30**
IIc9. Cadre de prise en charge par la méthadone : les expériences à l'étranger **32**

IId. Le traitement de substitution par la buprénorphine haute dose (BHD) **34**
IId1. Indication **34**
IId2. Contre-indications **34**
IId3. Propriétés **35**
IId4. Posologie **36**
IId5. Effets indésirables **36**
IId6. Cadre réglementaire de prescription **36**
IId7. L'association de buprénorphine et de naloxone **37**

IIe. Le sevrage **40**
IIe1. Le sevrage en milieu ambulatoire **41**

IIe2. Le sevrage en milieu hospitalier **41**

III. SOINS ET SUIVI DES USAGERS DE DROGUE **43**

IV. METHADONE ET CONSOMMATIONS ASSOCIEES **45**
IVa. Les sédatifs et hypnotiques **46**
IVb. L'alcool **49**
IVc. La cocaïne **50**

V. ANALYSE DE LA LITTERATURE : ALCOOL ET METHADONE **51**
Va. Interactions pharmacologiques **53**
Vb. Evolution de la consommation d'alcool au cours du traitement **54**
Vc. Complications cliniques et facteurs de vulnérabilité **57**
Vd. Conséquences de la consommation associée d'alcool **58**
Ve. Quelles peuvent-être les raisons d'une consommation d'alcool pendant un traitement de maintenance par méthadone ? **60**
Vf. Autres facteurs influençant la dépendance à l'alcool chez les patients en traitement de maintenance par la méthadone **62**

VI. ANALYSE DE LA LITTERATURE : BENZODIAZEPINES ET METHADONE **64**
VIa. Epidémiologie **65**
VIb. Benzodiazépines les plus consommées et leurs effets **66**
VIc. Complications cliniques et facteurs de vulnérabilité **67**
VId. Risques éventuels d'une prescription de benzodiazépines aux usagers de méthadone **68**
VIe. Avantages éventuels d'une prescription de benzodiazépines aux usagers de méthadone **69**

VII. TRAITEMENTS DES DEPENDANCES ALCOOLIQUES ET BENZODIAZEPINIQUES **70**
VIIa. Traitement de l'alcoolo-dépendance **71**
VIIa1. Traitement aversif : le disulfirame **72**
VIIa2. Les traitements addictolytiques **73**

VIIa3. Traitement de réduction de la consommation **74**
VIIa4. Traitement en cours d'évaluation **75**

VIIb. Traitement des dépendances benzodiazépiniques **75**

VIII. DESCRIPTION DE L'ETUDE **78**
VIIIa. Objectifs **79**
VIIIb. Type d'étude **79**
VIIIc. Méthodologie **80**
VIIIc1. Patients **80**
VIIIc2. Evaluation de la consommation d'alcool et de benzodiazépines **81**
VIIIc3. Analyse **87**

IX. RESULTATS **88**
IXa. Population **89**
IXb. Efficacité **89**
IXc. Evolution de la consommation d'alcool au cours du suivi **89**
IXd. Evolution de la consommation de psychotropes **91**
IXe. Facteurs associés de façon significative à la consommation de benzodiazépines . **93**
IXf. Facteurs associés à la consommation d'alcool **95**

X. DISCUSSION **101**
Xa. Profils de patients à risque d'overdose du fait d'une polyconsommation **106**

XI. CONCLUSION **107**

XII. BIBLIOGRAPHIE **110**

I. INTRODUCTION

Les médecins généralistes en France ont un rôle prépondérant dans la prise en charge des usagers de drogue.
Qu'il s'agisse d'instaurer un traitement de substitution par buprénorphine, ou de reconduire un traitement par méthadone, ils disposent de traitements fiables et efficaces, aux modalités de prescription bien établies. Ils font souvent office de premier recours pour le patient toxicomane. La prescription médicamenteuse s'associe à une prise en charge psycho-sociale, assurée par le médecin généraliste selon sa disponibilité, avec la possibilité de travailler en collaboration avec un centre de soins spécialisés.

La consommation d'alcool ou de benzodiazépines est surreprésentée dans la population toxicomane. Cette polyconsommation est un problème depuis longtemps identifié pendant les traitements de substitution par méthadone, car elle complique la prise en charge de ces patients et compromet leur pronostic en favorisant la survenue d'overdose.

En France, il existe de nombreuses aires géographiques où la méthadone reste difficile d'accès. C'est dans ce contexte qu'a été menée l'étude ANRS Méthaville, expérimentant sur une année la primo-prescription de méthadone en médecine de ville. Son objectif était d'évaluer la faisabilité d'un élargissement de l'accès à la méthadone à travers la médecine générale tout en assurant la sécurité des patients et le maintien en traitement.

Aucune étude ne s'est intéressée jusqu'à présent à la consommation d'alcool et de benzodiazépines chez les patients ayant bénéficié d'une primo-prescription de méthadone en médecine générale.

L'objectif de notre étude est d'évaluer s'il existe une modification de la consommation d'alcool et benzodiazépines parmi 147 patients sous méthadone initialisés en médecine de ville, au cours de l'année qui suit leur inclusion dans le protocole ANRS Méthaville. Et dans un deuxième temps de cibler parmi ces patients les profils à risque de survenue d'overdose.

II. PRISE EN CHARGE DES USAGERS DE DROGUE ET TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION

IIa. Les structures de prise en charge du patient toxicomane en France

Celles-ci sont divisées en deux sous-groupes, le dispositif général et le dispositif spécialisé, et coordonnées par des réseaux de santé.

IIa1. Le dispositif général

Les médecins généralistes jouent un rôle essentiel au sein du dispositif général en tant que ressources de première ligne dans la prise en charge du patient toxicomane.

Ce dispositif s'appuie également sur un grand nombre d'intervenants et de structures amenés à prendre ces patients en charge notamment du fait de leurs complications. A titre d'exemple, peuvent y prendre part des services hospitaliers non spécialisés en addictologie tels que les services de psychiatrie (pour les patients ayant un double diagnostic) ou les services de médecine interne ou d'infectiologie (pour les patients séropositifs au VIH ou au VHC).

Un effort particulier a été réalisé au cours des années 1990 et 2000 sur l'amélioration de l'accueil des patients présentant des problèmes d'addictions dans le système généraliste de soins (aussi bien chez les médecins généralistes qu'au sein des hôpitaux).

Les médecins généralistes :

Ils occupent aujourd'hui en France une place centrale dans la prescription des traitements de substitution. Depuis 1996, ils ont la possibilité de prescrire en première intention de la Buprénorphine Haut Dosage (Subutex©) aux patients dépendants aux opiacés. Ils peuvent également prolonger la prescription de méthadone après initiation du traitement dans un centre spécialisé (CSAPA) à l'hôpital ou en milieu pénitentiaire.
Les cabinets de médecine générale représentent la structure sanitaire la plus dense et la mieux répartie sur le territoire français. Il s'agit d'une structure plus souple et parfois plus accessible que les centres spécialisés et non stigmatisante pour le patient toxicomane : il consulte son médecin traitant comme les autres patients.
Les médecins généralistes ont également un rôle de prévention : primaire auprès des adolescents, secondaire auprès des usagers de drogues actifs en leur expliquant les risques liés

aux produits et à leurs conditions d'utilisation, prise en charge de leurs parents en consultation. De plus ils permettent aux patients, soit de parler de leur toxicomanie à partir d'un problème physique, notamment une complication, soit d'aborder le problème de la dépendance et ses aspects psychiques. Cette liberté dans le choix de l'approche de la toxicomanie favorise l'établissement d'un lien entre usager et médecin.

IIa2. Le dispositif spécialisé

Il est complémentaire du dispositif général et se compose de deux entités :

- Les structures médicosociales spécialisées (CSAPA),
- Les structures hospitalières spécialisées.

Les CSAPA :

Les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) sont la réunion des CSST (Centre de Soins Spécialisés en Toxicomanie) avec ou sans hébergement et des CCAA (Centre de Cure Ambulatoire d'Alcoologie) sous une même dénomination d'addictologie.
Chaque CSAPA assure la prise en charge et la réduction des risques, soit pour toutes les addictions, de façon plus spécialisée pour l'alcool, soit pour les drogues illicites.
Lorsqu'une spécialisation est retenue par un CSAPA, celui-ci doit cependant prendre en charge l'ensemble des consommations de ses patients (polyconsommation fréquente), y compris le tabac, de préférence directement, soit en lien avec une autre structure.

Les CSAPA ont pour missions :

- l'accueil, qu'il s'agisse de l'intéressé ou d'un membre de son entourage. Il s'agit d'écouter, d'établir un premier lien en vue de créer les bases d'une relation, mais aussi d'apporter les premiers éléments de réponse aux demandes et besoins des personnes,
- l'information au patient ou à son entourage, dans le respect des règles de déontologie et de confidentialité. Il peut s'agir d'informations sur ses droits ou sur les modalités de prise en charge,

- l'évaluation médicale, psychologique et sociale du patient et/ou de l'entourage afin de proposer la prise en charge et l'accompagnement les plus adaptés à leurs besoins.
- l'orientation : toute personne accueillie dans le CSAPA doit pouvoir bénéficier d'une proposition d'organisation de prise en charge par le CSAPA ou d'une orientation vers une structure plus adaptée à ses besoins (ville, psychiatrie, hôpital, autre dispositif médico-social…),
- la prise en charge médicale, en assurant notamment la prescription de l'ensemble des traitements de substitution,
- la prise en charge psychologique qui vient compléter l'évaluation médicale et comprend un suivi psychologique et un soutien adaptés à la situation et aux besoins de l'usager,
- la prise en charge sociale et éducative qui vise, pour le patient à conquérir ou reconquérir, son autonomie pour permettre de conforter les conditions de prise en charge thérapeutique. Plus précisément, elle comprend les aides au recouvrement et de maintien des droits sociaux et les actions ou les orientations visant à l'insertion sociale,
- la mise en œuvre des mesures de réduction des risques à destination du public pris en charge.

Deux types de CSAPA peuvent être distingués :

- les centres de soins sans hébergement,
- les centres thérapeutiques résidentiels ou « postcures » constituant une modalité de prise en charge thérapeutique avec hébergement collectif de moyen séjour, adaptée à des personnes dépendantes à une ou plusieurs substances psychoactives qui nécessitent pour un temps donné un suivi médico-social intensif dans un environnement protecteur et contenant.

Les structures hospitalières spécialisées : les structures hospitalières d'addictologie

Leur organisation est basée sur trois niveaux : proximité, recours et référence.

Le niveau de proximité comprend les consultations d'addictologie ainsi qu'une équipe hospitalière de liaison entre les différents services. Ce niveau de proximité peut comporter des lits destinés aux patients nécessitant une prise en charge résidentielle (accueil d'usagers en

urgence, mais aussi instauration de traitements de substitution dans certains cas, voire sevrage des opiacés ou d'autres produits).

Le niveau de recours est constitué par des services d'hospitalisation bénéficiant de personnels formés à l'addictologie et proposant des prises en charge spécifiques. Ils accueillent des patients dont l'état de santé nécessite une prise en charge spécialisée en hospitalisation. Ils proposent en complément de la consultation et de l'équipe de liaison du niveau de proximité, un hôpital de jour, des hospitalisations complètes pour sevrage simple (séjour d'environ sept jours) ou complexe (séjour prolongé).

Le niveau de référence est constitué par des pôles hospitalo-universitaires d'addictologie.

Cette organisation des structures sanitaires en trois niveaux a pour objectif de proposer une offre de soins au plus près de la population et ajustée à la complexité des soins parfois requis avec un meilleur maillage territorial.

IIa3. Les réseaux de santé

Ils sont animés par les médecins généralistes, les praticiens hospitaliers et les intervenants en toxicomanie d'une même région et sont chargés d'assurer la liaison et la continuité des soins entre les différents lieux de prise en charge des toxicomanes. Les pharmaciens libéraux sont également de plus en plus associés à cette démarche.

Les réseaux de santé ont pour objet « de favoriser l'accès aux soins, la coordination, la continuité ou l'interdisciplinarité des prises en charge sanitaires, notamment de celles qui sont spécifiques à certaines populations, pathologies ou activités sanitaires. Ils assurent une prise en charge adaptée aux besoins de la personne tant sur le plan de l'éducation à la santé, de la prévention, du diagnostic que des soins ».

IIb. Les traitements de la dépendance aux opiacés

Les objectifs du traitement de la dépendance aux opiacés peuvent être l'arrêt de la consommation, avec sevrage et nécessité de prévenir les complications, puis l'aide au maintien de l'abstinence.

Le risque infectieux chez les injecteurs, et de rechute chez les usagers de drogues, a ouvert la voie aux traitements de substitution (maintenance à la méthadone ou à la buprénorphine haute dose), associés à une prise en charge psychosociale.

L'OMS distingue quatre types de traitements :

- désintoxication brève ou rapide : diminution des doses sur un mois ou moins,
- désintoxication longue ou prolongée : diminution des doses sur plus d'un mois,
- maintenance brève : prescription stable sur six mois ou moins,
- maintenance au long cours : prescription stable sur plus de six mois.

En France dans les années 70 la primauté des théories psychologiques de la dépendance a contribué à laisser de côté l'utilisation de médicaments de substitution réputés toxicomanogènes pour préférer les traitements fondés sur l'abstinence.

L'objectif était officiellement de favoriser le cheminement de l'individu vers l'abstinence (même si l'auto substitution par codéinés restait alors la règle avec douze millions de boîtes de codéinés vendues).

Au début des années 1990, c'est le constat des rechutes (accompagnées de nombreux décès par surdose) et des dommages liés à l'injection (sida, hépatites) qui ont imposé le choix des traitements de substitution par voie orale (TSO).

Les cures de sevrage, les arrêts forcés (prison) ou les traitements de durée brève sont associés à une escalade de troubles psychiatriques et de décès (surdose).

La prévalence de la contamination par le VIH et les autres infections est inversement corrélée à la durée du traitement de substitution. Ainsi maintiennent-ils à distance le patient des dommages dus à l'injection.

En France la circulaire du 31 mars 1995 a défini les objectifs du traitement de substitution comme :

- l'insertion dans un processus thérapeutique facilitant le suivi médical d'éventuelles pathologies associées à la toxicomanie d'ordre somatique ou psychiatrique,
- une réduction de la consommation de drogues issues du marché illicite et un moindre recours à la voie injectable,
- une amélioration de l'insertion sociale des patients.

Les critères d'efficacité pour l'individu sont les suivants : rester en vie, parvenir à l'abstinence

ou à un mode de consommation stable, stabiliser sa vie sociale, améliorer sa santé physique et diminuer son activité délictueuse.
Les critères d'efficacité au vu de la Société sont les suivants : une diminution des admissions en urgence et des hospitalisations, de la propagation du VIH et d'autres maladies infectieuses, des coûts de l'aide sociale et des dépenses du système pénal ainsi qu'une amélioration de la Santé Publique.

En France en 2013, environ 160 000 patients bénéficiaient d'un traitement de substitution (110 000 par buprénorphine haut dosage et 50 000 par méthadone), l'objectif ultime étant de « permettre à chaque patient d'élaborer une vie sans dépendance », y compris à l'égard des médicaments de substitution. Les TSO sont considérés comme un dispositif à part entière dans les stratégies de réduction des risques.
Lors de la prise de drogue, l'effet renforçant correspond à la perception rapide et distincte d'un effet agréable et constitue le phénomène à la base du développement de l'addiction et de son entretien.
Administrés par voie orale, les médicaments de substitution aux opiacés (MSO) n'ont pas d'effet renforçant, car ils n'entraînent ni pic plasmatique ni effet « flash » euphorisant. Grâce à ce mode d'action, ils réduisent le besoin compulsif d'opiacés et délivrent le patient de la contrainte de consommation caractéristique de la dépendance.
Cette différence entre drogue et médicament doit être expliquée au patient. S'il ne l'a pas comprise, il risque d'être déçu du manque d'effet de son traitement et de s'engager vers un détournement d'usage ou de l'associer à des benzodiazépines ou de l'alcool afin d'essayer de retrouver les sensations du produit antérieurement consommé.

IIc. Le traitement de substitution par la méthadone

Historique :

La méthadone est un opiacé de synthèse, agoniste des récepteurs opioïdes de type mu. Son développement s'est effectué en Allemagne dans un premier temps, dans le but de remplacer la morphine en rupture de stock en tant qu'antalgique puissant possédant une durée de vie suffisante pour permettre une utilisation unique journalière. Dans les années 50, elle est

utilisée aux Etats-Unis au cours du sevrage à des posologies faibles (20 mg - 30 mg). En 1964, Dole, Nyswander et Kreek commencèrent à développer l'utilisation de la méthadone comme traitement d'une maladie addictive spécifique : la dépendance à l'héroïne.

Présentation :

La méthadone est disponible à la fois sous forme de solution buvable (flacons de sirop dosés à 5 mg ; 10 mg ; 20 mg ; 40 mg et 60 mg) et de gélules (dosées à 1 mg ; 5 mg ; 10 mg ; 20 mg et 40 mg).

IIc1. Indication

« Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ».

Posologie moyenne :
La posologie moyenne se situe, selon les individus, entre 60 mg et 100 mg environ en phase d'entretien (mais des doses supérieures ou inférieures peuvent être nécessaires).

IIc2. Contre-indications

Age de moins de quinze ans, insuffisance respiratoire grave, hypersensibilité à la méthadone, traitement concomitant par un antagoniste ou un agoniste-antagoniste morphinique.

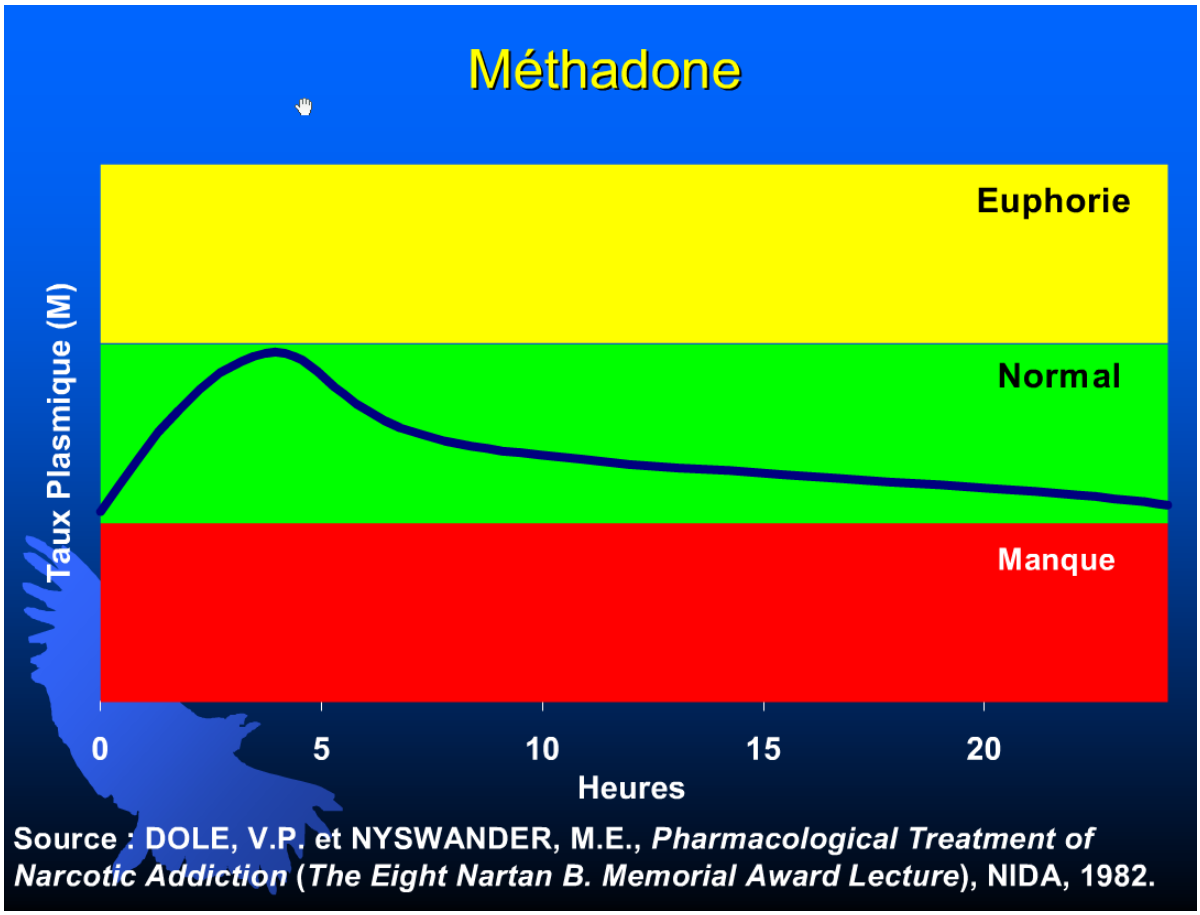
IIc3. Propriétés

La méthadone agit sur des sites du cerveau, puisqu'elle se fixe sur les récepteurs opiacés.

Effet central sédatif : analgésie, sédation, atténuation des réflexes de toux, vomissements, voire dépression respiratoire en cas de surdosage.
Effet central stimulant : vomissements, myosis, bradycardie.
Action sur les systèmes hormonaux : modification des productions d'hormones hypophysaires (avec retentissement sur les hormones en aval thyroïdiennes, cortico-surrénaliennes, sexuelles).

Action périphérique : constipation, baisse de la tension artérielle, prurit par libération d'histamine, dysurie.

Une posologie suffisante empêche l'apparition d'un syndrome de manque et bloque l'effet de l'héroïne consommée parallèlement.
Lorsqu'elle est administrée de façon régulière, l'effet euphorisant de la méthadone est quasi inexistant et n'entraine pas de modification de la conscience ou des capacités intellectuelles.
Compte tenu de sa demi-vie longue, (de vingt-quatre à trente six heures en moyenne avec pourtant des variations individuelles importantes) sa prise unique journalière est compatible avec une vie sociale et professionnelle normale.
Elle n'engendre pas de phénomène de tolérance nécessitant une augmentation des posologies au cours d'un traitement durable. Cependant, elle provoque une dépendance de même type que les autres opiacés.



Graphique 1 : Evolution de la méthadonémie lors de la prise de méthadone

Dû à sa forte liposolubilité, la méthadone se distribue très largement dans l'organisme. Elle se lie fortement aux protéines plasmatiques et majoritairement à l'alpha1-glycoprotéine acide. Elle est métabolisée quasi-exclusivement dans le foie par le cytochrome CYP3A4. La variabilité de biodisponibilité de la méthadone est principalement due à des variations interindividuelles dans l'expression du cytochrome CYP3A4. Il s'agit d'une enzyme inductible par plusieurs médicaments comme les anticonvulsivants, la rifampicine, ou les antirétroviraux.
L'utilisation de telles molécules risque donc de provoquer une diminution des concentrations plasmatiques de méthadone (surveillance particulière des patients atteints de VIH afin d'éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage aux opiacés).

Dans le foie, la méthadone peut subir une biotransformation oxydative ou y être stockée sous forme inchangée pour être relarguée dans la circulation générale. Il n'est pas nécessaire de procéder à des adaptations de posologie chez les patients souffrant de maladies hépatiques chroniques (même ceux atteints de cirrhose avancée).
Son élimination se fait principalement par voie rénale et dépend du pH urinaire du fait de ses propriétés basiques et lipophiles. Quand le pH urinaire devient inférieur à 6, la quantité de méthadone excrétée est trois à huit fois plus importante que lorsque le pH est supérieur à 6. Enfin, son élimination est assez lente puisque vingt-quatre heures après administration, seulement 25% sont éliminés.

IIc4. Posologie

La fraction absorbée de méthadone est quasi complète après administration par voie orale sous forme de comprimé ou de sirop. La concentration plasmatique maximale est obtenue en moyenne en deux heures trente minutes pour la méthadone en sirop et en trois heures pour la méthadone en comprimé. Sa biodisponibilité orale est bonne avec existence d'une variabilité interindividuelle. Ceci doit être pris en compte lors du choix de la posologie initiale de méthadone et pour déterminer la posologie optimale d'entretien du traitement de maintenance. L'apparition d'une forte sédation dans les trois à quatre heures suivant sa prise est le signe d'alerte d'un surdosage.
La quasi-totalité des signes physiques de manque disparaît à 40 mg/jour. A partir de 40 mg, la posologie doit être augmentée par palier de 10 mg. Ces paliers doivent durer de quatre à dix

jours pour éviter le risque d'accumulation de la méthadone. En effet, la stabilité sérique n'est atteinte qu'après cinq jours d'administration continue.
En cas de prise connue ou suspectée de benzodiazépines et/ou d'alcool, une surveillance renforcée des effets de la prise de méthadone doit être envisagée dans les heures qui suivent en raison du sur-risque d'overdose. L'usage continu d'opiacés illicites est une indication absolue à augmenter la posologie.

IIc5. Effets indésirables

La prise régulière de méthadone est susceptible d'entraîner de nombreux d'effets secondaires, en particulier au cours des six premiers mois de traitement, résolutifs en majorité mais réapparaissant lors 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 opiacés agissent à différents niveaux pouvant influencer la libido ou la sexualité : sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, sur la production de prolactine et directement sur la production testiculaire de testostérone, avec pour conséquence une baisse de la testostérone plasmatique associée à une baisse de la libido et à des troubles de la fonction érectile en population générale.

Les effets sur le sommeil semblent plus durables avec mise en évidence d'une diminution de la qualité globale du sommeil sous méthadone sur les enregistrements électro-encéphalographiques de nuit.

IIc6. Risques et interactions

Bien qu'étant considérée comme une molécule d'usage très sûr, la méthadone est tout de même à l'origine de décès inattendus. La principale cause attribuée à ces décès est la survenue d'une dépression respiratoire. Cependant dès 1973 (Lipski, Stimmel 1973,#1) des anomalies de l'électrocardiogramme (ECG) ont été rapportées chez des toxicomanes soignés par méthadone. Plus récemment, il a été prouvé que la prise de méthadone est associée à un élargissement de l'intervalle QT, et a pu provoquer des cas d'arythmie ventriculaire par

torsade de pointes. De façon pragmatique, un ECG devrait être pratiqué à l'induction, lors des augmentations de posologie ou de l'ajout de médicaments susceptibles d'entraîner un allongement de l'espace QT.

Les effets sédatifs sont majorés par les anxiolytiques, les neuroleptiques, certains antidépresseurs et par l'alcool. Les agonistes morphiniques, la prise d'alcool ou les benzodiazépines majorent le risque de décès en favorisant la dépression respiratoire.

Les morphiniques agonistes-antagonistes (nalbuphine, pentazocine, buprénorphine) diminuent l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage ; ils sont donc contre-indiqués.

Les antagonistes opiacés (naloxone, naltrexone, nalméfène) sont également contre-indiqués du fait du risque de déclenchement d'un syndrome de sevrage.

Par induction enzymatique, les anticonvulsivants (carbamazépine, phénitoïne, phénobarbital), la rifabutine, la rifampicine, la griséofulvine et certains antirétroviraux (lopinavir, nelfinavir, ritonavir, éfavirenz, névirapine) entraînent un risque de diminution des concentrations plasmatiques de méthadone.

Par inhibition enzymatique, certains inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluvoxamine) et la cimétidine (à une dose quotidienne supérieure à 800 mg) entraînent des risques de surdosage.

IIc7. Cadre réglementaire de prescription et de délivrance de la méthadone en France

La méthadone sous forme de sirop :

La méthadone est classée comme produit stupéfiant. La durée de prescription est de quatorze jours sur ordonnance sécurisée, la délivrance peut se faire pour un à sept jours, quatorze jours à titre dérogatoire. Le fractionnement est possible et le renouvellement interdit.

La prescription initiale est réservée aux médecins exerçant en centre spécialisé (CSAPA) ou aux médecins exerçant dans un établissement de santé.

Une fois le traitement initié, les patients peuvent être suivis par ces primo-prescripteurs autorisés (médecins de centre ou hospitaliers) avec une délivrance soit sur place, soit en pharmacie de ville.

Les patients sont volontaires et doivent accepter les contraintes de la prise en en charge, en particulier venir régulièrement au centre de traitement.

Les patients sont également soumis à des analyses urinaires de contrôle, ayant pour but de vérifier qu'ils ne bénéficient pas de deux suivis avec prescription de méthadone et d'évaluer la consommation d'autres toxiques. A la demande du prescripteur, elles peuvent porter sur la recherche de méthadone, d'opiacés naturels ou de synthèse, d'alcool, de cocaïne, d'amphétamine et de ses dérivés, de cannabis et de LSD. Initialement, la délivrance du traitement s'effectue cinq fois par semaine sous contrôle médical ou infirmier. Le rythme des venues du patient au centre de traitement peut s'espacer par la suite. Le primo prescripteur peut ensuite déléguer la prescription à un médecin de ville (choisi en accord avec le patient).
Le relais en médecine de ville est lié à des recommandations particulières (issues de la Commission des traitements de substitution).
Il s'agit en particulier :

- de s'assurer de la capacité du malade à gérer de façon autonome son traitement,
- d'avoir atteint une posologie stabilisée de méthadone,
- de vérifier la négativité des dosages urinaires aux opiacés.

La délivrance du médicament aura alors lieu dans une pharmacie choisie par le patient, le généraliste contactant le pharmacien pour obtenir son accord.

Spécificités liées à la méthadone sous forme de gélule :

La forme gélule est réservée à des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment sur le plan médical et sur celui des conduites addictives.
Contrairement à la forme en sirop, la durée maximale de la prescription de méthadone en gélule a été étendue à vingt-huit jours en octobre 2014.
Cette notion de stabilité n'est pas définie strictement dans les textes. Ainsi certains professionnels de santé définissent un patient stabilisé comme abstinent aux opiacés illicites ou avec des consommations stables, y compris pour toute autre substance psychoactive (alcool, tabac, cannabis, cocaïne, benzodiazépines…) permettant une amélioration significative de son état de santé physique et psychologique, ainsi que de sa situation sociale.

Seuls les médecins primo-prescripteurs autorisés de méthadone (exerçant en CSAPA ou en milieu hospitalisé spécialisé en addictologie) peuvent primo-prescrire des gélules de méthadone à un patient traité depuis au moins un an par méthadone sirop et stabilisé. Si c'est un patient suivi en médecine de ville, le médecin doit l'adresser à un primo-prescripteur

autorisé, qui ré-adressera le patient au médecin de ville avec une nouvelle délégation de prescription qui lui permettra de prendre le relais.
La forme en gélule permet un encombrement moindre, une plus grande discrétion, offre la possibilité de diminuer le dosage plus progressivement et limite la prise de poids par rapport à la forme en sirop riche en sucre.

IIc8. Efficacité et limites du traitement par la méthadone

Impact sur les comportements à risque et les séroconversions VIH, VHC, VHB :

Une revue systématique de 33 études relatives à l'impact des traitements de substitution sur la prévention du VIH (Sorensen, Copeland 2000,#2) atteste du rôle du traitement de maintien à la méthadone sur la diminution ou l'arrêt de l'usage d'opiacés illicites, des pratiques d'injection, et des conduites à risque sur la transmission du VIH (partage de matériel d'injection et prise de risque sexuel).
Le rôle positif de la méthadone sur certains comportements à risques sexuels (multi-partenariat, prostitution) également impliqués dans la transmission du VIH et des hépatites (VHB) est confirmé par une revue Cochrane récente (Gowing, Farrell 2008,#3).
Une méta-analyse atteste également de l'impact favorable de la méthadone sur la séroconversion au VIH (Gibson, Flynn 1999,#4).
Cependant, peu d'études ont jusqu'à présent pu mettre en évidence l'efficacité d'un traitement par méthadone sur la transmission du VHB ou du VHC (Thiede, Hagan 2000,#5 ; Hallinan, Byrne 2004,#6).
Chez certains groupes d'usagers parmi les plus vulnérables, la portée des traitements sur les comportements à risque restait toutefois limitée. Il s'agissait de ceux ayant des problèmes d'alcool, indépendamment de leur statut VIH (Gossop, Marsden 2003,#7 ; Palepu, Raj 2005,#8) et ceux consommant de la cocaïne (Grella, Anglin 1995,#9), pour qui des stratégies thérapeutiques adaptées doivent être envisagées.

Impact sur la mortalité :

Il est démontré que la méthadone réduit de façon significative la mortalité due au Sida (Brugal, Domingo-Salvany 2005,#10). En effet, le traitement de maintenance par la méthadone facilite l'initiation d'une multithérapie chez les patients séropositifs et augmente

l'observance aux traitements antirétroviraux (Wood, Hogg 2005,#11 ; Palepu, Tyndall 2006,#12). Ceci s'applique également aux traitements contre la tuberculose dont elle améliore l'accès à la prophylaxie et l'observance (Gourevitch, Wasserman 1996,#13).

Selon une méta-analyse menée sur 5 études, les sujets poursuivant leur traitement par méthadone présentent une diminution du risque de décès de trois-quarts par rapport à ceux le stoppant (Caplehorn, Dalton 1996,#14).
De même, deux études longitudinales ont mis en évidence que la poursuite du traitement, même en présence d'interruptions, améliore la survie des patients débutant un traitement à la méthadone (Esteban, Gimeno 2003,#15 ; Kayman, Goldstein 2006,#16).

Impact sur les conditions médicales et sociales :

L'ensemble des études scientifiques rapporte une amélioration des conditions médicales et sociales des usagers de drogue chez des patients traités par la méthadone, notamment sur le plan de la criminalité. Les usagers de drogue bénéficiant d'une substitution par la méthadone diminuent de façon significative leur activité criminelle (Basu, Paltiel 2008,#17) et retrouvent même un emploi (Rosenbach, Hunot 1995,#18).

Impact de la durée de traitement :

La durée de traitement joue un rôle crucial dans l'amélioration des conditions sociales et la réduction des pratiques d'injection (Simpson 1979,#19 ; Jarlais, Joseph 1981,#20 ; Dole, Nyswander 1968,#21). Les effets bénéfiques de la méthadone sur ces différents critères sont d'autant plus manifestes que le maintien en traitement par la méthadone est prolongé (Kleber 2008,#22). Ils ne seraient pas visibles pour une durée de traitement inférieure à 90 jours (Simpson 1981,#23 ; Simpson, Savage 1981,#24). Selon certains auteurs, la mortalité serait multipliée par huit après un arrêt prématuré de traitement (Zanis, Woody 1998,#25).

Le risque majeur : les overdoses

La méthadone induit un risque non négligeable d'overdose ou d'intoxication. Chez les patients traités par méthadone, ce risque est au moins quatre fois plus élevé qu'en population générale (Maxwell, Pullum 2005,#26). Ce risque prédomine lors de la phase d'initiation du

traitement, la majorité des décès survenant au cours des deux premières semaines. (Caplehorn, Drummer 1999,#27).
Les facteurs associés au risque d'overdose, fatale ou non sont des facteurs individuels, l'âge, la polyconsommation, l'alcool (Van Ameijden, Krol 1999,#28 ; Seal, Kral 2001,#29), la non observance des horaires de prise, et l'usage d'héroïne pendant le traitement (Best, Gossop 1997,#30).
La durée du traitement par la méthadone apparaît comme un facteur inversement associé au risque d'overdose (Davoli, Perucci 1993,#31 ; Darke, Ross 1996,#32 ; Van Ameijden, Krol 1999,#28).
Malgré ce risque d'overdose, la plupart des pays ont développé une politique de substitution avant tout fondée sur des traitements par la méthadone accessibles en centres spécialisés ou en médecine de ville.
D'autre part, le risque d'overdose associé au traitement par la méthadone a permis la diffusion de la buprénorphine comme traitement de substitution dans un cadre moins restrictif grâce à son profil pharmacologique qui minimise le risque d'overdose.

IIc9. Cadres de prise en charge par la méthadone : les expériences à l'étranger

Les prises en charge à l'étranger sont diverses avec, dans de nombreux pays, une place non négligeable accordée à la médecine de ville.

Au Royaume-Uni, par exemple, la prescription de méthadone s'effectue principalement en médecine de ville. Elle est délivrée en pharmacie pour une auto-administration avec un dosage variable selon les besoins. Plusieurs articles basés sur la cohorte National Treatment Outcome Research Study (NTORS) s'accordent sur l'efficacité de la méthadone dans ce cadre de délivrance mais également sur les risques associés (Gossop et al 2002,#33 ; 2002,#34 ; 2003,#7 ; 2003,#35 ; 2005,#36).
En Ecosse, les médecins ont bénéficié d'une rémunération afin de participer à une formation et réaliser le suivi des patients sous méthadone. En raison de la survenue d'un nombre inhabituel d'overdoses, une supervision des prises par le pharmacien a été instaurée : à Edimbourg, pendant les deux premières semaines d'initiation pour l'ensemble des patients et durant le temps du traitement pour les patients présentant des comorbidités psychiatriques, et à Glasgow, pendant la première année de traitement exception faite du dimanche.

En Suisse, la majorité des patients traités par méthadone sont suivis en médecine de ville dans un objectif de maintien. Ceux-ci sont inscrit au sein d'un registre afin d'éviter les doubles prescriptions.

En Belgique, la délivrance de la méthadone est d'une grande libéralité bien qu'il existe des différences notamment entre les Flandres et la Wallonie. Dans les Flandres, la méthadone est essentiellement prescrite sous forme de sirop avec une supervision importante tandis qu'en Wallonie elle est utilisée sous forme de gélule avec une supervision cette fois-ci quasi inexistante.

C'est aux Pays-Bas qu'ont été mis en œuvre les premiers programmes de délivrance de la méthadone dans les structures de première ligne, permettant l'accès au traitement à une population d'usagers de drogues particulièrement vulnérables appartenant à des groupes marginalisés.

Aux Etats-Unis, la délivrance de la méthadone s'effectue depuis plus de quarante ans par des centres spécialisés, dans lesquels les patients traités se rendent quotidiennement pour consommer leur dose journalière.
Il y a encore peu d'expériences de prescription de la méthadone en médecine de ville tandis qu'au Canada voisin ou en Australie, la méthadone est accessible en médecine de ville. Néanmoins, l'arrivée de la buprénorphine aux Etats-Unis semble avoir contribué à l'évolution des cadres de prescription en générant une plus large contribution de la médecine de ville au traitement de la dépendance aux opiacés par la méthadone, comme c'est aujourd'hui le cas dans certains pays d'Europe.

Les recommandations à propos de la prise en charge des personnes dépendantes aux opiacés restent très variables d'un pays à un autre. Il n'existe pas de consensus concernant la prescription de TSO et surtout l'approche fondée sur la réduction des risques. En revanche, de plus en plus d'études s'interrogent sur la relation entre pratique clinique et impact sur la santé des personnes dépendantes aux opiacés. L'une d'elles prouve que l'observance par les soignants des recommandations a un impact positif sur la prise en charge (Trafton, Humphreys 2007,#37).

IId. Le traitement de substitution par la buprénorphine haute dose (BHD)

L'Autorisation de Mise sur le Marché de la buprénorphine date de février 1996. Le traitement est réservé aux adultes et aux enfants de plus de quinze ans volontaires pour recevoir un traitement de substitution.

Présentation :

Deux spécialités à base de BHD sont commercialisées, il s'agit de Subutex© (BHD) et Suboxone© (association de buprénorphine et de naloxone).

- buprénorphine haut dosage (comprimés à 0,4 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, et 8 mg),
- buprénorphine haut dose / naloxone (comprimés 2 mg/0,5 mg et 8 mg/2 mg).

IId1. Indications

Il s'agit d'un « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique ».
L'indication est identique à celle de la méthadone. La pratique thérapeutique diffère pourtant, car la buprénorphine peut être initiée et suivie en médecine de ville (au contraire de la méthadone qui ne peut être initiée qu'en milieu hospitalier ou en centre Méthadone).
Par ailleurs, les profils des candidats ne sont en général pas les mêmes. La buprénorphine est prescrite en première intention préférentiellement à des patients présentant un parcours de dépendance aux opiacés plus court et utilisant des doses modérées d'opiacés.
Ainsi, sans que les recommandations ne le précisent, la buprénorphine semble réservée aux patients les moins sévères, tandis que la méthadone est utilisée chez des patients ayant un profil d'usage et de dépendance plus sévère ou des antécédents d'échec de traitement antérieur.

IId2. Contre-indications

Hypersensibilité à la buprénorphine ou à tout autre constituant du produit, enfant (moins de quinze ans), insuffisance respiratoire sévère, insuffisance hépatique sévère, intoxication

alcoolique aigue et delirium tremens, association à la méthadone ou à des analgésiques morphiniques de pallier III.

IId3. Propriétés

La buprénorphine est un dérivé opiacé de semi-synthèse obtenu à partir de la thébaïne (un des nombreux alcaloïdes naturels de l'opium).
Il s'agit d'un agoniste-antagoniste mixte opiacé se comportant à la fois comme un agoniste partiel du récepteur opioïde mu et comme un antagoniste du récepteur opioïde kappa. Elle se lie très fortement au récepteur mu, mais ne permet qu'une activation réduite de ce dernier par rapport à celle obtenue avec un agoniste pur des récepteurs mu, comme la morphine. La buprénorphine a également des propriétés antagonistes des récepteurs kappa, c'est-à-dire qu'elle ne développe pas d'activité intrinsèque sur ce récepteur, mais peut bloquer des effets agonistes grâce à une forte affinité. Ses effets sur les récepteurs mu et kappa, ainsi que sa très forte lipophilie, expliquent sa très faible vitesse de dissociation.

Cette caractéristique a deux conséquences :

- la buprénorphine induit un phénomène de sevrage moins important qu'avec la morphine,
- ses effets ne sont bloqués par les antagonistes opiacés que si ces derniers sont administrés avant.

La concentration plasmatique maximale est atteinte soixante-dix à quatre-vingt-dix minutes après administration sublinguale, et l'apparition des symptômes de sevrage est efficacement prévenue lorsque la concentration plasmatique en buprénorphine devient supérieure à 0,7 ng/ml.
A titre indicatif, des doses de buprénorphine comprises entre 2 mg et 32 mg permettent d'atteindre des concentrations plasmatiques comprises entre 3 ng/ml et 12 ng/ml.
Après absorption, la buprénorphine s'accumule dans divers organes comme le foie, les reins, le tissu musculaire ainsi que dans le tissu adipeux (rappelons le caractère hautement lipophile de la buprénorphine) mais aussi les tissus fœtaux. Elle en est relarguée lorsque la concentration plasmatique diminue, et devient ainsi disponible au niveau du récepteur opioïde.
La méthadone comme la BHD peuvent être prescrites lors de la grossesse.

IId4. Posologie

La BHD doit être administrée par voie sublinguale, seule voie efficace et bien tolérée.
La dose initiale est de 0,8 mg/j à 4 mg/j en une seule prise.

La posologie d'entretien est variable selon les individus et doit être ajustée en augmentant progressivement les doses jusqu'à la dose minimale efficace. Elle est en moyenne de 8 mg/j.
La dose quotidienne administrée ne doit pas dépasser la posologie maximale de 16 mg.
Après une période de stabilisation satisfaisante, il est possible de réduire la fréquence des prises : administration un jour sur deux ou administration trois jours par semaine.

IId5. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus souvent retrouvés sont liés à l'action morphomimétique de la BHD : céphalées, vertiges, insomnie, asthénie, constipation, nausées et sudation.
Lors des essais cliniques, évanouissement, hypotension orthostatique, vomissements et somnolence ont également été observés. L'association avec l'alcool est déconseillée, ce dernier potentialisant les effets sédatifs de la buprénorphine.
Ont également été rapportés : des atteintes hépatiques de type cytolytique, des cas de dépression respiratoire d'origine centrale pouvant être fatale (notamment en cas d'association avec des benzodiazépines et en cas d'usage détourné) et des cas de syndromes de sevrage (notamment lors d'arrêt brutal du traitement ou lors d'administration moins de quatre heures après la dernière prise de stupéfiant).

En cas de prise chronique de buprénorphine au cours de la grossesse, une surveillance néonatale doit être envisagée en raison du risque de dépression respiratoire et de syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

IId6. Cadre réglementaire de prescription

La BHD est inscrite sur la liste 1 mais sa prescription est soumise à certains articles de la règle de prescription et délivrance des stupéfiants : durée de prescription maximale de vingt-huit jours, délivrance fractionnée à sept jours, sauf mention écrite en toutes lettres.

Une dispensation quotidienne est recommandée notamment au début du traitement et le nom du pharmacien doit être mentionné sur l'ordonnance sécurisée.

IId7. L'association de buprénorphine et de naloxone :

Suboxone© associe un agoniste partiel opiacé (la buprénorphine) et un antagoniste des récepteurs aux opiacés (la naloxone).
Prise par voie sublinguale, seule la buprénorphine passe dans la circulation générale et exerce son action, puisque la naloxone n'est pas absorbée par cette voie d'administration.
D'ailleurs, le médecin doit prévenir le patient que c'est la seule efficace et bien tolérée, à condition de respecter un temps de dissolution sublinguale de cinq à dix minutes.
En revanche, par voie intraveineuse, la naloxone va se fixer sur les récepteurs aux opiacés et retarder l'action de la buprénorphine.
En conséquence, l'addition de naloxone à la buprénorphine va d'une part diminuer le caractère euphorisant de la buprénorphine seule lorsqu'elle est injectée, et d'autre part annuler l'effet intense que cherche à produire l'injection. Et, si le patient consommant de l'héroïne ou autre agoniste complet s'injecte Suboxone©, il risque de ressentir un syndrome de sevrage bref.
En revanche, le « switch » de la BHD à Suboxone© n'augmente pas la fréquence des symptômes de sevrage chez les patients qui le prennent de manière indiquée et ne nécessite pas d'ajustement posologique systématique.
L'efficacité de Suboxone© et sa tolérance peuvent être considérées comme équivalentes à celle de la buprénorphine seule, avec l'avantage de pouvoir prescrire des dosages plus élevés (24 mg).
Pour finir, Suboxone© a une faible attractivité pour le trafic de revente, la valeur de celle-ci étant jugée faible par les usagers de drogues par voie intraveineuse.

Synthèse :

Les tableaux 1 et 2 sont des tableaux synoptiques issus de la conférence de consensus de juin 2004. Ils reprennent des caractéristiques importantes de la méthadone et de la BHD et rappellent leur cadre réglementaire.

	Méthadone	**BHD**
Prescripteur Initial	CSST, établissements de santé, (relais en ville possible)	Tout médecin
Liste	Stupéfiant	Liste I (mais règles de prescription et de délivrance des stupéfiants)
Durée de prescription	14 jours pour la forme sirop 28 jours pour la forme gélule	28 jours
Ordonnance	Sécurisée	Sécurisée
Délivrance	1 à 7 jours (14 jours à titre dérogatoire pour le sirop et 28 jours pour la gélule)	7 jours (28 jours à titre dérogatoire)
Fractionnement	Oui	Oui
Renouvellement	Interdit	Interdit
Chevauchement	Si mention expresse	Si mention expresse

Tableau 1 : Résumé du cadre réglementaire de la prescription de Méthadone et BHD

		Méthadone		BHD
Mode d'action		Agoniste		Agoniste/Antagoniste
Dangerosité	(--)	Risque de surdose mortelle surdosage accidentel (enfant).	(+)	Moindre risque de surdose (sauf interaction).
Pharmacocinétique	(-)	Variations interindividuelles importantes : dosage plasmique.	(+)	Peu de variations d'un sujet à l'autre.
Satisfaction	(+)	Meilleure satisfaction ; moins d'anxiété.	(-)	Moindre satisfaction (risque de consommations associées).
Interactions pharmacodynamiques	(-)	Les médicaments dépresseurs du SNC* peuvent favoriser une dépression respiratoire.	(--)	Benzodiazépines(en particulier à forte posologie) et autres médicaments dépresseurs du SNC : risque de surdose mortelle.
Interactions pharmacocinétiques	(--)	Agonistes-antagonistes morphiniques <u>Induction enzymatique :</u> anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital), rifabutine, rifampicine, griséofuline, antirétroviraux (lopinavir, nelfinavir, ritonavir, efavirenz, pévirapine) : risque de diminution des concentrations plasmatiques de méthadone. <u>Inhibition enzymatique :</u> IRS** fluvoxamine), cimétidine (dose supérieure à 800 mg/24h) : risque de surdosage. Intérêt du dosage plasmatique pour évaluer les interactions par induction ou inhibition enzymatique en cas de réponse insuffisante ou excessive au traitement.	(+/-)	<u>Inhibition enzymatique :</u> surveillance renforcée en cas d'association à des anti fongiques azolés (kétoconazole, itraconasole) et des inhibiteurs des protéases (nelfinavir, ritonavir et indinavir). <u>Induction enzymatique :</u> prudence en cas d'association à des anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne) ou à la rifampicine. Le risque d'interaction par inhibition ou induction enzymatique est moindre que pour la méthadone.
Forme pharmaceutique et présentation	(-) (+) (-) (-)	Gamme de dosage incomplète. La forme sirop ne peut être injectée. Excipient : sucre (diabétique) ; alcool (risque avec les médicaments à effet antabuse). Difficultés de stockage dans les pharmacies.	(+) (-)	Gamme de dosage complète ; présentation adaptée. Possibilité de mauvaise utilisation : comprimé pouvant être injecté, sniffé ou fumé.
Toxicité				Risque d'atteinte hépatique (voie IV surtout).
Autres				Explications nécessaires pour utilisation optimale de la voie sublinguale.

(+) : avantage ; (-) inconvénient ; SNC* : système nerveux central ; IRS** : inhibiteur de la recapture de la sérotonine

Tableau 2 : Quelques caractéristiques spécifiques de Méthadone et BHD

IIe. Le sevrage

La conséquence immédiate du sevrage est le syndrome de manque.
Une fois le sevrage décidé, l'objectif thérapeutique immédiat est de prévenir et d'atténuer les souffrances physiques et psychiques par la combinaison de traitements qui peuvent être pharmacologiques, relationnels ou environnementaux.
A plus long terme, les objectifs thérapeutiques sont la diminution, puis l'arrêt du produit objet de la dépendance.

La réalisation pratique du sevrage ne représente qu'une partie limitée de la prise en charge d'un patient dépendant.
Elle s'inscrit dans un projet plus large qui comprend une phase de préparation et d'évaluation préalable et prévoit d'emblée les modalités de poursuite de la prise en charge au décours.

La phase de préparation a permis de s'assurer du caractère adapté de l'indication de sevrage et de l'absence de contre-indication : cette évaluation a permis aussi de discuter et de choisir, avec le patient, le cadre du sevrage.

Le volontariat est un des éléments clés de la démarche de sevrage. Il s'avère que la fréquence des rechutes et des décès après un sevrage forcé montre que la contrainte et les pressions sont non seulement incompatibles avec l'établissement d'un contrat de soins, mais aussi inefficaces au plan thérapeutique, voire nuisibles.
Les signes physiques du syndrome de manque aux opiacés associent les symptômes suivants : agitation, hyperalgésie, lombalgies, larmoiement, rhinorrhée, hypersudation, accélération du transit intestinal, avec diarrhée et parfois vomissements.
L'examen peut mettre en évidence une tachycardie, une hypotension et une mydriase bilatérale de valeur sémiologique importante.
Aux signes physiques, s'ajoutent des symptômes psychiques : anxiété, irritabilité, recherche compulsive de produits, troubles du sommeil, dépression.

Pour l'héroïne, les symptômes apparaissent en général après six à douze heures, s'accentuent progressivement jusqu'au troisième jour, et régressent habituellement en moins de huit jours.

IIe1. Le sevrage ambulatoire

Si les conditions de vie et l'environnement du patient le permettent, le sevrage peut être réalisé en consultations ambulatoires.
Cela implique un suivi rapproché, en prévoyant, pour un sevrage court de voir le patient en consultation tous les deux ou trois jours, voire initialement tous les jours, pour adapter le traitement au cas par cas.
La remise des médicaments en quantités limitées permet d'ajuster la posologie et de réduire les risques liés aux conditionnements excessifs.

IIe2. Le sevrage en milieu hospitalier :

Ces sevrages peuvent être réalisés en service de médecine non spécialisé, en service psychiatrique ou en institution spécialisée.

Un contrat est systématiquement établi entre les patients et l'équipe de soins et insiste sur le nécessaire respect par le patient de règles de vie, permettant de définir un cadre de soins.
Le contrat comprend généralement une période de durée variable pendant laquelle le patient accepte une limitation plus ou moins complète des sorties, des visites, et des appels téléphoniques personnels.

Le soutien relationnel est un élément essentiel du sevrage hospitalier reposant sur l'ensemble de l'équipe de soin et sur la cohésion de celle-ci.

La durée de l'hospitalisation pour sevrage est variable selon les patients et selon le produit. Dans une période où les polytoxicomanies sont de plus en plus souvent rencontrées et justifient une prolongation du séjour, la durée de celui-ci ne peut plus être arbitrairement limitée à huit jours.
Des programmes utilisent la méthadone comme médicament de sevrage dégressif (associée à d'autres traitements notamment sédatifs) dans le but de diminuer les signes de manque. Après le pic du sevrage aigu, la méthadone est diminuée graduellement avec un risque d'effet rebond lors du sevrage.

La buprénorphine lui est maintenant préférée en relais ou dans cette indication de sevrage : voyage, obligation professionnelle du fait de son utilisation plus aisée et de l'absence d'effet rebond si la prescription est de courte durée.

Le recours aux agonistes alpha-adrénergiques (clonidine ou lofexidine ne bénéficient pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication) se justifie dans des cures de sevrage rapide ou pour préparer la prescription d'un traitement antagoniste (naltrexone).
Les antagonistes (naltrexone) n'ont pas d'effet de récompense ou renforçant mais peuvent provoquer un syndrome de manque sévère et sont utilisés uniquement chez des patients totalement sevrés des opiacés pour prévenir la rechute (l'effet de l'héroïne n'est alors pas ressenti à condition de prendre quotidiennement le traitement).
Néanmoins, les thérapies antagonistes sont associées à de forts taux de non-observance.

La qualité de l'environnement est primordiale à la sortie du sevrage.

III. SOINS ET SUIVI DES USAGERS DE DROGUE

Un accompagnement doit toujours être proposé qu'il s'agisse de l'instauration d'un traitement de substitution ou d'un sevrage complet. Quatre points sont à considérer :

- l'accompagnement social permet d'aider le sujet dans ses éventuelles démarches administratives, qu'elles soient liées à l'identité, à l'accès au soin, à l'accès au logement ou à l'insertion professionnelle,

- le suivi éducatif cherche par la relation, le dialogue et l'accompagnement actif, à résoudre les problèmes rencontrés dans la vie quotidienne. Cela passe par des apprentissages sociaux, en particulier concernant le rapport à l'argent,

- le soutien psychologique est nécessaire toute au long de la prise en charge. La famille devrait pouvoir s'impliquer dans le processus de soins et de suivi,

- la prise en charge médicale des comorbidités somatiques et psychiatriques :
  Sur le plan somatique il convient de tenir compte des pathologies contractées pendant la période de dépendance telles que les hépatites B ou C et le VIH.
  Ce suivi médical facilite la mise en place des actions de prévention concernant en particulier les problèmes liés aux séroconversions et à l'alcoolisme.
  Il permet de soigner les pathologies directement liées à l'absence d'hygiène de vie de la période de dépendance.
  Les analyses urinaires, comme critère d'accompagnement, rendent possible le suivi et aident au sevrage ou à la substitution.

  Sur le plan psychiatrique, des études anglo-saxonnes ont répertorié 70% de troubles psychiatriques chez les patients dépendants des substances psycho-actives. (Regier, Farmer 1990,#37).
  Il s'agit de troubles anxieux, de troubles de la personnalité, de troubles de l'humeur, d'états psychotiques ou schizophrénie.
  Les professionnels de santé doivent rechercher, tout au long du suivi, les indices de souffrance psychique, d'affections mentales, de troubles de la personnalité et les considérer comme autant d'éléments jouant un rôle pronostique dans la destinée des patients dépendants des opiacés.

IV. METHADONE ET CONSOMMATIONS ASSOCIEES

Un diagnostic minutieux établi à l'initiation et tout au long du traitement permet de rechercher toute consommation associée de substances.
Le but premier d'un traitement de substitution aux opiacés est de conserver et d'améliorer l'état psychique somatique et social des toxicomanes. Il vise également l'obtention d'un meilleur contrôle et d'une réduction de ces consommations associées.

L'étude Epidemiology Catchment Area (ECA) (Regier, Farmer 1990,#38) menée en population générale sur près de 21 000 personnes relève que les sujets dépendants à une substance ont sept fois plus de risques de développer une dépendance à une autre substance, avec un risque relatif d'une comorbidité psychiatrique de 53% versus 37%.

IVa. Les sédatifs et hypnotiques

La plupart des benzodiazépines sont métabolisées dans le foie par déméthylation et hydroxylation.
Ces métabolites demeurent efficaces sur une longue durée (par exemple la demi-vie du déméthyldiazepam peut aller jusqu'à trois jours) avant d'être inactivées par glucuronoconjugaison, puis éliminées par les reins.

Les récepteurs des benzodiazépines se répartissent sur tout le système nerveux central, mais surtout dans le cerveau frontal, l'hippocampe et le cervelet.

Les effets des benzodiazépines sont les suivants :

- anxiolytiques,
- sédatives (en cas de dosage élevé),
- hypnotiques,
- myorelaxantes (relâchement de la musculature de posture),
- anticonvulsivantes,
- amnésiantes (inhibition du passage de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme dans l'hippocampe).

Les patients consomment des benzodiazépines dans le but de s'endormir, dormir, lutter contre les symptômes psychiques et physiques de l'angoisse, et l'anxiété.

En cas d'utilisation prolongée, une tolérance se forme et l'effet d'une dose identique s'atténue. De fait, même les fortes intoxications aux benzodiazépines peuvent passer quasiment inaperçues. En cas d'arrêt brutal, le manque se fait sentir par contrecoup avec un effet de rebond : les symptômes ou incommodités ayant disparu avec la prise de benzodiazépines, réapparaissent de manière plus désagréable encore (nervosité, troubles du sommeil, anxiété).

Le risque de crise convulsive est accru lors de l'arrêt des benzodiazépines.

La lutte contre les effets secondaires désagréables de la consommation d'opioïdes et de cocaïne constitue pour eux un autre motif de consommation.
En effet, les effets provoqués par le manque d'opioïdes (nervosité, troubles du sommeil, angoisse) ou de cocaïne (nervosité, troubles du sommeil, paranoïa, épuisement dépressif anxieux) peuvent être atténués en partie par la prise de benzodiazépines.

L'effet amnésiant et sédatif des benzodiazépines est souvent détourné et utilisé à visée antidépressive.

Enfin, elles sont également utilisées afin de contrecarrer l'effet non-euphorisant de la méthadone.
Il convient d'être particulièrement prudent au moment de prescrire des benzodiazépines aux usagers de méthadone, car l'association d'opioïdes et de benzodiazépines accentue la dépression respiratoire. Il n'y a pas de tolérance croisée.
En cas de décès soudain, la cause réside fréquemment non seulement dans le surdosage d'opioïdes, mais aussi dans celui de benzodiazépines (et d'alcool).
En cas de troubles du sommeil dus aux opioïdes, il faut toujours questionner le patient quant à sa consommation d'alcool, souvent co-responsable.

Les patients traités par méthadone consomment des benzodiazépines pour les mêmes raisons que les autres. Cependant, leur propension à surmonter leurs humeurs par des moyens pharmacologiques est souvent accrue.

Substance active	Nom des spécialités Commercialisées	Année de première AMM	Classe	Demi-vie (h)
Anxiolytiques				
Alprazolam	Xanax et génériques	1982	Anxiolytique	6-18
Bromazépam	Lexomil et génériques	1974	Anxiolytique	8-20
Clobazam	Urbanyl	1974	Anxiolytique	10-31
Clorazépate potassique	Tranxene	1974	Anxiolytique	2
Clotiazépam	Veratran	1982	Anxiolytique	4
Diazépam	Valium	1973	Anxiolytique	15-60
Ethyl loflazépate	Victan	1980	Anxiolytique	73-119
Lorazépam	Temesta et génériques	1977	Anxiolytique	9-20
Nordazépam	Nordaz	1984	Anxiolytique	17-48
Oxazépam	Seresta et génériques	1968	Anxiolytique	4-11
Prazépam	Lysanxia et génériques	1975	Anxiolytique	13
Hypnotiques				
Estazolam	Nuctalon	1977	Hypnotique	10-31
Loprazolam	Havlane	1981	Hypnotique	3,3-14,8
Lormétazépam	Noctamide	1987	Hypnotique	10
Midazolam	Hypnovel Versed	1986 1988	Hypnotique	1-4
Nitrazépam	Mogadon	1965	Hypnotique	17-48
Témazépam	Normison	1981	Hypnotique	3-13
Apparentées aux benzodiazépines				
Zolpidem	Stilnox et génériques	1987	Hypnotique	0,7-3
Zopiclone	Imovane et génériques	1984	Hypnotique	5
Anticonvulsivant				
Clonazépam	Rivotril	1973	Antiépileptique	19-60
Midazolam	Buccolam	2011	Antiépileptique	1-4

Demi-vie courte < 10h : Midazolam, Témazépam, Clotiazépam

Demi-vie intermédiaire 10-24 h : Alprazolam, Bromazépam, Clobazam, Estazolam,Loprazolam, Lorazépam, Lormétazépam, Nitrazépam, Oxazépam, Tétrazépam

Demi-vie longue >24h : Clonazépam, Diazépam, Ethyl loflazépate

Tableau 3 : Benzodiazépines et apparentées actuellement commercialisées en France (source ANSM Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France Décembre 2013

IVb. L'alcool

La prévalence de la dépendance à l'alcool est plus élevée chez les patients traités par méthadone qu'en population générale comme nous le verrons par la suite.

Qu'il s'agisse de transfert d'addiction, d'automédication dans un contexte d'épisode dépressif, d'un problème préexistant mais au second plan par rapport à la consommation d'héroïne et se révélant plus problématique à son arrêt, d'une recherche d'ivresse, les hypothèses sont nombreuses et souvent liées.

Il est certain que cette consommation d'alcool, lorsqu'elle est abusive, rend la prise en charge de la dépendance aux opiacés plus complexe, et met parfois les équipes soignantes en difficulté.

La consommation d'alcool s'effectue pour ses effets anxiolytiques, sédatifs, euphorisants et amnésiants.

Elle renforce certains effets secondaires des opioïdes :

- la sédation,
- les nausées et vomissements,
- les troubles du transit avec selles aqueuses de type côlon irritable, dues à des troubles de la motilité colique,
- les troubles du sommeil avec la survenue de cauchemars.

La consommation d'alcool est souvent une des causes de la mort soudaine d'usagers de méthadone : elle renforce la dépression respiratoire, et peut être responsable de vomissements avec risque d'inhalation pulmonaire en cas de coma.

IVc. La cocaïne

La consommation de cocaïne des patients en cours de traitement substitutif peut induire des problèmes dans la prise en charge.

Les effets de la cocaïne sont étroitement liés au système de la récompense du cerveau.

L'action de la cocaïne sur le système nerveux central se divise en trois phases. Dans un premier temps, « la montée », la cocaïne produit un bref « rush » de plaisir et une constellation d'effets stimulants.
Il s'agit d'une euphorie, d'une sensation de bien-être, d'une augmentation de l'énergie, d'idées de grandeur, d'une tachypsychie, d'une désinhibition, d'une hypervigilance, d'une augmentation de la concentration, d'une anorexie, d'un éveil sensoriel, d'une augmentation de l'intérêt et de l'excitation sexuelle (pouvant conduire à des conduites sexuelles à risque) et d'une insomnie.
Sur le plan neurovégétatif, apparaissent une tachycardie, une hypertension artérielle, une dilatation pupillaire, une pâleur cutanée.
Le phénomène d'euphorie dure quelques minutes lors de la phase de « plateau ». Il s'agit du principal effet recherché par la majorité des consommateurs de cocaïne.

A cette phase d'euphorie succède une phase transitoire (quelques minutes à quelques heures) de « descente » caractérisée par des signes inverses : dysphorie, fatigue, irritabilité, perte de l'estime de soi, anxiété.
Les usagers tentent fréquemment de gérer cette phase par la consommation d'autres psychotropes, ce qui peut être à l'origine de syndromes de dépendance secondaires.
Les formes de consommation à effet rapide (injection ou cigarette) engendrent plus fréquemment des problèmes psychiques et des pertes de contrôle.

Une étude menée par Tennant et Shannon (Tennant, Shannon 1995,#39) semblait mettre en évidence l'efficacité partielle de la majoration quotidienne de posologie de méthadone sur l'abus de cocaïne.
Cependant, ils préconisaient d'identifier d'autres alternatives thérapeutiques, car l'abus de cocaïne semblait associé à une diminution des taux sériques de concentration en méthadone.

V. ANALYSE DE LA LITTERATURE : ALCOOL ET METHADONE

La consommation concomitante d'alcool et d'opiacés s'observe depuis le XIXe siècle. Cette tendance s'est confirmée lors de l'ouverture des centres méthadone dans les années 1960-1970, contribuant à reconnaître l'alcoolisme comme un problème majeur parmi les patients dépendants aux opiacés (Kipnis, Herron 2001,#40).

Une consommation fréquente chez les patients en traitement de maintenance par la méthadone :

En raison de problèmes méthodologiques, les changements induits par l'instauration d'un traitement par méthadone vis-à-vis de la consommation d'alcool sont difficiles à évaluer.

Il est nécessaire dans un premier temps de bien définir la limite entre consommateur d'alcool et personne dépendante à l'alcool.

La dépendance à une substance est définie par la DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) par la présence de trois des critères suivants : phénomène de tolérance, de manque, consommation incontrôlée, échec de l'arrêt, temps important consacré à se procurer la substance, problème de comportement social, et utilisation prolongée malgré la présence de problème psychiques et / ou psychologiques.

On parle d'abus en présence d'au moins un des critères suivants sur une période de douze mois : utilisation répétée et échec des attentes d'ordre social, usage répété en cas de situation à risque, implication d'ordre légal associée à l'usage de la substance, et problèmes relationnels (Ottomanelli 1999,#41).

Suivant la définition de la dépendance à l'alcool retenue, 20 à 50% des toxicomanes et 5 à 49% des patients en traitement de maintenance par la méthadone sont dépendants à l'alcool selon différentes études (Caputo, Addolorato 2002,#42 ; Hillebrand, Marsden 2001,#43 ; Ottomanelli 1999,#41 ; Lowe, Shewan 1999,#44).

Pour Mary Jeanne Kreek, la prévalence d'abus ou de dépendance peut atteindre 25 à 40% dans des groupes méthadone faisant référence à plusieurs études prospectives (Hartmann, Kreek 1983,#45 ; Kreek, Dodes 1972,#46 ; Kreek 1973,#47 ; Kreek 1978,#48).

Il parait raisonnable de suggérer que la prévalence du mésusage atteint 20 à 30% (Belenko 1979,#49).

Il faut toutefois rappeler que dans le DSM-V, publié en 2013 , les diagnostics d'abus et de dépendance ont été abolis au profit d'une seule entité, les « troubles de l'usage de la substance X ».
Les critères diagnostiques de troubles de l'utilisation de substances sont presque identiques à ceux de l'abus de substance et de dépendance du DSM-IV, combinés en une seule liste, à deux exceptions près : le critère de problèmes légaux récurrents pour l'abus de substance a été retiré et un nouveau critère de fort désir ou besoin d'utiliser la substance a été ajouté ; le seuil pour le diagnostic de trouble d'utilisation d'une substance du DSM-V est fixé à deux critères ou plus.

Va. Interactions pharmacologiques

De nombreuses études sur les cas d'overdoses ont démontré que plus de la moitié de celles-ci étaient en général associées à un usage excessif concomitant d'alcool.
Cet abus simultané de grandes quantités d'alcool et d'héroïne (ou de méthadone) engendre une dépression du système nerveux central avec pour conséquence l'overdose ou la mort (par détresse respiratoire).

Une étude menée chez des patients en cours de traitement par méthadone a démontré que le niveau plasmatique de méthadone n'est pas modifié par l'ingestion aigue d'alcool (Cushman 1978,#50).
L'alcool possède un effet bi phasique sur la biodisponibilité de la méthadone.
Dans un contexte d'alcoolisation aigue, des interactions pharmacologiques spécifiques semblent conduire à un ralentissement du métabolisme des opiacés entrainant une potentialisation de ses effets (Kreek 1984,#51).
En effet, la présence de niveaux d'alcoolémie élevés inhibe le métabolisme des autres molécules par le biais d'une inhibition compétitive du cytochrome p450 et prolonge leur disponibilité.

L'effet de l'alcool sur le métabolisme des drogues (en plus de son effet psychotrope intrinsèque) est utilisé en pratique par les toxicomanes : lors de la consommation d'héroïne, l'alcool va potentialiser l'effet d'euphorie et va par la suite modérer les signes du sevrage.
Au contraire, en cas d'alcoolisation chronique, le métabolisme des drogues est accéléré en raison de l'effet potentialisateur de l'alcool sur l'activité du cytochrome p450, favorisant leur élimination.
Ceci est à mettre en parallèle avec les constatations cliniques chez les patients abuseurs chroniques qui vont manifester plus rapidement des symptômes de sevrage aux opiacés en l'absence de consommation d'alcool (Kreek 1984,#51).
Des études sur l'animal démontraient ce même effet bi-phasique de l'alcool sur le métabolisme de la méthadone (Kreek 1981,#52).

Chez l'animal, il a été démontré que l'administration de faibles doses de morphine renforçait l'appétence et la consommation d'alcool tandis qu'à hautes doses elle entraînait une diminution de l'appétence chez le rat (Sinclair, Adkins 1973,#53 ; Sinclair 1974,#54 ; Satinder 1982,#55 ; Rönnbäck 1988,#56 ; Vacca, Serra 2002,#57).

Une seule étude, réalisée sur le singe, avance au contraire que l'effet de faibles doses de morphine a un effet de réduction de l'appétence pour l'alcool (Kornet, Van Vlaardingen 1992,#58).

Vb. Evolution de la consommation d'alcool au cours du traitement

Trois études rétrospectives étaient en faveur d'une augmentation de la consommation d'alcool au cours du traitement par méthadone.

En 1973, Schut et al. (#59) ont questionné leurs patients sur l'évolution de leur consommation d'alcool à différentes étapes de la prise en charge. 68% des patients affirmaient ne pas consommer du tout d'alcool lorsqu'ils consommaient quotidiennement des opiacés illicites contre 38% après dix-huit mois de traitement par méthadone, et 20% déclaraient boire « plus » ou « beaucoup plus » qu'avant l'initiation du traitement.

Anglin et al. (1989,#60) mettaient également en évidence une augmentation de la consommation d'alcool, mais celle-ci n'était pas attribuable à la méthadone, puisque cette augmentation était aussi notée dans un groupe de patients non traités par méthadone.

Enfin, parmi 68 patients traités par méthadone depuis en moyenne cinquante mois, une étude retrouvait une majoration non significative de 19 à 33% des patients déclarant une consommation fréquente d'alcool entre la période de traitement et celle la précédant. Cependant, leur consommation d'alcool avant traitement n'était évaluée qu'à postériori pouvant constituer un biais (Rittmannsberger, Silberbauer 2000,#61).

Selon neuf études, la mise sous méthadone n'entrainait aucune modification de la consommation d'alcool.

Deux études prospectives randomisées avaient comparé méthadone et buprénorphine sans retrouver d'augmentation significative de la consommation d'alcool sous méthadone (Strain, Stitzer 1996,#62 ; Shottenfeld, Pakes 1998,#63).

Une étude randomisée, réalisée sur six mois, comparant méthadone orale et injectable (Strang, Marsden 2000,#64), ne constatait aucun changement significatif de la consommation d'alcool, mais une diminution de l'usage de benzodiazépines, de crack et de cocaïne.

Quatre études prospectives (Marcovici, Mc Lellan 1980,#65 ; Rounsainville, Weissmann 1982,#66 ; Simpson, Sells 1990,#67 ; Gossop, Marsden 2000,#68) s'accordaient sur l'absence de changement significatif de la consommation d'alcool. L'une d'entre elles s'était déroulée sur une période de douze ans (Simpson, Sells 1990,#67).

L'étude de Gossop et al. (2000,#68) s'était intéressée à la consommation et aux modes d'usage d'alcool chez 753 usagers de drogues inclus dans quatre types de traitements : deux modes de traitement résidentiel, deux modes de traitement par méthadone en ambulatoire (un programme de maintenance et un programme de réduction de consommation).
Le taux de rétention à un an était de 70%. Les perdus de vue ne présentaient pas de différence significative au début de l'étude avec les patients encore en traitement, notamment sur la situation vis-à-vis de l'alcool.

Plus d'un tiers des patients inclus rapportaient un usage problématique ou très problématique d'alcool. Cette caractéristique avait déjà été rapportée dans d'autres études (Hunt, Strug 1986,#69 ; Joseph, Appel 1985,#70).
Lors du suivi à un an, quelques améliorations étaient constatées parmi les plus gros consommateurs d'alcool, sur les paramètres de fréquence et de quantité.
Au total, aucun changement significatif n'était retrouvé dans la consommation d'alcool, le comportement d'environ trois quart des patients restant inchangé au cours du suivi.

Dans l'étude de Fairbank et al. (1993,#71) concernant 513 héroïnomanes sous méthadone, la consommation à un an de drogues illicites, de benzodiazépines et de méthadone « illégale » était en recul mais la proportion de buveurs importants (plus de cinq verres par jour au cours des quatre-vingt-dix derniers jours) restait stable (28% vs 26%), que les patients soient encore sous méthadone ou non.

Enfin, si l'étude rétrospective de Green et al. (1978,#72) était en faveur d'une augmentation modérée de l'usage excessif d'alcool sous méthadone, la plupart des patients présentaient déjà une consommation excessive d'alcool avant mise sous traitement.

Trois études étaient en faveur d'une diminution de la consommation d'alcool au cours du traitement par méthadone.

Parmi ces trois études, deux, (Jackson, Korts 1982,#73 ; Stimmel, Hanbury 1982,#74) se basaient sur l'évaluation de la même cohorte de patients, distinguant un groupe de patients alcoolo-dépendants et un groupe de patients non alcoolo-dépendants à l'instauration du traitement par méthadone.
Une baisse de la consommation d'alcool en cours de traitement par méthadone était constatée dans les deux groupes. Celle-ci prédominait dans le groupe des alcooliques « actifs » ayant la consommation initiale d'alcool la plus importante.
Caputo et al. (2002,#42) avaient comparé l'évolution de la consommation d'alcool chez des patients entrant dans un processus de soins pour leur dépendance aux opiacés. Les 359 héroïnomanes retenus dans cette étude étaient non dépendants à l'alcool, et avaient été répartis en deux groupes : ceux recevant un traitement par la méthadone, et ceux recevant un traitement symptomatique classique des signes de manque liés au sevrage des opiacés. Cette étude mettait en évidence une baisse de la consommation après quatre semaines sous

méthadone dans un groupe de patients dépendants à l'héroïne non alcoolo-dépendants mais pas chez ceux n'étant pas traités pas méthadone.
Dans les deux groupes, les patients avaient bénéficié d'un suivi psycho-social identique. Parmi les sujets abstinents à l'alcool à l'entrée de l'étude, un nombre significativement plus important s'était mis à boire dans le groupe sans méthadone.
Le mécanisme impliqué dans cette diminution de la consommation d'alcool au cours du traitement par méthadone demeurait inconnu, mais il se pourrait que la méthadone puisse dans quelques cas constituer un substitut à l'alcool.

Enfin, l'étude d'Hillebrand (2001,#43) avait comme hypothèse que si l'alcool était utilisé à des fins précises (par exemple augmenter l'effet des autres drogues), les patients ne désiraient alors pas changer leurs habitudes ; en revanche, ceux utilisant l'alcool sans aucun but précis étaient plus enclins à diminuer voire arrêter leur consommation.

Vc. Complications cliniques et facteurs de vulnérabilités

Rounsaville et al. en 1983 relèvent que sur 533 héroïnomanes traités, l'alcoolisme est un problème fréquent, que la plupart des sujets héroïnomanes alcooliques présentent ce problème antérieurement à la dépendance opiacée, que le traitement de la dépendance opiacée n'interfère pas dans le niveau de l'alcoolo-dépendance et que comparés aux non-alcooliques, ces sujets présentent une enfance plus marquée par les rejets et les ruptures, plus de problèmes médicolégaux et de polytoxicomanie, plus de problèmes sociaux et un taux plus élevé de troubles psychiatriques. Leur pronostic est moins bon à six mois de traitement (1983,#75).
Dans une autre étude évaluant l'attitude par rapport à l'alcool chez des individus en traitement de maintenance par la méthadone, il apparait que la consommation d'alcool est très largement conditionnée par les facteurs socio-culturels plus que par le traitement en lui-même (Lowe, Shewan 1999,#76).

Hunt et al. (1986,#69), en comparant des héroïnomanes traités par méthadone et hors d'un système de soins, constatent que les patients sous méthadone consomment plus d'alcool que

la population générale, mais que cette consommation est équivalente à celle des héroïnomanes non traités.
Ce trouble touche 16% de la population d'usagers de méthadone étudiée. Cette population est marquée par l'errance, la recherche de l'effet euphorisant des drogues, consommant d'autres substances avec une polydépendance ayant débuté précocement dans l'adolescence et de nombreux échecs thérapeutiques.

El-Bassel et al., en 1993 (#77), examinent 201 patients traités par méthadone dans trois centre de soins : un cinquième d'entre eux présente les critères de dépendance à l'alcool.
Les auteurs rapportent plus de somatisations, de comportements obsessionnels compulsifs, de dépression, d'anxiété phobique et de psychose.
La dépendance à l'alcool y est associée à plus d'années d'échanges de seringue, d'abus de drogue et d'alcool, de symptômes psychiatriques et des posologies de méthadone plus faibles.

Chatham et al., en 1997 (#78), constatent que les gros buveurs en traitement de maintenance par méthadone sont, à un an, plus vulnérables à un usage sévère de cocaïne.

Ottomanelli, dans une revue de la littérature de 1999 sur méthadone et abus d'alcool (#41), constate un excès de consommation par rapport à la population générale, mais comparable à celui des sujets à comportement à risque ou sous stress, comme les étudiants ou les patients en milieu médical d'urgence.
A l'inverse de ce qui était attendu, il relève que les patients sous traitement substitutif et non alcooliques demandent des posologies plus élevées.

Vd. Conséquences de la consommation associée d'alcool

Certains auteurs considèrent la dépendance à l'alcool comme un facteur d'échec des cures de méthadone (Kreek 1981,#52 ; Joseph, Appel 1985,#70).
Ces derniers se sont concentrés sur les patients traités par la méthadone à New York de 1974 à 1977.

L'alcool est dans 26 % des cas facteur d'arrêt de la cure et la seconde cause de décès après les opiacés. La survie à dix ans après traitement est plus faible que pour les consommateurs sociaux ou modérés d'alcool (#70).
Cependant, des travaux ne relevaient pas de différence concernant le pronostic en terme de traitement substitutif (Rounsaville, Weissman 1982,#66 ; Stimmel, Hanbury 1982,#74 ; Kaufman, 1982,#79).

Pour Chatham and al. (1995,#80 ; 1997 ;#78), les patients dépendants à l'alcool restaient plus longtemps en MMT que les patients consommateurs d'alcool mais non alcoolo-dépendants. Les bénéfices du traitement par méthadone concernaient la quantité d'alcool consommée, la diminution d'usage d'opiacés, les symptômes liés à la consommation d'alcool, l'amélioration des relations sociales et du fonctionnement global.
Plusieurs études avaient mis en évidence que les patients présentant un mésusage de l'alcool présentaient plus souvent des symptômes dépressifs que les autres (Maddux, Elliot 1975,#81 ; Rounsaville, Weissman 1982,#66 ; El-Bassel, Schilling 1993,#77 ; Weiss, Mirin 1988,#82 ; Marcovici, Mc Lellan 1980,#65 ; Khuri, Millman 1984,#83).
Plusieurs études post-mortem confirment que l'usage continu d'opiacés en combinaison avec l'alcool est souvent à l'origine du risque de surdoses et donc un facteur important de mortalité (Joseph, Appel 1985,#70 ; Best, Gossop 1999,#84 ; Baden 1970,#85 ; Darke, Zador 1996,#86 ; Gossop, Griffiths 1996,#87).

L'usage excessif d'alcool a été reconnu comme la première cause de décès en cours de traitement et la deuxième après la fin du traitement (Joseph, Appel 1985,#70 ; Cherubin, Mc Cusker 1972,#88).
Il est impliqué également dans la morbidité des toxicomanes essentiellement en raison du retentissement de l'alcool sur le foie et sa fonction (Hartman, Kreek 1983,#89 ; Maddux, Elliott 1975,#81 ; Baden 1970,#85 ; Stimmel, Vernace 1972,#90 ; Force, Millar 1974,#91).

Ve. Quelles peuvent-être les raisons d'une consommation d'alcool pendant un traitement de maintenance par méthadone ?

Alcoolisation en lien avec un sous-dosage ?

Lubrano et al. (2002,#92) avaient étudié chez 84 patients traités par méthadone la relation entre posologie de méthadone et historique du patient, dimensions psychologiques et échelle visuelle analogique (EVA) pour le craving.
Ils observaient chez les patients avec posologies plus faibles de méthadone plus de symptômes psychopathologiques et un craving plus important pour l'héroïne et l'alcool.
Ils en concluaient qu'une posologie appropriée de méthadone minimise le craving pour l'héroïne et l'alcool et réduit le risque de troubles psychopathologiques durant le traitement.

Dépendance à l'alcool parallèle à la dépendance aux opiacés ?

Comme vu précédemment environ 20% à 50% des patients en traitement par méthadone présentent des troubles liés à l'alcool.
Stenbacka et al. (2007,#93) rapportent que « les usagers de drogue entrant en traitement de maintenance par méthadone ont souvent de multiples problèmes d'usage de drogue. Les opiacés sont généralement la première drogue d'usage, mais les benzodiazépines, seules ou associées aux amphétamines et au cannabis, et l'alcool sont aussi courants chez ces patients ».

La recherche d'effets psychotropes / et ou d'ivresses :

Dans l'étude de Herd (1993,#94), 246 sujets ont été interrogés sur leurs habitudes de consommation d'alcool et de substance psychoactives (modalités de consommation d'alcool, contexte d'alcoolisation, motivation à prendre alcool et autres drogues de manière simultanée).
Il apparaissait que « les facteurs les plus puissants prédisant des troubles liés à l'alcool étaient la fréquence des ivresses et le fait de boire pour renforcer l'effet d'autres drogues.

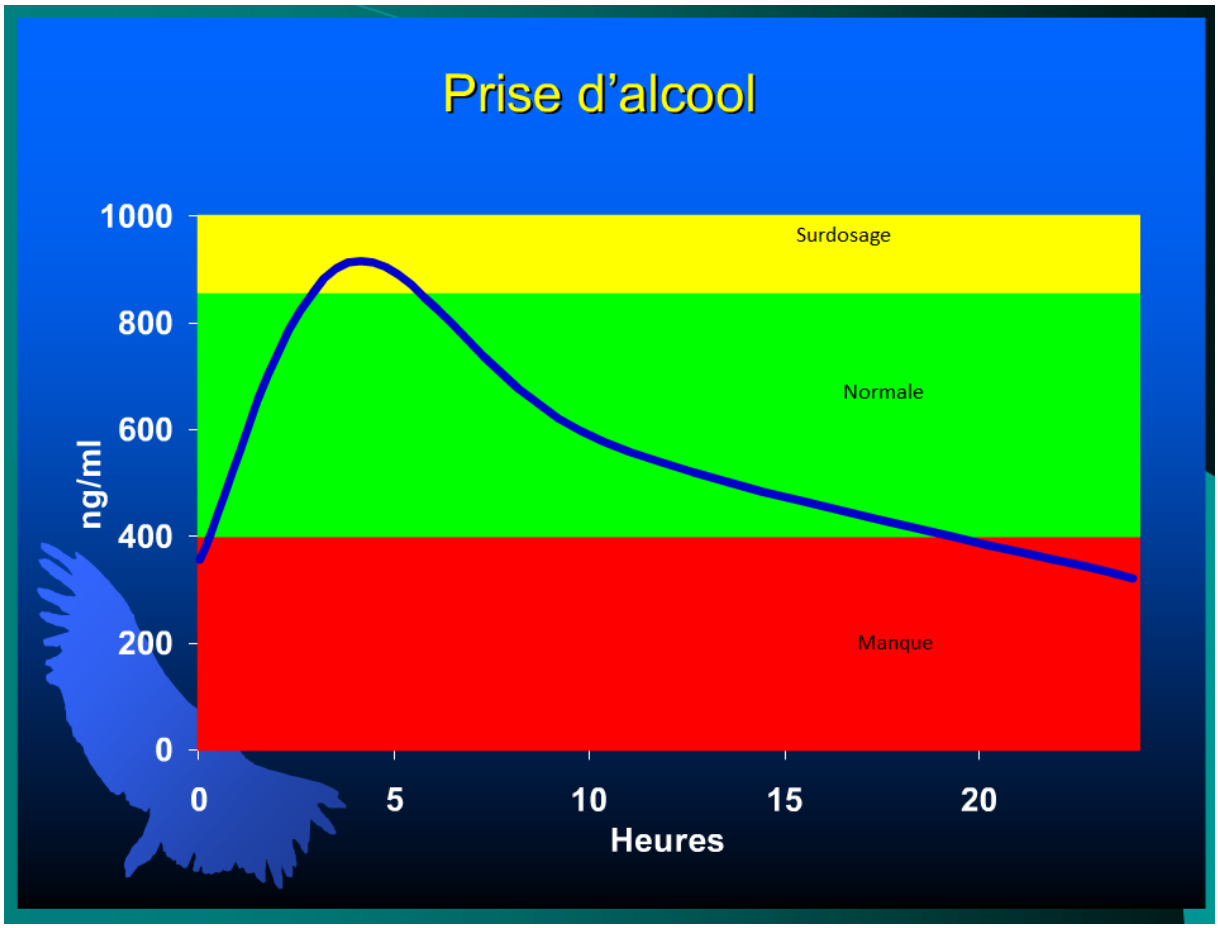
L'alcoolisation massive, et le fait de boire pour éviter de se sentir mal à cause d'une drogue, étaient également significativement associés aux problèmes d'alcool ».

L'usager de drogues est souvent un chercheur de sensation (**Echelle de Zuckermann**) :

- recherche de danger / d'aventure (attrait pour le sport et les conduites à risques impliquant vitesse et danger),
- recherche d'expériences (attrait d'activités intellectuelles et sensorielles),
- désinhibition (attrait pour la boisson, l'alcool, les excès sexuels),
- susceptibilité à l'ennui.

Il existe des interactions pharmacodynamiques entre les effets psychotropes de l'alcool et ceux de la méthadone.
La consommation d'alcool entraîne la libération d'opiacés endogènes, les endorphines. Celles-ci ont des propriétés euphorisantes, anxiolytiques, antalgiques ainsi qu'un effet dopant naturel.
Lorsqu'alcool et méthadone sont consommés simultanément, les effets des opiacés endogènes et exogènes peuvent se cumuler.
D'autre part, l'alcool permet de faciliter l'association entre récepteurs aux opiacés et protéines G, potentialisant par la même les effets des opiacés.

Sur le plan pharmacocinétique, la consommation d'alcool a pour conséquence une augmentation du pic plasmatique (majoration du risque de dépression respiratoire) et une accélération de la pente d'élimination de la méthadone (signes de manque apparaissant avant la prise suivante).
Il s'agit d'un effet turbo recherché par des patients sous-dosés.



Graphique 2 : Effets de la prise d'alcool en parallèle de la prise de méthadone

Vf. Autres facteurs influençant la dépendance à l'alcool chez les patients en traitement de maintenance par la méthadone

La cocaïne :

Les taux de co-consommation de cocaïne et d'alcool sont élevés (Magura, Rosenblum 2000,#95).

L'alcool peut être utilisé chez les consommateurs de cocaïne pour atténuer les effets négatifs de la cocaïne en phase de descente (nervosité, insomnie). Environ 60% des sujets interrogés

dans l'étude de Magura affirmaient boire pour compenser les effets de manque liés à l'arrêt de la cocaïne.

L'hépatite C :

Les individus qui se savaient atteints d'hépatite C diminuaient leur consommation d'alcool (Mc Cusker 2001,#96). Ceux qui étaient certains de ne pas être atteints par cette affection buvaient plus.

VI. ANALYSE DE LA LITTERATURE : BENZODIAZEPINES ET METHADONE

Les premières utilisations des benzodiazépines par les médecins remontent aux années 60. Celles-ci sont rapidement devenues le traitement de choix de l'anxiété et de l'insomnie.

Elles avaient remplacé les barbituriques, car considérées à l'époque comme plus fiables, avec moins d'effets secondaires néfastes, une dépendance moindre et un plus faible risque de surdose.

Malgré des problèmes de dépendance rapidement observés au cours des années 70 et 80, elles ont continué d'être fréquemment prescrites par les cliniciens.

Plus récemment, il a été observé que la consommation illicite de benzodiazépines, en particulier par les consommateurs d'opiacés, est particulièrement répandue et constitue un problème important pour ceux sous traitement ou non.

VIa. Epidémiologie

Les patients sous méthadone sont les principaux consommateurs de benzodiazépines sur une durée prolongée, ce qui constitue un problème dans de nombreux pays (Strang, Griffiths 1994,#97).
Jusqu'à 90% des patients suivis dans les centres de soins reconnaissaient avoir consommé des benzodiazépines au cours de l'année précédente (Perera, Tulley 1987,#98).
Dans la cohorte de sujets sous traitement par méthadone de Gelkopf et al., en 1999, 66,3% d'entre eux déclaraient une consommation régulière de benzodiazépines, avec 50,8% de dépendance actuelle mesurée. Au sein de cette cohorte, 45% des patients avaient arrêté les produits dans le premier mois de traitement, mais 27% des non-abuseurs le devenaient (#99).

VIb. Benzodiazépines les plus consommées et leurs effets

Dès 1981, Stitzer et al. constataient une surconsommation des benzodiazépines chez 67% à 70% des 29 patients traités par méthadone dans deux centres spécialisés. La molécule à l'origine de l'abus était le diazépam dans 93% des cas. Dans cet échantillon, la majorité des sujets rapportaient consommer du diazepam dans l'heure suivant la prise de leur traitement substitutif pour accroître ses effets. La posologie moyenne de méthadone était de 40 mg/j à 45 mg/j, avec pour 30% des sujets des doses quotidiennes de 70 mg à 300 mg (Stitzer, Griffiths 1981,#100).

Gelkopf et al. (#99) en 1999 dans leur cohorte israélienne, relevaient que le flunitrazépam (arrêt de commercialisation en France en avril 2013) était la benzodiazépine la plus communément consommée (92,9%) suivie du diazépam (54,3%) et de l'oxazépam (38,6%).

Trudeau (Trudeau 1994,#101) rapportait, sur 112 sujets en centre de soins pour toxicomanes, 53 patients abusant spécifiquement de clonazepam.

En France, l'enquête Oppidum d'octobre 2012 (#102), menée en centre de soins spécialisés pendant quatre semaines, retrouvait que l'oxazépam (24%) et le diazépam (19%) étaient les benzodiazépines les plus consommées.

A force de consommer des benzodiazépines à forte dose, obtenues sur ordonnance ou de manière illicite, les usagers deviennent extrêmement tolérants aux effets sédatifs de celles-ci (Seivewright, Dougal 1993,#103).
Ils les consomment soit pour leurs propres effets, soit afin d'accroître les effets d'une drogue primaire, soit pour soulager les premiers symptômes de manque d'autres drogues.
Plusieurs études soulignent le fait que les patients, en grande majorité, signalent que le diazepam augmente ou renforce les effets de la méthadone (Budd, Walkin 1979,#104 ; Stitzer, Griffiths 1981,#100).
L'une d'entre elles a permis de relever une augmentation sensible des effets physiologiques et subjectifs des opiacés, lorsque benzodiazépines et méthadone étaient administrées simultanément (Preston, Griffiths 1984,#105).

Farré et al. (1998,#106), en 1998, ont comparé en double insu les effets du flunitrazepam à 1 mg, 2 mg et 4 mg, à ceux du triazolam 0,5 mg et 0 ,75 mg et ceux d'un placebo chez dix patients traités par méthadone sur les plans physiologiques, cognitifs et les effets subjectifs mesurés par l'échelle ARCI (Addiction Research Center Inventory). Ces substances, tout particulièrement le flunitrazepam, et les doses élevées, procurent une sédation et une euphorie.

Lintzeris et al, en 2006, dans une étude en double insu portant sur huit sujets traités par méthadone et huit par buprénorphine, évaluent les effets de 10 mg et 20 mg de diazepam versus placebo à six heures de la prise.
Les effets sont comparables à 10 mg et 20 mg en termes de sédation, de sentiment d'effet de drogue, d'euphorie et d'altération cognitive. Les effets physiologiques sont limités. L'ensemble de ces effets est particulièrement marqué pour la méthadone.
Ils considèrent que le diazepam perturbe de façon significative la réponse au traitement de substitution opiacé par la méthadone et la buprénorphine (2006,#107).

Les substances les plus toxicomanogènes parmi les benzodiazépines sont celles présentant soit un profil sédatif marqué type diazepam, soit une courte demi-vie avec un effet de pic notable type oxazepam.

VIc. Complications cliniques et facteurs de vulnérabilité

D'après l'étude de Bleich et al. en 1999 (Bleich, Gelkopf 1999,#108), au sein de leur cohorte de 148 patients sous méthadone, les abus de benzodiazépines à un an touchent 63 sujets et 85 sont non abuseurs.
Les patients abusant de benzodiazépines sont plus fréquemment célibataires, sans emploi, avec des antécédents personnels carcéraux et familiaux addictifs ou mentaux.
Leur expérimentation de l'héroïne et de la cocaïne est plus précoce, avec des consommations plus importantes de ces produits.
Ils présentent plus de psychopathologies, avec une humeur plus dépressive à l'ASI (Attachement Style Interview). De plus, ils sont plus fréquemment contaminés par le VHC avec plus de comportements à risque vis-à-vis du VIH et du VHC.

Les auteurs recommandent d'instaurer une prise en charge pharmacologique et psychologique renforcée pour ce type de patients.

Ces facteurs de vulnérabilité sont communs à plusieurs autres études.
A noter également que les patients sous méthadone consommant des benzodiazépines non prescrites avaient besoin de posologies de méthadone plus importantes, et présentaient davantage de polyconsommation, davantage de dysfonctionnements psychopathologiques et sociaux. (Gelkopf, Bleich 1999,#99 ; Darke, Swift 1993,#109).
Cependant, le fait de suivre un traitement avait permis de réduire efficacement la consommation de benzodiazépines non prescrites. (Gossop, Edwards 1999,#110).

VId. Risques éventuels d'une prescription de benzodiazépines aux usagers de méthadone

Une prescription prolongée de benzodiazépines est susceptible de favoriser les comportements à risque et les dommages induits (Bleich, Gelkopf 1999,#108).

Les conséquences d'une consommation de benzodiazépines par des patients sous méthadone sont néfastes : altération de leur santé physique, augmentation des injections, avec réduction des échanges sociaux (Gelkopf, Bleich 1999,#99 ; 1999,#108 ; Darke, Swift 1993,#109). Cependant, ceci peut éventuellement être davantage expliqué par les patients eux-mêmes que par les benzodiazépines.

Des doses importantes de benzodiazépines (supérieures à 30 mg de diazépam ou d'un équivalent) s'accompagnaient dans certains cas de déficiences cognitives.

Les benzodiazépines sont impliquées dans de nombreux décès consécutifs à un cocktail incluant de la méthadone, de la buprénorphine et/ou de l'alcool.

Il est prouvé que de nombreux patients se procurent des benzodiazépines en plus de leur prescription médicale, avec risque de consommation irrégulière ou dangereuse.

Enfin, cette prescription peut inciter à la dépendance. Ce risque est accru en cas de consommation de benzodiazépines à effet rapide procurant une euphorie.

VIe. Avantages éventuels d'une prescription de benzodiazépines aux usagers de méthadone

Elle permet de tenter de contrôler la consommation de benzodiazépines en favorisant les benzodiazépines à demi-vie longue, peut limiter l'approvisionnement au marché noir et inciter l'usager à poursuivre son suivi médical.

Elle est susceptible d'avoir un effet en tant que traitement symptomatique chez des patients ayant des difficultés à gérer leur propre situation.

Conclusion :

L'ensemble de cette revue bibliographique montre l'importance de ces co-dépendances alcoolo-benzodiazépiniques chez les héroïnomanes.

Celles-ci sont corrélées à de nombreux indicateurs péjoratifs : plus de recherche d'effet euphorisant des substances, plus grande sévérité et ancienneté de la dépendance, plus de comorbidités psychiatriques anxieuses ou dépressives, plus de risque de développer une cocaïnomanie ou d'avoir des complications somatiques et des comportements à risque, VIH et VHC.

Leur pronostic est plus sévère et leur prise en charge difficile nécessite des interventions thérapeutiques multiples.

Les prescriptions médicamenteuses doivent être prudentes, les psychotropes pouvant être détournés pour rechercher des effets psychoactifs.

VII. TRAITEMENTS DES DEPENDANCES ALCOOLIQUES ET BENZODIAZEPINIQUES

VIIa. Traitement de l'alcoolo-dépendance

Historiquement, le traitement de l'alcoolo-dépendance s'appuie sur le sevrage.

L'accompagnement psychosocial au cours du sevrage est le fondement même de la prise en charge de toute personne en difficulté avec l'alcool.
Celui-ci a trois fonctions essentielles :

- l'information du patient, son soutien, dans une ambiance propice à la confiance. Ceci favorise la prévention, le contrôle des symptômes et des accidents du sevrage et la diminution des doses de médicaments,
- débuter ou poursuivre une psychothérapie devant se poursuivre au-delà du sevrage, afin de permettre au patient d'associer bien-être et abstinence. Un travail de revalorisation de l'image de soi et de restauration narcissique de la personne est essentiel. Il peut s'agir d'une psychothérapie individuelle, de psychothérapies de groupes, de thérapies familiales ou de couples, de thérapies comportementales,
- l'accompagnement social, qui permet d'aider le sujet dans ses éventuelles démarches administratives, qu'elles soient liées à l'identité, à l'accès au soin, à l'accès au logement ou à l'insertion professionnelle.

Les moyens médicamenteux interviennent en complément de la prise en charge psychosociale.
Après explication au patient du déroulement du sevrage et de son suivi, le traitement repose sur des apports hydriques suffisants associés à la prescription de benzodiazépines.
Les benzodiazépines sont le traitement de référence du syndrome de sevrage alcoolique, car elles permettent d'en réduire l'incidence, la sévérité et les complications.

Le maintien de l'abstinence repose sur trois molécules ayant obtenu l'AMM dans cette indication : le disulfirame, l'acamprosate et la naltrexone, un antagoniste des opiacés contre-indiqué en association avec un traitement substitutif.
La naltrexone a d'ailleurs été proposée dans cette indication à la suite du constat de son efficacité sur les alcoolisations massives des héroïnomanes sevrés.
Une autre option est d'obtenir une réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'à un faible niveau plutôt qu'un sevrage, chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque.

Cette méthode s'appuie sur des molécules telles que nalméfène (AMM en 2013) et baclofène (en cours d'évaluation).

VIIa1. Traitement aversif : le disulfirame

Le disulfirame (Esperal©) bloque la dégradation de l'acétaldéhyde par inhibition de l'acétaldéhyde déshydrogénase entraînant, lors d'une consommation d'alcool, un effet antabuse (flush, nausées, vomissements, hypotension artérielle, tachycardie…).
Ces symptômes apparaissent entre cinq et quinze minutes après consommation d'alcool et peuvent durer de trente minutes à quelques heures.

Ce traitement s'adresse à des patients motivés par une abstinence.
Du fait de ses effets secondaires et de sa dangerosité, il ne se prescrit qu'en seconde intention après les médicaments addictolytiques comme l'acamprosate ou la naltrexone.
Il est ingéré à distance de la dernière consommation (idéalement ving-quatre heures) et peut être prescrit sur des périodes limitées repérées comme étant à risque par le patient.

Ling et al. ont proposé à 82 sujets sous méthadone et gros buveurs du disulfirame versus placebo en double insu.
Sur les 35 sujets qui ont terminé l'étude, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes, à six semaines et à un an, sur les critères de maintien dans un cadre de soins, de contrôle des alcoolisations ou des effets indésirables (Ling, Weiss 1983,#111).

Une revue de la littérature de Bickel et al. en 1989, s'intéresse à différentes combinaisons thérapeutiques, thérapies orientées vers l'abstinence ou l'usage contrôlé, disulfirame et association de traitements pharmacologique et psychologique.
L'inefficacité des thérapeutiques est essentiellement liée à l'absence de motivation.
Cependant, l'association de traitements antabuses et comportementaux montre une efficacité relative. Le maintien du traitement substitutif avec délivrance quotidienne de disulfirame dans un programme thérapeutique adapté a permis une diminution significative de la consommation d'alcool (Bickel, Rizzuto 1989,#112).

Dans une méta-analyse de 123 études étalées de 1970 à 2014, Jonas et al. concluent qu'en dépit de la disponibilité du disulfirame depuis les années 50, les essais contrôlés ne montrent

pas de bénéfice sur le maintien du sevrage ou la baisse de la consommation d'alcool. Toutefois, les auteurs soulignent qu'aucun des essais évaluant le disulfirame n'a supervisé l'observance au traitement, ce qui a pu masquer les bénéfices du médicament « qui pourrait être utile chez certains patients ». (Jonas, Amick 2014,#113).

Selon Skinner et al. en 2014, la plupart des schémas d'études concernant le disulfirame ne sont pas adaptés, car ils ne tiennent pas compte de la nécessité d'une étude ouverte. En effet, l'efficacité du traitement est surtout basée sur un effet comportemental, avec une aversion psychologique. Le disulfirame engendre un conditionnement négatif lié à la crainte de l'effet antabuse. Les études en aveugle empêchent d'évaluer cet aspect crucial différenciant le groupe disulfirame du groupe contrôle.
De fait, dans une méta-analyse de 22 études, (Skinner, Lahmek 2014,#114) seules les études ouvertes avec délivrance contrôlée mettent en évidence une efficacité du disulfirame comparé au placebo ou aux autres traitements du maintien de l'abstinence.

VIIa2. Les traitements addictolytiques

Les médicaments addictolytiques visent à corriger les anomalies neurobiologiques induites par l'alcool afin de réduire le craving.

L'acamprosate (Aotal©) possède un mécanisme d'action qui n'est pas clairement défini. Il est à la fois agoniste GABA-A et antagoniste glutamergique. Il semblerait que la fraction active de l'acamprosate, responsable des effets thérapeutiques, soit le calcium associé (homotaurinate de calcium) (Spanagel, Vengeliene 2014,#115).

De nombreuses méta-analyses réalisées en Europe ont démontré que l'acamprosate augmente significativement le taux de patients abstinents (Carmen, Angeles 2004,#116 ; Mann, Lehert 2004,#117 ; Jonas, Amick 2014,#113) et réduit le risque d'alcoolisation massive (Chick, Lehert 2003,#118). Le taux de patients abstinents traités par acamprosate est quasiment multiplié par deux avec des odds ratio respectifs à 1,88 (#116) et 1,95 (#117).
Cependant, deux études réalisées en 2006 (Anton, O'Malley 2006,#119 ; Mason, Goodman 2006,#120) montrent que le médicament ne fait pas mieux que le placebo dans une étude standardisée en intention de traiter.

La naltrexone (Revia©) est un antagoniste des récepteurs opioïdes mu (essentiellement). Elle diminuerait la libération de la dopamine au niveau du système de récompense, et ainsi l'action renforçante de l'alcool et l'envie de consommer.

Elle réduit davantage le craving et le nombre de jours de fortes consommations que l'acamprosate, mais serait moins efficace sur le maintien de l'abstinence (Maisel, Blodgett 2013, #121). Les sujets plutôt fort consommateurs que dépendants seraient davantage répondeurs. (Rösner, Leucht 2008, #122).

Un polymorphisme des récepteurs mu interviendrait dans la susceptibilité individuelle.

Cependant, cette molécule est contre-indiquée chez tout patient recevant un traitement de substitution par buprénorphine ou méthadone en raison des propriétés antagonistes opiacées de son principe actif.

VIIa3. Traitement de réduction de la consommation

Le nalméfène (Selincro©) est indiqué dans la réduction de la consommation d'alcool des adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation à risque élevé, sans signe de sevrage physique, et ne nécessitant pas de sevrage immédiat.

Antagoniste opioïde des récepteurs mu et delta, il serait également agoniste partiel des récepteurs kappa. Ces derniers sont responsables de l'effet dysphorique important survenant au moment du sevrage qui conduit l'individu à reconsommer.

Ainsi, Selincro© aurait à la fois une action sur le craving de récompense (transmission mu) et sur le craving de soulagement (transmission kappa).

En diminuant les effets renforçants de l'alcool, il aiderait le patient à diminuer sa consommation.

Le traitement doit être pris lorsque le patient en ressent le besoin, les jours où il anticipe un risque de consommation (idéalement une à deux heures avant ou le plus tôt possible si le patient a commencé à boire). La posologie est de un comprimé maximum par jour.

Cette molécule est par ailleurs contre-indiquée chez tout patient recevant un traitement de substitution par buprénorphine ou méthadone en raison des propriétés antagonistes opiacées de son principe actif.

Il est bien entendu prescrit dans le cadre d'un accompagnement psychosocial centré sur l'adhérence au traitement et à la réduction de consommation.

VIIa4. Traitement en cours d'évaluation

Le baclofène (Lioresal©), en activant les récepteurs GABA-B, diminue les effets renforçateurs de l'alcool.
Ainsi, il aurait une action anti-craving (de récompense et soulagement) et diminuerait le risque de rechute.
La recommandation temporaire d'utilisation du baclofène dans l'alcoolo-dépendance publiée par l'ANSM en mars 2014 offre désormais un cadre médico-règlementaire pour la prise en charge des patients en attendant les résultats des études contrôlées qui pourraient permettre l'obtention d'une AMM (Alpadir, Bacloville).
Les deux indications entrant dans le cadre de cette RTU sont, d'une part l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles et, d'autre part, la réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haute risque et en échec des traitements disponibles.

VIIb. Traitement des dépendances benzodiazépiniques

Le traitement des dépendances médicamenteuses benzodiazépiniques est moins standardisé.

La littérature suggère une réduction progressive des posologies sur plusieurs semaines en y associant un soutien psychologique et une médication adjuvante antidépressive si nécessaire (Ashton 1994,#123).

Dans leur étude, Alexander et Perry, en 1991, distinguent deux types de sevrage.
Les sevrages de bas dosages, possibles en un mois, et ceux à hauts dosages, supérieurs à 40 mg d'équivalent diazépam par jour, à étendre sur huit mois avec une diminution rapide en début de cure et puis passage vers des benzodiazépines à demi-vie longue type diazépam (Alexander, Perry 1991,#124).

Ces deux propositions thérapeutiques s'adressent à des sujets dépendants aux benzodiazépines désireux d'atteindre l'abstinence, mais peu à ceux recherchant une sensation d'euphorie.

Bleich et al., en 2001 (2001,#125), proposent chez des patients traités depuis au moins un an par méthadone et abusant de benzodiazépines, un traitement par clonazépam débutant à 6 mg puis à dose adaptée selon l'appétence aux benzodiazépines en évitant le surdosage.
Les critères de succès sont l'absence d'usage de benzodiazépines au-dessus des doses prescrites pendant trois jours consécutifs. Cette cure s'est avérée concluante pour 75% des sujets à six mois.

Weizman et al. publient en 2003 le résultat d'une étude en ouvert comparant l'efficacité d'un sevrage progressif par clonazépam par rapport à une maintenance par clonazépam chez 66 héroïnomanes traités par méthadone et abusant de benzodiazépines.
Les taux de succès des deux groupes sont respectivement de 27,3% et 78,8% à deux mois et à un an. Les facteurs déterminants du succès de la seconde cohorte sont la présence d'un trouble psychiatrique axe I du DSM IV et l'absence de personnalité antisociale.
Les auteurs concluent à l'efficacité d'une stratégie de maintenance par clonazépam chez les patients traités par méthadone présentant une dépendance ancienne aux benzodiazépines et dont les tentatives de sevrage se sont soldées par des échecs. Les comorbidités psychiatriques ont très vraisemblablement un rôle important à jouer dans le choix des modalités du traitement et influencent son résultat (Weizman, Gelkopf 2003,#126).

Fatseas et al. relèvent en 2006 que la procédure de sevrage qui a le plus de chance d'aboutir est la substitution de la ou des benzodiazépines d'abus par une benzodiazépine à demi-vie longue, puis, après quelques jours de stabilisation, de réduire sa posologie de 25% par semaine.
La place du diazépam dans cette procédure de substitution prête à discussion. Si les données relatives aux risques de détournement particuliers du diazépam, apparaissent insuffisantes pour contre-indiquer son utilisation dans le sevrage, les études disponibles ne permettent pas d'affirmer la supériorité du diazépam comparativement à une autre molécule à cinétique longue. (Fatseas, Lavie 2006,#127).

Ces propositions thérapeutiques multiples montrent les limites de la prise en charge de ces types de patients.

Les pistes les plus intéressantes semblent être les suivantes :

- favoriser les relations entre soignants, médecins, infirmières en CSST, pharmaciens des réseaux de ville et l'information des patients,
- respecter les règles de prescription des traitements substitutifs sur ordonnances sécurisées, maintenir un cadre de soins substitutifs assoupli avec un renforcement des propositions thérapeutiques psychologiques et un contrôle de la dispensation des traitements,
- proposer des traitements spécifiques de l'alcoolisme, même si leur efficacité est discutée,
- éviter les prescriptions de benzodiazépines chez les sujets antisociaux, pour lesquels sont préférés les antipsychotiques et thymorégulateurs,
- traiter les psychopathologies anxieuses, dépressives ou psychotiques associées.

VIII. DESCRIPTION DE L'ETUDE

VIIIa. Objectifs

Objectif principal :

Evaluer la consommation d'alcool et de benzodiazépines des patients ayant initié la méthadone en médecine de ville, au cours de l'année qui suit leur inclusion dans le protocole ANRS Méthaville.

Objectif secondaire :

Cibler les profils de patients potentiellement à risque d'overdose au cours de leur traitement par méthadone en médecine de ville.

VIIIb. Type d'étude

Il s'agissait d'une enquête prospective descriptive effectuée en sous-groupes de l'étude Méthaville, menée ici exclusivement parmi les patients ayant initié la méthadone en médecine générale.

L'évaluation s'était faite de façon quantitative par :

- Fiches médicales de suivi, remplies à intervalles réguliers par le médecin généraliste et associées à la réalisation de bandelettes urinaires de dépistage
- Recueil de données sur déclaration du patient lors d'enquêtes téléphoniques
- A l'entrée, à trois mois, à six mois et à douze mois

L'étude Méthaville est un essai pragmatique réalisé entre 2009 et 2012 par l'Inserm U 912, avec l'ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales), dont les objectifs sont :

- de vérifier la faisabilité et l'acceptabilité par les médecins et les patients de la primo-prescription de la méthadone en médecine de ville,

- de montrer que les principaux critères d'efficacité (abstinence aux opiacés non prescrits, engagement et rétention en traitement, satisfaction vis-à-vis des soins) ne sont pas inférieurs dans le cadre d'une induction en ville par rapport à une induction en centre spécialisé.

Méthaville a été réalisé sur 10 sites en France, sur 221 patients randomisés (155 en médecine de ville, 66 en CSAPA).

Cette étude a la particularité de ne pas porter sur le médicament en lui-même mais sur le dispositif de prescription du médicament. Il s'agit d'un essai randomisé à deux bras, multicentrique et sans insu, comparant deux stratégies de prise en charge par la méthadone. La randomisation porte sur le lieu de prescription initiale : en CSAPA ou en médecine de ville.

VIIIc. Méthodologie

VIIIc1. Patients

Inclusions :

147 patients (8 refus d'inclusion dans le bras médecine de ville) ont été inclus entre janvier 2009 et janvier 2011 (deux ans d'inclusion et un an de suivi) parmi les patientèles de vingt-huit médecins généralistes répartis sur le territoire français, formés à la primo prescription de méthadone.

Critères d'inclusion :

- dépendance aux opiacés,
- indication à un traitement par méthadone,
- patients susceptibles d'être suivis sur un an,
- âge supérieur à 18 ans.

Critères d'exclusion :

- patients ayant déjà bénéficié d'un traitement par méthadone il y a moins de trente jours,
- patients avec suivi non envisageable

VIIIc2. Evaluation de la consommation d'alcool et de benzodiazépines

Critères d'abus et dépendance à une substance selon le DSM IV :

Abus d'une substance :

Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de douze mois :

- utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison,
- utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux,
- problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance,
- utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents.

Dépendance à une substance :

Présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

- tolérance (quantité ou effet),
- sevrage (syndrome),
- substance souvent prise en quantité plus importante ou prolongée,
- désir persistant,
- beaucoup de temps passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance,
- activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes qui ont été abandonnées,
- utilisation de la substance poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent.

Définitions liées au mésusage de l'alcool selon les recommandations de la Société Française d'Alcoologie parues en 2015 (#128) :

Le mésusage :

Le mésusage comprend les types d'usage entraînant des conséquences négatives et ceux à risque d'en entraîner. Par définition, le mésusage de l'alcool comprend l'usage à risque et les troubles liés à l'usage de l'alcool.

L'unité de mesure définissant les seuils de risque en France est le verre standard.
Un verre standard correspond à une quantité d'alcool pur de 10 grammes, équivalent approximativement à 10 cl de vin, 25 cl de bière à 5% vol, ou à 3 cl d'alcool à 40% vol.
En France, ce seuil de risque est situé à 21 verres par semaine pour les hommes et 14 verres pas semaine pour les femmes.

La consommation d'alcool à risque :

L'alcoolisation à risque correspond à la forme la moins sévère de mésusage. Bien qu'étant asymptomatique, elle est susceptible d'entraîner à plus ou moins long terme des dommages.

Ce risque peut se présenter sous deux formes :

- Un risque différé et cumulatif, avec augmentation de la morbidité et de la mortalité en France au-delà de 21 verres par semaine chez l'homme et de 14 verres par semaine chez la femme,
- Un risque immédiat, la consommation pouvant devenir nocive dans certaines circonstances :
    - en cas de conduite à risque (conduite de véhicule, poste de sécurité),
    - en cas de risque individuel (consommation rapide ou associée à d'autres substances psychoactives, pathologies organiques ou psychiatriques associées, modification de la tolérance, situations physiologiques particulières…).

La consommation d'alcool et de benzodiazépines a été recueillie à zéro mois, trois mois, six mois et douze mois de l'initialisation du traitement par méthadone.
Elle provenait d'une part de la déclaration du patient lors d'enquêtes téléphoniques, et d'autre part était rapportée par le médecin généraliste sur les fiches médicales de suivi.
La consommation d'alcool a été analysée en fonction de deux test : le test **Audit** (Alcohol Use Disorders Identification Test) et l'**Audit-C** (correspondant aux trois premiers items de l'Audit).
Ces deux tests sont les plus validés pour toutes les populations (adolescents, femmes enceintes et population générale) et demeurent les questionnaires de référence avec une bonne spécificité et sensibilité.

L'Audit :

Il a été mis au point par l'OMS pour dépister les consommations excessives d'alcool.
Il possède une bonne sensibilité et spécificité particulièrement pour les patients ayant un usage nocif et serait supérieur au questionnaire Deta (Cage).
Il comporte dix questions portant sur la consommation d'alcool et son retentissement.

Les résultats du questionnaire Audit sont faciles à obtenir. Pour chaque question, plusieurs réponses sont proposées et à chaque réponse correspond une notation de 0 à 4. Le total est la somme de toutes les notes des différentes réponses.

La validation de l'Audit en français a abouti aux seuils suivants : un score ≥ 6 pour les femmes et ≥ 7 pour les hommes correspond à un mésusage ; un score ≥ 12 correspond à une alcoolodépendance.

LE TEST AUDIT : AUTOQUESTIONNAIRE	
1. A quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?	**6. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence, après une période de forte consommation, avez-vous dû boire de l'alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?**
(0) Jamais (1) 1 fois par mois au moins (2) 2 à 4 fois par mois (3) 2 à 3 fois par semaine (4) Au moins 4 fois par semaine ☐	(0) Jamais (1) Moins d'une fois par mois (2) Une fois par mois (3) Une fois par semaine (4) Tous les jours ou presque ☐
2. Combien de verres standards buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?	**7. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou de regret après avoir bu ?**
(0) 1 ou 2 (1) 3 ou 4 (2) 5 ou 6 (3) 7 à 9 (4) 10 ou plus ☐	(0) Jamais (1) Moins d'une fois par mois (2) Une fois par mois (3) Une fois par semaine (4) Tous les jours ou presque ☐
3. Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire six verres standards ou plus ?	**8. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence avez-vous été incapable de vous souvenir de ce qui s'était passé la nuit précédente parce que vous aviez bu ?**
(0) Jamais (1) Moins d'une fois par mois (2) Une fois par mois (3) Une fois par semaine par semaine (4) Tous les jours ou presque ☐	(0) Jamais (1) Moins d'une fois par mois (2) Une fois par mois (3) Une fois par semaine (4) Tous les jours ou presque ☐
4. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?	**9. Vous êtes-vous blessé ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?**
(0) Jamais (1) Moins d'une fois par mois (2) Une fois par mois (3) Une fois par semaine par semaine (4) Tous les jours ou presque ☐	(0) Non (1) Oui, mais pas au cours de l'année écoulée (2) Oui, au cours de l'année écoulée ☐
5. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence le fait d'avoir bu de l'alcool, vous a-t-il empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	**10. Est-ce qu'un ami ou un médecin ou un autre professionnel de santé s'est-il déjà préoccupé de votre consommation d'alcool et vous a conseillé de la diminuer ?**
(0) Jamais (1) Moins d'une fois par mois (2) Une fois par mois (3) Une fois par semaine (4) Tous les jours ou presque ☐	(0) Non (1) Oui, mais pas au cours de l'année écoulée (2) Oui, au cours de l'année écoulée ☐

Figure 1 : Test Audit

DOMAINES ET CONTENU DES ITEMS DU QUESTIONNAIRE AUDIT		
Domaines	**Numéro de question**	**Contenu de l'item**
Consommation d'alcool dangereuse	1	Fréquence de consommation
	2	Quantité habituelle consommée
	3	Fréquence des consommations épisodiques massives
Symptômes de dépendance	4	Difficultés à contrôler sa consommation
	5	Prépondérance croissante de la consommation
	6	Consommation d'alcool le matin
Consommation d'alcool nocive (ou problématique)	7	Sentiment de culpabilité ou de regret après la consommation
	8	Incapacité à se remémorer ce qui s'est passé
	9	Blessures liées à l'alcool
	10	Préoccupation de la part de tiers (ami, médecin ou autre professionnel de santé) liée à la consommation d'alcool

Figure 2 : Les différents domaines du questionnaire Audit (Babor and al, 2001)

L'Audit-C :

Le questionnaire abrégé Audit-C ne comprend que les trois premières questions du test Audit sur la consommation d'alcool et évalue surtout les usages à risque.
Les deux premières portent sur la consommation habituelle (fréquence et quantité) et la troisième sur la fréquence des situations où l'individu boit 6 verres ou plus au cours d'une même occasion, ce qui peut être assimilé à des ivresses.

L'Audit-C se concentre uniquement sur l'axe de consommation (questions 1 à 3), tandis que l'Audit comprend également l'évaluation des conséquences négatives de l'alcool sur la santé (question 4 à 10).

L'Audit-C est de ce fait tout à fait utilisable particulièrement pour appréhender le phénomène de « binge drinking » par exemple.
Il est coté sur une échelle de 0 à 12, chaque item rapportant au maximum 4 points.
Un score ≥ 3 pour les femmes et ≥ 4 pour les hommes correspond à un mésusage ; un score ≥ 10 correspond à une alcoolodépendance.

Plus ce score est élevé, plus la consommation du patient affectera sa santé et sa sécurité.

1. Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?	
☐ Jamais	0 point
☐ 1fois/mois ou moins	1 point
☐ 2 à 4 fois/mois	2 points
☐ 2 à 3 fois par semaine	3 points
☐ 4 fois/semaine	4 points
2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	
☐ 1 ou 2	0 point
☐ 3 ou 4	1 point
☐ 5 ou 6	2 points
☐ 7 à 9	3 points
☐ 10 ou plus	4 points
3. Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou davantage lors d'une occasion particulière ?	
☐ Jamais	0 point
☐ Moins d'une fois par mois	1 point
☐ Une fois par mois	2 points
☐ Une fois par semaine	3 points
☐ Chaque jour ou presque	4 points

Figure 3 : Questionnaire Audit-C

VIIIc3. Analyse :

L'objectif de cette étude est d'évaluer s'il existe une modification de la consommation d'alcool et de benzodiazépines sur 12 mois chez les patients ayant initié la méthadone en médecine générale.

Ont été examinées :

- l'évolution du nombre de consommateurs de benzodiazépines selon la consommation déclarée par le patient au cours du suivi,
- l'évolution du nombre de patients présentant un mésusage d'alcool en fonction de leur score d'Audit-C au cours du suivi,
- l'évolution du nombre de patients présentant une consommation d'alcool à risque selon leur score d'Audit au cours du suivi,
- l'évolution du nombre de consommateurs d'alcool et de benzodiazépines au cours du suivi en fonction de leurs caractéristiques sociodémographiques, de leurs consommations de drogues, de leur historique de consommation de drogue, de leurs pratiques à risques du VHC et de leur santé mentale.

Le seuil de significativité était fixé à 5%.

IX. RESULTATS

IXa. Population

147 patients dépendants aux opiacés avaient été recrutés pour participer à cette étude, parmi les patientèles de vingt-huit médecins généralistes répartis sur le territoire français, formés à la primo prescription de méthadone.
Les données sociodémographiques étaient caractéristiques de la plupart des groupes de toxicomanes avec une grande majorité d'hommes. L'âge moyen était de trente-deux ans.
Pour la plupart ils avaient un emploi. Il s'agissait en majorité de patients héroïnomanes en phase active de dépendance présentant souvent un usage d'autres drogues, notamment cannabis et cocaïne.
Un peu moins de la moitié des patients avait déjà bénéficié d'un traitement de substitution par buprénorphine avant d'initialiser le traitement par méthadone.

IXb. Efficacité

On observait l'efficacité du traitement de substitution à travers la décroissance notable de la part d'usagers de cocaïne* (14% à douze mois contre 27% à l'inclusion), de la part d'usagers d'opiacés de rue* (33% à douze mois contre 67% à l'inclusion), de la part d'usagers s'injectant de la drogue* (5% à douze mois contre 14% à l'inclusion) et la consommation par voie nasale* n'était rapportée que par 27% des patients à douze mois alors qu'ils étaient plus de 61% à l'inclusion.

* durant les quatre semaines précédentes

IXc. Evolution de la consommation d'alcool au cours du suivi

Sur les 147 patients inclus initialement, seules les données de 114 patients avaient pu être recueillies aussi bien à M0 qu'à M12 tant pour la réalisation de l'Audit que de l'Audit-C.

Parmi ces 114 patients, 15 étaient alcoolo-dépendants au début du suivi.

Une diminution du mésusage d'alcool au cours du suivi était mise en évidence par le score d'Audit-C de façon statistiquement non significative entre M0 et M12 (test de Wald : NS p=0,54).

En effet, le nombre de patients ayant un score d'Audit-C négatif passait de 61 (53,38%) à l'inclusion à 65 (57,02%) à la fin du recueil.

Pour ceux ayant un score d'Audit-C positif, le nombre variait de 53 (46,62%) à 49 (42,98%).

Audit-C	**Suivi N (%)**		
	0	**12**	**Total**
Négatif	61 *(53,38)*	65 *(57,02)*	**126**
Positif	53 *(46,62)*	49 *(42,98)*	**102**
Total	114	114	**228**

Tableau 4 : Evolution du mésusage d'alcool selon l'Audit-C au cours du suivi (M0 et M12)

Le nombre de patients présentant une consommation d'alcool à risque (correspondant à un score d'Audit ≥ 7 chez les hommes et ≥ 6 pour les femmes) diminuait de façon statistiquement non significative entre M0 et M12 (test de Wald : NS p = 0,08).

En effet, ce nombre passait de 37 (32,33%) à l'inclusion à 27 (23,68%) à la fin du recueil.
Tandis que la proportion de patients ne présentant pas de consommation d'alcool à risque variait de 67,67% à 76,32%.

Consommation d'alcool à risque	Suivi N (%)		
	0	**12**	**Total**
Non	77 *(67,67)*	87 *(76,32)*	**164**
Oui	37 *(32,33)*	27 *(23,68)*	**64**
Total	114	114	**228**

Tableau 5 : Evolution de la consommation d'alcool à risque au cours du suivi (M0 et M12) selon l'Audit

IXd. Evolution de la consommation de psychotropes

On observait une décroissance dans la consommation des benzodiazépines au cours du suivi. Le nombre de patients déclarant une consommation de benzodiazépines était divisé par deux entre M0 et M12, passant de 26 (23%) à 13 (11%).

A noter que sur les 147 patients inclus initialement, seules les données de 114 patients avaient pu être recueillies aussi bien à M0 qu'à M12 concernant l'évolution de la consommation de benzodiazépines au cours du suivi.

Consommation de Benzodiazépines	Suivi N (%)				
	0	**3**	**6**	**12**	**Total**
Non	88 *(77,42)*	80 *(77,67)*	95 *(81,90)*	101 *(88,60)*	**364**
Oui	26 *(22,58)*	23 *(22,33)*	21 *(18,10)*	13 *(11,40)*	**83**
Total	114	103	116	114	**447**

Tableau 6 : Evolution de la consommation de benzodiazépines au cours du suivi

On constatait une diminution significative de la consommation de benzodiazépines à douze mois, quel que soit le statut vis-à-vis de la consommation d'alcool (test de Wald, p = 0,008).

En effet, parmi les 11 patients ayant un Audit-C négatif consommant à l'inclusion des benzodiazépines, seuls 5 poursuivaient la prise de benzodiazépines à la fin du suivi.
La même tendance était observée chez les 15 patients avec Audit-C positif, dont seuls 8 poursuivaient leur consommation de benzodiazépines à la fin du suivi.

	Consommation de benzodiazépines		
	Suivi M = 0		
Audit-C	**Non**	**Oui**	**Total**
Négatif	51 (57,89)	11 (42,86)	62
Positif	37 (42,11)	15 (57,14)	52
	Suivi M = 12		
Audit-C	**Non**	**Oui**	**Total**
Négatif	60 (59.41)	5 (38.46)	65
Positif	41 (40.59)	8 (61.54)	49

Tableau 7 : Evolution de la consommation de benzodiazépines au cours du suivi en fonction du score d'Audit-C

L'usage quotidien de cannabis n'était pas modifié par la prise de méthadone au cours du suivi.

Le nombre de patients déclarant une consommation de cocaïne* était divisé par deux (de 27% à 14%), de même que le nombre de patients ayant recours à la prise d'opiacés de rue* (de 67% à 33%).

La part des patients ayant recours à l'injection de drogue* diminuait fortement passant de 14% à 5% à la fin du suivi, de même que celle des patients usant de drogue en sniff* (de 61% à 26%).

** durant les quatre semaines précédentes*

	M0 (N = 114)	M12 (N =114)
Benzodiazépines	23% (26)	11% (13)
Cannabis quotidiennement	19% (21)	19% (22)
Cocaïne	27% (30)	14% (16)
Opiacés de rue	67% (76)	33% (38)
Injection de drogue	14% (16)	5% (6)
Drogue en sniff	61% (70)	27% (30)

Tableau 8 : Evolution de la part des patients ayant consommé des psychotropes au cours du mois

IXe. Facteurs associés de façon significative à la consommation de benzodiazépines

A M0 :

Le fait d'avoir un emploi ou non était associé de façon statistiquement significative à la consommation de benzodiazépines ($p < 5\%$). On constatait que près de trois-quarts des usagers de benzodiazépines étaient sans emploi (71% vs 29%).

On remarquait que les deux-tiers d'entre eux environ n'avaient pas recours à une aide alimentaire ($p < 5\%$, 64% vs 36%).

L'usage de drogue en sniff était également très répandu chez les consommateurs de benzodiazépines, et touchait environ 78% des individus ($p < 5\%$).

58% d'entre eux présentaient des symptômes dépressifs ($p < 5\%$).

La consommation de benzodiazépines était associée à un Audit-C positif pour 57% des patients et à un mésusage plus important d'alcool.

Enfin, parmi les usagers de benzodiazépines, 68% des patients avaient bénéficié au préalable d'un traitement par buprénorphine avant d'initier un traitement par méthadone. ($p < 5\%$).

Consommation de benzodiazépines à M0

	Non consommateur de benzodiazépines n = 96 *(77,42%)*	Consommateur de benzodiazépines n = 28 *(22,58%)*	Total	*P*
Caractéristiques socio démographiques : M0				
A un emploi				
Non	38 *(39,58)*	20 *(71,43)*	58 *(46,77)*	***0,005***
Oui	58 *(60,42)*	8 *(28,57)*	66 *(53,23)*	
A recours à une aide alimentaire				
Non	81 *(91,01)*	18 *(64,29)*	105 *(85,37)*	***0,002***
Oui	8 *(8,99)*	10 *(35,71)*	18 *(14,63)*	
Consommation de drogue au cours du mois : M0				
Sniff de drogue				
Non	42 *(43,75)*	6 *(21,43)*	48 *(38,71)*	***0,05***
Oui	54 *(56,25)*	22 *(78,57)*	76 *(61,29)*	
Santé mentale : M0				
Symptômes dépressifs (Ces-d ≥ à 17 pour les hommes, 32 pour les femmes)				
Non	62 *(64,58)*	12 *(42,86)*	74 *(59,68)*	***0,05***
Oui	34 *(35,42)*	16 *(57,14)*	50 *(40,32)*	
Historique de consommation de drogue : M0				
Switch d'un traitement de maintenance de buprénorphine				
Non	54 *(56,84)*	9 *(32,14)*	63 *(51,22)*	***0,03***
Oui	41 *(43,16)*	19 *(67,86)*	60 *(48,78)*	

Tableau 9 : Facteurs associés à la consommation de benzodiazépines *à M0*

A M12 :

Les patients poursuivant leur consommation de benzodiazépines à M12 avaient comme caractéristique d'avoir un âge à la première injection de drogue (18 ans en moyenne) inférieur aux patients n'en consommant pas (vingt-deux ans) (p < 5%).

Consommation de benzodiazépines à M12

	Non consommateur de benzodiazépines n = 101 (88,60%)	Consommateur de benzodiazépines n = 13 (11,40%)	Total	*P*
Historique de consommation de drogue : M12				
Age à la première injection de drogue	22 (19-25)	18 (18-21)	21 (18-26)	***0,03***

Tableau 10 : Facteur associé à la consommation de benzodiazépines *à M12*

IXf. Facteurs associés à la consommation d'alcool :

- Pour les patients présentant un test Audit – C positif : (score ≥ 4 pour les hommes et ≥ 3 pour les femmes).

A M0 :

Les patients dont l'Audit-C était positif à M0 présentaient une plus grande précocité à l'usage du premier TSO (24 ans, contre 26 ans en moyenne pour les autres patients, p < 5%).

Audit-C à M0

	Audit-C = - n = 71 (53,38%)	Audit-C = + n = 62 (46,62%)	Total	*P*
Historique de consommation de drogue : M0				
Age au premier TSO	26 (24-31)	24 (22-29)	26 (23-30)	***0.01***

Tableau 11 : Facteur associé à un mésusage d'alcool à M0

A M12 :

Le taux d'usagers d'opiacés de rue était de 47 % chez ces patients, alors qu'il n'était que de 23% chez les patients ayant un Audit-C négatif (p < 5%).

Le pourcentage d'usagers de drogue en sniff était lui aussi deux fois plus important parmi les patients présentant un Audit-C positif (37 % vs 19%, p < 5%).

Audit-C à M12

	Audit-C = - n = 65 (57,02%)	Audit-C = + n = 49 (42,98%)	Total	*p*
Consommation de drogue au cours du mois : 12				
Opiacés de rue				
Non	50 *(76,92)*	26 *(53,06)*	76 *(66,67)*	***0,01***
Oui	15 *(23,08)*	23 *(46,94)*	38 *(33,33)*	
Sniff de drogue				
Non	53 *(81,54)*	31 *(63,27)*	84 *(73,68)*	***0,03***
Oui	12 *(18,46)*	18 *(36,73)*	30 *(26,32)*	

Tableau 12 : Facteurs associés à un mésusage d'alcool à M12

- Pour les patients présentant une consommation d'alcool à risque : (score Audit ≥ 7 pour les hommes et ≥ 6 pour les femmes).

A M0 :

Près d'un tiers de ces patients (35%) y associait la prise de benzodiazépines, alors que ce taux n'était que de 16% chez les patients ayant un Audit négatif ($p < 5\%$).

Le constat était identique concernant la prise associée de cocaïne au cours du mois (39% vs 22%, $p < 5\%$).
La proportion de patients à risque suicidaire était plus importante parmi eux (52% vs 22 %, $p < 5\%$). Le même phénomène était observé en ce qui concerne la présentation de symptômes dépressifs (59% vs 32%, $p < 5$ %).

L'âge moyen de ces patients à la première consommation de drogue était légèrement inférieur à celui des patients ne présentant pas de consommation d'alcool à risque (18% vs 19%, $p < 5\%$).

Enfin, parmi ces patients, 65% avaient bénéficié au préalable d'un traitement par buprénorphine avant d'initier un traitement par méthadone. ($p < 5\%$).

Consommation d'alcool à risque à M0

	Pas de Consommation d'alcool à risque n = 90 (67,67%)	Consommation d'alcool à risque n = 43 (32,33%)	Total	*p*
Consommation de drogue ou psychotropes au cours du mois : M0				
Benzodiazépines				
Non	72 *(83,72)*	24 *(64,86)*	96 *(78,05)*	***0,002***
Oui	14 *(16,28)*	13 *(35,14)*	27 *(21,95)*	
Cocaïne				
Non	68 *(78,16)*	25 *(60,98)*	93 *(72,66)*	***0,004***
Oui	19 *(21,*84)	16 *(39,02)*	35 *(27,34)*	
Santé mentale : M0				
Risque suicidaire (mini)				
Non	62 *(78,48)*	18 *(47,37)*	80 *(68,38)*	***0,001***
Oui	17 *(21,52)*	20 *(52,63)*	37 *(31,62)*	
Symptômes dépressifs (Echelle Ces-d ≥ à 17 pour les hommes, 32 pour les femmes)				
Non	61 *(67,78)*	17 *(41,46)*	78 *(59,54)*	***0,004***
Oui	29 *(32,22)*	24 *(58,54)*	53 *(40,46)*	
Historique de consommation de drogue : M0				
Switch d'un traitement de maintenance de buprénorphine				
Non	51 *(57,30)*	15 *(34,88)*	66 *(5000)*	***0,02***
Oui	38 *(42,70)*	28 *(65,12)*	66 *(5000)*	
Age à la première consommation de drogue				
	19 (17-23)	18 (16-20)	18 (17-22)	***0,03***

Tableau 13 : Facteurs associés à une consommation d'alcool à risque à M0

A M12 :

Ils étaient près d'un quart à y associer la prise de benzodiazépines, contre 7% pour les patients ayant un Audit négatif ($p < 5\%$).

Le constat était identique concernant la prise associée de cocaïne au cours du mois (26% vs 10% $p < 5\%$).

La proportion de patients présentant des symptômes dépressifs était plus importante parmi eux (41% vs 22%, $p < 5\%$).

La première injection de drogue survenait environ 5 ans plus précocement chez ces patients par rapport à ceux dont l'Audit est négatif (19 ans vs 24 ans, $p < 5\ \%$).

Le taux de patients infectés par un virus transmissible par voie sanguine (Hépatites ou VIH) était plus important parmi les patients ayant un Audit positif (26% contre 6%, $p < 5\%$).

Consommation d'alcool à risque M12

	Pas de Consommation d'alcool à risque n = 87 *(76,32%)*	Consommation d'alcool à risque n = 27 *(23,68%)*	Total	*p*
Consommation de drogue ou psychotropes au cours du mois : M12				
Benzodiazépines				
Non	81 *(93,10)*	20 *(74,07)*	101 *(88,60)*	***0,01***
Oui	6 *(6,90)*	7 *(25,93)*	13 *(11,40)*	
Cocaïne				
Non	78 *(89,66)*	20 *(74,07)*	76 *(66,67)*	***0,04***
Oui	9 *(10,34)*	7 *(25,93)*	38 *(33,33)*	
Opiacés de rue				
Non	63 *(72,41)*	13 *(48,15)*	76 *(66,67)*	***0,02***
Oui	24 *(27,59)*	14 *(51,85)*	38 *(33,33)*	
Santé mentale : M12				
Symptômes dépressifs (Echelle Ces-d ≥ à 17 pour les hommes, 32 pour les femmes)				
Non	67 *(77,91)*	16 *(59,26)*	83 *(73,45)*	***0,05***
Oui	19 *(22,09)*	11 *(40,74)*	30 *(26,55)*	
Historique de consommation de drogue : M12				
Age à la première injection de drogue				
	24 *(19-27)*	19 *(17-21)*	21 *(18-26)*	***0,01***
Pratique à risque du VHC : M12				
Blood Born Viruses (au moins 1)				
Non	82 *(94,25)*	20 *(74,07)*	102 *(89,47)*	***0,003***
Oui	5 *(5,75)*	7 *(25,93)*	12 *(10,53)*	

Tableau 14 : Facteurs associés à une consommation d'alcool à risque à M12

X. DISCUSSION

La consommation d'alcool chez les patients en cours de traitement substitutif par la méthadone est depuis longtemps une source d'intérêt pour les cliniciens.

En effet, la consommation d'alcool est souvent beaucoup plus élevée chez les toxicomanes que dans la population générale avec une prévalence de consommation abusive entre 20% et 50 % selon les études (Belenko 1979,#49).
Pendant le traitement de substitution par méthadone, elle aurait, selon certains auteurs, tendance à augmenter.
Elle est en tout cas à l'origine d'échecs du traitement et d'abandons prématurés du programme.
Elle constitue aussi un facteur de complications médicales, sociales et psychologiques qui freinent l'effet d'un programme de maintenance.

La consommation de benzodiazépines par les patients en cours de traitement substitutif n'est pas non plus exempte de complications.
En effet, les patients sous méthadone consommant des benzodiazépines non-prescrites ont besoin de posologies de méthadone plus importantes, et présentent davantage de polyconsommation, ainsi que davantage de dysfonctionnements psychopathologiques et sociaux.
Ces patients nécessitent une prise en charge pharmacologique et psychologique renforcée.

Du fait de sa prescription initiale réservée aux médecins exerçant en centres spécialisés (CSAPA) ou aux médecins exerçant dans un établissement de santé, l'évaluation de la consommation d'alcool et de benzodiazépines n'avait jamais été réalisée au cours d'une prise en charge exclusivement en médecine de ville.

Il est possible que dans un futur proche, suite aux résultats de l'étude ANRS Méthaville publiés en novembre 2014, la primo-prescription de méthadone soit élargie aux médecins généralistes sous certaines conditions qui restent à définir.

Ainsi, ils devront plus que jamais être attentifs au repérage, et faire face aux problèmes liés à la prise en charge des codépendances alcoolo-benzodiazépiniques chez les héroïnomanes.

Dans ce travail, nous avons choisi d'analyser l'évolution de la consommation d'alcool et de benzodiazépines dans une population substituée par méthadone et initialisée en médecine générale. Le but était également de dégager les profils de patients les plus à même de présenter une consommation associée à celle de méthadone, et donc les plus à risque de survenue d'overdose.

Ce travail est donc l'occasion de souligner l'importance du repérage de la consommation excessive d'alcool et de benzodiazépines, ce qui entre tout à fait dans le domaine des compétences d'un médecin généraliste et devrait faire partie de sa pratique quotidienne chez ses patients qu'ils soient usagers de drogue ou non.

Pour éviter tout biais de sélection, le choix de la population cible de l'étude s'était porté sur l'ensemble des patients susceptibles de nécessiter un traitement par méthadone (échec d'un traitement par buprénorphine ou indication d'emblée à un traitement par méthadone) parmi la file active des médecins généralistes impliqués.

Cette population de 147 patients dépendants aux opiacés était représentative de la plupart des groupes de toxicomanes, avec un âge moyen de trente-deux ans. Il s'agissait en majorité d'hommes toxicomanes actifs à l'héroïne, qui présentaient également des usages multiples à d'autres produits.

Le recrutement s'était effectué au sein de 11 villes réparties dans 4 grandes zones géographiques (Nord, Nord-est, Sud-ouest, Sud-est) et choisies pour représenter différents marchés des drogues et différentes pratiques. Le nombre moyen de patients inclus par ville était de 13. Cependant, ce nombre était soumis à de fortes disparités selon les villes, pouvant être à l'origine de biais (par exemple, 55 inclusions à Metz contre 2 pour l'ensemble de la région parisienne).

Les questionnaires étaient principalement composés de questions fermées (et quelques semi-ouvertes) pour en faciliter le remplissage et l'analyse. Ce type de questions présente l'avantage, par sa simplicité et rapidité de remplissage par rapport aux questions ouvertes, de limiter le nombre de non-répondeurs.
De plus l'utilisation d'échelles classiques telles qu'Audit et Audit-C avait permis d'obtenir des mesures valides offrant la possibilité d'être comparées avec d'autres études.

Dans notre étude, la consommation d'alcool avait diminué quantitativement au cours du suivi sans que cela ne soit significatif.
La fréquence du mésusage d'alcool dans l'échantillon au moment de l'inclusion était de 47% selon l'Audit-C, et de 32% selon l'Audit.
Ces fréquences avaient diminué au cours du traitement avec des fréquences respectives à 43% et 24% après douze mois de suivi.

Ces données étaient compatibles avec celles de la littérature, détaillées au cours d'un chapitre précédent.
En effet, bien que les conséquences d'un traitement par méthadone sur la consommation d'alcool soient variables selon les études, celles concluant à l'absence de modification ou à la diminution de cette consommation étaient les plus rigoureuses d'un point de vue méthodologique (essais contrôlés randomisés ou études prospectives de cohorte).
Celles mettant en évidence une majoration de la consommation d'alcool sous traitement méthadone avaient toutes été menées de façon rétrospective et de fait sujettes aux biais de mémorisation.

Nos constatations devaient être pondérées par le fait qu'une grande partie des patients perdus de vue au cours du suivi présentaient une consommation d'alcool à risque à l'inclusion avec potentiellement une alcoolo-dépendance.
Sur les 147 patients inclus initialement, seules les données de 114 patients ont pu être recueillies aussi bien à M0 qu'à M12 tant pour la réalisation de l'Audit et de l'Audit-C que pour le suivi de l'évolution de la consommation de benzodiazépines.
Le nombre de perdus de vue peut s'expliquer d'une part par la difficulté à poursuivre une étude clinique dans la pratique de médecine de ville.
D'autre part, comme constaté chez les patients dans un programme méthadone, le statut d'alcoolo-dépendant peut constituer un facteur de risque important d'arrêt prématuré du traitement (#52, #70).

Compte tenu d'un nombre insuffisant de patients alcoolo-dépendants au sein de la population incluse initialement, nous n'avons pu conclure quant à l'évolution de la fréquence de l'alcoolo-dépendance au cours du suivi.

Les dépendances aux benzodiazépines sont une co-occurrence ou une complication fréquente des traitements de substitution. Elles sont mal documentées dans la littérature.

Plusieurs études rapportaient une surconsommation de benzodiazépines pour environ 65 % à 70% des patients traités par méthadone au long cours (Gelkopf et al. 1999,#99 ; Stitzer and al.1981,#100).
Dans notre étude, la consommation de benzodiazépines apparaissait moindre avec un taux de consommation de 22,5 % à l'inclusion, alors qu'ils n'étaient plus que 12 % à la fin du suivi. Bien que recueillies sur déclaration du patient, ces données ne pouvaient être sous évaluées, en raison de la réalisation de contrôles urinaires par bandelettes de dépistage.

Cette diminution de la consommation de benzodiazépines était constatée aussi bien chez les patients présentant un Audit-C positif que chez les autres.
Parmi les patients consommateurs de benzodiazépines, on remarquait que 60% d'entre eux présentaient également un mésusage d'alcool.

Consommation ou non de tranquillisants	Nombre	%	Nombre cumulé
Non consommateur à M0 et au cours du suivi	82	71,30	82
Consommateur à M0 uniquement (arrêt pendant le traitement)	10	8,70	92
Non consommateur à M0 et consommateur au cours du suivi (initié pendant le traitement puis stoppé)	9	7.83	101
Consommation à M0 et consommation au cours du suivi (persiste)	14	12,17%	115

Tableau 15 : Tableau récapitulatif de l'évolution de la consommation de benzodiazépines au cours du suivi

Ainsi, cette étude ne confirme pas, comme d'autres ont pu le montrer, que la consommation d'alcool s'accroîtrait chez certains patients sous méthadone.

Bien au contraire, elle suggère que les effets bénéfiques d'une participation à un programme de traitement d'entretien par la méthadone ne se limitent pas uniquement à l'usage d'héroïne, mais aussi à d'autres conduites addictives associées.

Xa. Profils de patients à risque d'overdose du fait d'une polyconsommation (abus d'alcool/méthadone ou benzodiazépines/méthadone)

Ces derniers présentent significativement un usage d'héroïne plus ancien (16-20 ans) et un âge plus précoce à la première injection de drogue (17-21 ans). De façon plus fréquente, ils poursuivent la consommation de benzodiazépines, abusent d'alcool et d'autres drogues (cocaïne, opiacés, drogues en sniff).
Ils présentent plus fréquemment des critères de dépression (Echelle Ces-d > 17 pour les hommes et Ces-d > 32 pour les femmes).
Ces profils de patients ne sont pas majoritaires parmi la population étudiée dans notre étude.
C'est ce qui rend possible la primo-prescription de méthadone et le suivi des patients toxicomanes en médecine générale en collaboration avec un centre spécialisé et le pharmacien de référence.
En effet, d'après les résultats de l'étude ANRS Méthaville parus en novembre 2014 sur lesquels s'appuie notre étude, un an après l'initiation du traitement, la proportion de patients abstinents aux opioïdes s'est révélée être similaire dans les deux bras (selon que le patient soit primo prescrit en CSAPA ou en Médecine générale).
Aucun surdosage n'a été constaté durant la phase d'initiation. La rétention en traitement et l'abstinence durant le suivi étant similaires dans les deux bras, l'étude ANRS Méthaville montre une non-infériorité de l'initiation du traitement à la méthadone par les médecins de ville par rapport à une initiation en centres spécialisés.

Cependant, concernant les patients à triple dépendance (méthadone, benzodiazépines, alcool), leur prise en charge doit s'effectuer exclusivement en centre de soins en raison du risque trop important de survenue d'overdose.

XI. CONCLUSION

Le rôle du médecin généraliste dans la prise en charge des patients toxicomanes est prépondérant, car il est souvent leur premier interlocuteur. Du fait de sa pratique de ville, il est facilement accessible et les compétences dont il dispose lui permettent de répondre aux besoins médicaux multiples de ces patients. Il peut également intervenir pour guider le patient dans une démarche de soins, une prise en charge psychologique ou sociale en lien avec des réseaux spécialisés.

Initialement répressive, la politique de prise en charge s'est petit à petit axée sur la réduction des risques. Et l'arrivée des traitements de substitution a profondément modifié la prise en charge des patients usagers de drogue. Ils constituent une stratégie thérapeutique efficace tant pour la maintenance et la réduction des risques que pour le maintien de l'abstinence.
Il existe en France deux molécules de substitution aux opiacés avec des modalités de prescription et de délivrance différentes.

La primo-prescription de méthadone est accessible uniquement en milieu hospitalier ou dans des centres spécialisés de soins qui assurent prescription, suivi et délivrance du traitement. De fait, son usage est plutôt réservé aux patients dont la dépendance est ancienne et sévère.
La buprénorphine est plus volontiers un traitement de première intention, car elle peut être prescrite par tout médecin en France et sa délivrance est assurée par les pharmaciens d'officine.

La forte prévalence d'une consommation excessive d'alcool dans les populations de toxicomanes est démontrée depuis longtemps. La prévalence de l'alcoolo-dépendance y est bien supérieure à celle de la population générale, quelles que soient les modalités de prise en charge, qu'il s'agisse d'abstinence ou de substitution.

Les dépendances aux benzodiazépines sont une co-occurrence ou une complication fréquente des traitements de substitution. Elles sont mal documentées dans la littérature.

Ces polydépendances posent des problèmes spécifiques de repérage, sont associées à des facteurs de vulnérabilité et de sévérité marqués et interfèrent avec les thérapeutiques proposées.
Elles sont à l'origine de conséquences néfastes sur l'état de santé physique et mental et compromettent fréquemment le suivi et le pronostic du traitement.

L'évaluation de la consommation d'alcool ou de benzodiazépines parmi les patients en cours de traitement par la méthadone a déjà fait l'objet de plusieurs études, mais jamais au cours d'un programme de substitution initié et suivi en médecine de ville.

Notre étude a évalué la consommation d'alcool et benzodiazépines au cours de l'année qui suit l'inclusion dans le protocole ANRS Méthaville parmi 147 patients ayant initié la méthadone en médecine de ville.
La fréquence du mésusage d'alcool était importante à l'inclusion, et diminuait au cours du suivi avec une majorité de patients non-abuseurs à douze mois.
Le traitement par méthadone ne semble donc pas augmenter l'abus d'alcool, contrairement aux idées reçues.
Concernant la consommation de benzodiazépines, elle a également diminué quantitativement de façon significative qu'il y ait ou non abus d'alcool.

Les patients les plus à risque de survenue d'overdose sont ceux présentant des co-dépendances alcoolo-benzodiazépiniques, poursuivant l'usage d'autres drogues (cocaïne, opiacés, drogues en sniff) pendant leur traitement, ayant une plus grande sévérité et ancienneté de la dépendance, ou des comorbidités psychiatriques dépressives.

Il parait fondamental d'évaluer de façon systématique les consommations associées d'alcool et benzodiazépines des patients toxicomanes en cours de traitement substitutif.
Les prescriptions médicamenteuses chez ce type de patients doivent être prudentes, les psychotropes pouvant être détournés pour rechercher des effets psychoactifs.
Ces co-dépendances rendent leur pronostic plus sévère et leur prise en charge difficile, nécessitant des interventions thérapeutiques multiples.
Ainsi, le rapprochement des différents professionnels de soins au sein de réseaux prend tout son sens, permettant d'optimiser l'accès aux soins et le suivi des toxicomanes, de favoriser la circulation de l'information et des connaissances, grâce à la mise en commun des compétences de chacun.

XII. BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie et références :

1. LIPSKI Janet., STIMMEL Barry., DONOSO Ephraim. The effect of heroin and multiple drug abuse on the electrocardiogram. *American heart journal*, 1973, vol. 86, no 5, p. 663-668.

2. SORENSEN James L., COPELAND Amy L. Drug abuse treatment as an HIV prevention strategy : a review. *Drug and alcohol dependence*, 2000, vol. 59, no 1, p. 17-31.

3. GOWING Linda., FARRELL Michael., BORNEMANN Reinhart., *et al.* Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *The Cochrane Library*, 2004.

4. GIBSON David R., FLYNN Neil M., MCCARTHY John J. Effectiveness of methadone treatment in reducing HIV risk behavior and HIV seroconversion among injecting drug users. *Aids*, 1999, vol. 13, no 14, p. 1807-1818.

5. THIEDE Hanne., HAGAN Holly., MURRILL Christopher S. Methadone treatment and hiv and hepatitis band C risk reduction among injectiors in the seattle area. *Journal of Urban Health*, 2000, vol. 77, no 3, p. 331-345.

6. HALLINAN Richard., BYRNE Andrew., AMIN Janaki., *et al.* Hepatitis C virus incidence among injecting drug users on opioid replacement therapy. *Australian and New Zealand journal of public health*, 2004, vol. 28, no 6, p. 576-578.

7. GOSSOP Michael., MARSDEN John., STEWART Duncan., *et al*. The National Treatment Outcome Research Study (NTORS) : 4–5 year follow‐up results. *Addiction*, 2003, vol. 98, no 3, p. 291-303.

8. PALEPU Anita., RAJ Anita., HORTON Nicholas J., *et al.* Substance abuse treatment and risk behaviors among HIV-infected persons with alcohol problems. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 2005, vol. 28, no 1, p. 3-9.

9. GRELLA Christine E., ANGLIN M. Douglas., WUGALTER Stuart E. Cocaine and crack use and HIV risk behaviors among high-risk methadone maintenance clients. *Drug and Alcohol Dependence*, 1995, vol. 37, no 1, p. 15-21.

10. BRUGAL M. T., DOMINGO‐SALVANY A., PUIG R., *et al*. Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain. *Addiction*, 2005, vol. 100, no 7, p. 981-989.

11. WOOD Evan., HOGG Robert S., KERR Thomas., *et al.* Impact of accessing methadone on the time to initiating HIV treatment among antiretroviral-naive HIV-infected injection drug users. *Aids*, 2005, vol. 19, no 8, p. 837-839.

12. PALEPU Anita., TYNDALL Mark W., JOY Ruth., *et al.* Antiretroviral adherence and HIV treatment outcomes among HIV/HCV co-infected injection drug users: the role of methadone maintenance therapy. *Drug and alcohol dependence*, 2006, vol. 84, no 2, p. 188-194.

13. GOUREVITCH Marc N., WASSERMAN William., PANERO Maria S., *et al.* Successful adherence to observed prophylaxis and treatment of tuberculosis among drug users in a methadone program. *Journal of Addictive Diseases*, 1996, vol. 15, no 1, p. 93-104.

14. CAPLEHORN John RM., DALTON MYN Stella., HALDAR Francis., *et al.* Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose. *Substance use & misuse*, 1996, vol. 31, no 2, p. 177-1960.

15. ESTEBAN Javier., GIMENO Carmen., BARRIL José., *et al.* Survival study of opioid addicts in relation to its adherence to methadone maintenance treatment. *Drug and alcohol dependence*, 2003, vol. 70, no 2, p. 193-200.

16. KAYMAN Deborah J., GOLDSTEIN Marjorie F., DEREN Sherry., *et al.* Predicting treatment retention with a brief “opinions about methadone” scale. *Journal of psychoactive drugs*, 2006, vol. 38, no 1, p. 93-100.

17. BASU Anirban., PALTIEL A. David., POLLACK Harold A. Social costs of robbery and the cost‐effectiveness of substance abuse treatment. *Health economics*, 2008, vol. 17, no 8, p. 927-946.

18. ROSENBACH Alan., HUNOT Vivien. The introduction of a methadone prescribing programme to a drug‐free treatment service : implications for harm reduction. *Addiction*, 1995, vol. 90, no 6, p. 815-821.

19. SIMPSON D. Dwayne. The relation of time spent in drug abuse treatment to posttreatment outcome. *The American journal of psychiatry*, 1979.

20. JARLAIS Don C. Des., JOSEPH Herman., DOLE Vincent P. Long‐term outcomes after termination from methadone maintenance treatment*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1981, vol. 362, no 1, p. 231-238.

21. DOLE Vincent P., NYSWANDER Marie E., WARNER Alan. Successful treatment of 750 criminal addicts. *JAMA*, 1968, vol. 206, no 12, p. 2708-2711.

22. KLEBER Herbert D. Methadone maintenance 4 decades later. *Jama*, 2008, vol. 300, no 19, p. 2303-2305.

23. SIMPSON D. Dwayne. Treatment for drug abuse : Follow-up outcomes and length of time spent. *Archives of General Psychiatry*, 1981, vol. 38, no 8, p. 875-880.

24. SIMPSON D. Dwayne., SAVAGE L. James. Client types in different drug abuse treatments : Comparisons of follow-up outcomes. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 1981, vol. 8, no 4, p. 401-418.

25. ZANIS David A., WOODY George E., One-year mortality rates following methadone treatment discharge. *Drug and alcohol dependence*, 1998, vol. 52, no 3, p. 257-260.

26. MAXWELL Jane Carlisle., PULLUM Thomas W., TANNERT Karen. Deaths of clients in methadone treatment in Texas : 1994–2002. *Drug and alcohol dependence*, 2005, vol. 78, no 1, p. 73-81.

27. CAPLEHORN J. R., DRUMMER Olaf H., *et al.* Mortality associated with New South Wales methadone programs in 1994 : lives lost and saved. *Med J Aust*, 1999, vol. 170, no 3, p. 104-109.

28. VAN AMEIJDEN Erik JC., KROL Anneke., VLAHOV David., *et al.* Pre-AIDS mortality and morbidity among injection drug users in Amsterdam and Baltimore: an ecological comparison. *Substance use & misuse*, 1999, vol. 34, no 6, p. 845-865. 5

29. SEAL Karen H., KRAL Alex H., GEE Lauren., *et al.* Predictors and prevention of nonfatal overdose among street-recruited injection heroin users in the San Francisco Bay Area, 1998-1999. *American Journal of Public Health*, 2001, vol. 91, no 11, p. 1842-1846.

30. BEST D., GOSSOP M., MARSDEN, J., *et al.* Time of day of methadone consumption and illicit heroin use. *Drug and alcohol dependence*, 1997, vol. 49, no 1, p. 49-54.

31. DAVOLI Marina., PERUCCI Carlo A., FORASTIERE Francesco., *et al.* Risk factors for overdose mortality : a case-control study within a cohort of intravenous drug users. *International Journal of Epidemiology*, 1993, vol. 22, no 2, p. 273-277.

32. DARKE Shane., ROSS Joanne., HALL Wayne. Overdose among heroin users in Sydney, Australia : I. Prevalence and correlates of non‐fatal overdose. *Addiction*, 1996, vol. 91, no 3, p. 405-411.

33. GOSSOP Michael., MARSDEN John., STEWART Duncan., *et al.* Changes in use of crack cocaine after drug misuse treatment : 4–5 year follow-up results from the National Treatment Outcome Research Study (NTORS). *Drug and alcohol dependence*, 2002, vol. 66, no 1, p. 21-28.

34. GOSSOP Michael., MARSDEN John., STEWART Duncan., *et al.* Change and stability of change after treatment of drug misuse : 2-year outcomes from the National Treatment Outcome Research Study (UK). *Addictive Behaviors*, 2002, vol. 27, no 2, p. 155-166.

35. GOSSOP Michael., MARSDEN John., STEWART Duncan., *et al.* Reduction or cessation of injecting risk behaviours ? Treatment outcomes at 1-year follow-up. *Addictive behaviors*, 2003, vol. 28, no 4, p. 785-793.

36. GOSSOP Michael., TRAKADA Katia., STEWART Duncan., *et al.* Reductions in criminal convictions after addiction treatment : 5-year follow-up. *Drug and Alcohol Dependence*, 2005, vol. 79, no 3, p. 295-302.

37. TRAFTON Jodie A., HUMPHREYS Keith., HARRIS Alex HS., *et al.* Consistent adherence to guidelines improves opioid dependent patients' first year outcomes. *The journal of behavioral health services & research*, 2007, vol. 34, no 3, p. 260-271.

38. REGIER Darrel A., FARMER Mary E., RAE Donald S., *et al.* Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse : results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *Jama*, 1990, vol. 264, no 19, p. 2511-2518.

39. TENNANT Forest., SHANNON Joseph. Cocaine abuse in methadone maintenance patients is associated with low serum methadone concentrations. *Journal of addictive diseases*, 1995, vol. 14, no 1, p. 67-74.

40. KIPNIS Steven S., HERRON Anne., PEREZ John., *et al.* Integrating the methadone patient in the traditional addiction inpatient rehabilitation program--problems and solutions. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*, 2001, vol. 68, no 1, p. 28-32.

41. OTTOMANELLI Gennaro. Methadone patients and alcohol abuse. *Journal of substance abuse treatment*, 1999, vol. 16, no 2, p. 113-121.

42. CAPUTO F., ADDOLORATO G., DOMENICALI M., *et al.* Short-term methadone administration reduces alcohol consumption in non-alcoholic heroin addicts. *Alcohol and Alcoholism*, 2002, vol. 37, no 2, p. 164-168. ; 37:164-168

43. HILLEBRAND Jennifer., MARSDEN John., FINCH Emily., *et al.* Excessive alcohol consumption and drinking expectations among clients in methadone maintenance. *Journal of substance abuse treatment*, 2001, vol. 21, no 3, p. 155-160.

44. LOWE Ed., SHEWAN David. Patterns of alcohol use among methadone clients in a Glasgow housing estate. *Journal of psychoactive drugs*, 1999, vol. 31, no 2, p. 145-154.

45. HARTMAN N., KREEK M. J., ROSS A., et al. Alcohol Use in Youthful Methadone‐Maintained Former Heroin Addicts : Liver Impairment and Treatment Outcome. *Alcoholism : Clinical and Experimental Research*, 1983, vol. 7, no 3, p. 316-320.

46. KREEK Mary Jeanne., DODES Lance., KANE Seth., *et al.* Long-term methadone maintenance therapy: effects on liver function. *Annals of internal medicine*, 1972, vol. 77, no 4, p. 598-602.

47. KREEK Mary Jeanne. Medical safety and side effects of methadone in tolerant individuals. *Jama*, 1973, vol. 223, no 6, p. 665-668.

48. KREEK Mary Jeanne. Medical complications in methadone patients*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1978, vol. 311, no 1, p. 110-134.

49. BELENKO Steven. Alcohol abuse by heroin addicts : Review of research findings and issues. *Substance Use & Misuse*, 1979, vol. 14, no 7, p. 965-975.

50. CUSHMAN Paul. Methadone maintenance : long‐term follow‐up of detoxified patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1978, vol. 311, no 1, p. 165-172.

51. KREEK Mary Jeanne. Opioid interactions with alcohol. *Advances in alcohol & substance abuse*, 1984, vol. 3, no 4, p. 35-46.

52. KREEK Mary Jeanne. Metabolic interactions between opiates and alcohol*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1981, vol. 362, no 1, p. 36-49.

53. SINCLAIR J. D., ADKINS J., WALKER Susan. Morphine-induced suppression of voluntary alcohol drinking in rats. 1973.

54. SINCLAIR J. D. Morphine suppresses alcohol drinking regardless of prior alcohol access duration. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1974, vol. 2, no 3, p. 409-412.

55. SATINDER Paul. Alcohol-morphine interaction : Oral intake in genetically selecteds Maudsley rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1982, vol. 16, no 5, p. 707-711.

56. RÖNNBÄCK Lars. A possible link between morphine and alcohol preferences in rat. *Drug and alcohol dependence*, 1988, vol. 21, no 3, p. 177-182.

57. VACCA Giovanni., SERRA Salvatore., BRUNETTI Giuliana., *et al.* Boosting effect of morphine on alcohol drinking is suppressed not only by naloxone but also by the cannabinoid CB1 receptor antagonist, SR 141716. *European journal of pharmacology*, 2002, vol. 445, no 1, p. 55-59.

58. KORNET M., VAN VLAARDINGEN J. A. M., GOOSEN C., *et al.* Low doses of morphine reduce voluntary alcohol consumption in rhesus monkeys. *European Neuropsychopharmacology*, 1992, vol. 2, no 1, p. 73-86.

59. SCHUT Jacob., FILE Karen., WOHLMUTH Theodora. Alcohol use by narcotic addicts in methadone maintenance treatment. *Quarterly journal of studies on alcohol*, 1973.

60. ANGLIN M. Douglas., ALMOG Ishai J., FISHER Dennis G., *et al.* Alcohol use by heroin addicts : Evidence for an inverse relationship. A study of methadone maintenance and drug-free treatment samples. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 1989, vol. 15, no 2, p. 191-207.

61. RITTMANNSBERGER H., SILBERBAUER C. H., LEHNER R., *et al.* Alcohol consumption during methadone maintenance treatment. *European Addiction Research*, 2000, vol. 6, no 1, p. 2-7.

62. STRAIN Eric C., STITZER Maxine L., LIEBSON Ira A., *et al.* Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid dependence : self-reports, urinalysis, and addiction severity index. *Journal of clinical psychopharmacology*, 1996, vol. 16, no 1, p. 58-67.

63. SCHOTTENFELD Richard S., PAKES Juliana R., KOSTEN Thomas R. Prognostic factors in buprenorphine-versus methadone-maintained patients. *The Journal of nervous and mental disease*, 1998, vol. 186, no 1, p. 35-43.

64. STRANG John., MARSDEN John., CUMMINS Michael., et al. Randomized trial of supervised injectable versus oral methadone maintenance : report of feasibility and 6 ‐ month outcome. *Addiction*, 2000, vol. 95, no 11, p. 1631-1645.

65. MARCOVICI Martin., MCLELLAN A. Thomas., O'BRIEN Charles P., *et al.* Risk for alcoholism and methadone treatment : A longitudinal study. *The Journal of nervous and mental disease*, 1980, vol. 168, no 9, p. 556-558.

66. ROUNSAVILLE Bruce J., WEISSMAN Myrna M., KLEBER Herbert D. The significance of alcoholism in treated opiate addicts. *The Journal of nervous and mental disease*, 1982, vol. 170, no 8, p. 479-488.

67. SIMPSON Dennis Dwayne., SELLS Saul B. (ed.). *Opioid addiction and treatment: A 12-year follow-up*. Malabar, FI : RE Krieger, 1990.

68. GOSSOP Michael., MARSDEN John., STEWART Duncan., *et al.* Patterns of improvement after methadone treatment : 1 year follow-up results from the National Treatment Outcome Research Study (NTORS). *Drug and Alcohol Dependence*, 2000, vol. 60, no 3, p. 275-286.

69. HUNT Dana E., STRUG David L., GOLDSMITH Douglas S., *et al.* Alcohol use and abuse : heavy drinking among methadone clients. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 1986, vol. 12, no 1-2, p. 147-164.

70. JOSEPH Herman., APPEL Phil. Alcoholism and methadone treatment: consequences for the patient and program. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 1985, vol. 11, no 1-2, p. 37-53.

71. FAIRBANK John A., DUNTEMAN Georgez H., CONDELLI Ward S. Do methadone patients substitute other drugs for heroin ? Predicting substance use at 1-year follow-up. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 1993, vol. 19, no 4, p. 465-474.

72. GREEN Judith., JAFFE Jerome H., CARLISI John A., *et al.* Alcohol use in the opiate use cycle of the heroin addict. *Substance Use & Misuse*, 1978, vol. 13, no 7, p. 1021-1033.

73. JACKSON George, KORTS David., HANBURY Raymond., *et al.* Alcohol consumption in persons on methadone maintenance therapy. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 1982, vol. 9, no 1, p. 69-76.

74. STIMMEL Barry., HANBURY Raymond., STURIANO Victor., *et al.* Alcoholism as a risk factor in methadone maintenance : A randomized controlled trial. *The American journal of medicine*, 1982, vol. 73, no 5, p. 631-636.

75. ROUNSAVILLE Bruce J., WEISSMAN Myrna M., WILBER Charles H., *et al.* Identifying alcoholism in treated opiate addicts. *The American journal of psychiatry*, 1983.

76. LOWE Ed., SHEWAN David. Patterns of alcohol use among methadone clients in a Glasgow housing estate. *Journal of psychoactive drugs*, 1999, vol. 31, no 2, p. 145-154.

77. EL‐BASSEL Nabila., SCHILLING Robert F., TURNBULL Joanne E., et al. Correlates of alcohol use among methadone patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 1993, vol. 17, no 3, p. 681-686.

78. CHATHAM Lois R., ROWAN-SZAL Grace A., JOE George W., et al. Heavy drinking, alcohol-dependent vs. nondependent methadone-maintenance clients : a follow-up study. *Addictive behaviors*, 1997, vol. 22, no 1, p. 69-80.

79. KAUFMAN Edward. The relationship of alcoholism and alcohol abuse to the abuse of other drugs. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 1982, vol. 9, no 1, p. 1-17.

80. CHATHAM Lois R., ROWAN-SZAL Grace A., JOE George W., *et al.* Heavy drinking in a population of methadone-maintained clients. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 1995, vol. 56, no 4, p. 417.

81. MADDUX James F., ELLIOTT Boyce., Problem drinkers among patients on methadone. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 1975, vol. 2, no 2, p. 245-254.

82. WEISS Roger D., MIRIN Steven M., GRIFFIN Margaret L., *et al.* A comparison of alcoholic and nonalcoholic drug abusers. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 1988, vol. 49, no 06, p. 510.

83. KHURI Elizabeth T., MILLMAN Robert B., HARTMAN Neil., *et al.* Clinical issues concerning alcoholic youthful narcotic abusers. *Advances in alcohol & substance abuse*, 1984, vol. 3, no 4, p. 69-86.

84. BEST David., GOSSOP Michael., STEWART Duncan., *et al.* Continued heroin use during methadone treatment: relationships between frequency of use and reasons reported for heroin use. *Drug and alcohol dependence*, 1999, vol. 53, no 3, p. 191-195.

85. BADEN Michael M. Methadone related deaths in New York City. *Substance Use & Misuse*, 1970, vol. 5, no 3, p. 489-498.

86. DARKE Shane., ZADOR Deborah., Fatal heroin ‘overdose’ : a review. *Addiction*, 1996, vol. 91, no 12, p. 1765-1772.

87. GOSSOP Michael., GRIFFITHS Paul., POWIS Beverly., *et al.* Frequency of non-fatal heroin overdose : survey of heroin users recruited in non-clinical settings. *Bmj*, 1996, vol. 313, no 7054, p. 402.

88. CHERUBIN Charles., MCCUSKER Jane., BADEN Michael., *et al.* The epidemiology of death in narcotic addicts. *American journal of epidemiology*, 1972, vol. 96, no 1, p. 11-22.

89. HARTMAN N., KREEK M. J., ROSS A., et al. Alcohol Use in Youthful Methadone‐Maintained Former Heroin Addicts : Liver Impairment and Treatment Outcome. Alcoholism: *Clinical and Experimental Research*, 1983, vol. 7, no 3, p. 316-320.

90. STIMMEL Barry., VERNACE Salvatore., TOBIAS Hillel. Hepatic dysfunction in heroin addicts : The role of alcohol. *JAMA*, 1972, vol. 222, no 7, p. 811-812.

91. FORCE E. E., MILLAR J. W. Liver disease in fatal narcotism : role of chronic disease and alcohol consumption. *Archives of pathology*, 1974, vol. 97, no 3, p. 166.

92. LUBRANO Sonia., PACINI Matteo., GIUNTOLI Giuseppe., *et al.* Is craving for heroin and alcohol related to low methadone dosages in methadone maintained patients. *Heroin Addict. Relat. Clin. Probl*, 2002, vol. 4, p. 11-17.

93. STENBACKA Marlene., BECK Olof., LEIFMAN Anders., *et al.* Problem drinking in relation to treatment outcome among opiate addicts in methadone maintenance treatment. *Drug and alcohol review*, 2007, vol. 26, no 1, p. 55-63.

94. HERD Denise. Correlates of heavy drinking and alcohol related problems among men and women in drug treatment programs. *Drug and alcohol dependence*, 1993, vol. 32, no 1, p. 25-35.

95. MAGURA Stephen., ROSENBLUM, Andrew. Modulating effect of alcohol use on cocaine use. *Addictive Behaviors*, 2000, vol. 25, no 1, p. 117-122.

96. MCCUSKER Monica. Influence of hepatitis C status on alcohol consumption in opiate users in treatment. *Addiction*, 2001, vol. 96, no 7, p. 1007-1014.

97. STRANG John., GRIFFITHS Paul., ABBEY Jenny., *et al.* Survey of use of injected benzodiazepines among drug users in Britain. *BMJ*, 1994, vol. 308, no 6936, p. 1082.

98. PERERA K. M. H., TULLEY Marianne., JENNER F. A. The use of benzodiazepines among drug addicts. *British Journal of Addiction*, 1987, vol. 82, no 5, p. 511-515.

99. GELKOPF Marc., BLEICH Avi., HAYWARD Rachel., *et al.* Characteristics of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment patients : a 1 year prospective study in an Israeli clinic. *Drug and alcohol dependence*, 1999, vol. 55, no 1, p. 63-68.

100. STITZER Maxine L., GRIFFITHS Roland R., MCLELLAN A. Thomas., *et al.* Diazepam use among methadone maintenance patients : patterns and dosages. *Drug and Alcohol Dependence*, 1981, vol. 8, no 3, p. 189-199.

101. TRUDEAU David L. Clonazepam prescribing patterns and abuse by methadone patients in a medical center setting. *Journal of addictive diseases*, 1994, vol. 13, no 2, p. 99-107.

102. OPPIDUM. Resultats de l'enquête 24. 2012 (9p).

103. SEIVEWRIGHT Nicholas., DOUGAL Wendy. Withdrawal symptoms from high dose benzodiazepines in poly drug users. *Drug and alcohol dependence*, 1993, vol. 32, no 1, p. 15-23.

104. BUDD Robert D., WALKIN Elisabeth., JAIN BS Naresh C., *et al.* Frequency of Use of Diazepam in Individuals on Probation and in Methadone Maintenance Programs : Clinical Note. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 1979, vol. 6, no 4, p. 511-514.

105. PRESTON Kenzie L., GRIFFITHS Roland., STITZER Maxine L., *et al.* Diazepam and methadone interactions in methadone maintenance. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1984, vol. 36, no 4, p. 534-541.

106. FARRÉ Magí., TERÁN María-Teresa., ROSET Pere N., *et al.* Abuse liability of flunitrazepam among methadone-maintained patients. *Psychopharmacology*, 1998, vol. 140, no 4, p. 486-495.

107. LINTZERIS Nicholas., MITCHELL Timothy B., BOND Alyson., *et al.* Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2006, vol. 26, no 3, p. 274-283.

108. BLEICH Avi., GELKOPF Marc., SCHMIDT Vladimir., *et al.* Correlates of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment. A 1 year prospective study in an Israeli clinic. *Addiction*, 1999, vol. 94, no 10, p. 1533-1540.

109. DARKE Shane., SWIFT Wendy., HALL Wayne., *et al.* Drug use, HIV risk-taking and psychosocial correlates of benzodiazepine use among methadone maintenance clients. *Drug and Alcohol Dependence*, 1993, vol. 34, no 1, p. 67-70.

110. GOSSOP J., EDWARDS C., STEWART D., *et al.* (NTORS): Two Year Outcomes-The National Treatment Outcome Research Study-Changes in Substance use, Health and Crime. *Fourth Bulletin. London: Department of Health*, 1999.

111. LING Walter., WEISS David G., CHARUVASTRA V. Charles., *et al.* Use of disulfiram for alcoholics in methadone maintenance programs: A Veterans Administration cooperative study. *Archives of General Psychiatry*, 1983, vol. 40, no 8, p. 851-854.

112. BICKEL Warren K., RIZZUTO Pamela., ZIELONY Robert D., *et al.* Combined behavioral and pharmacological treatment of alcoholic methadone patients. *Journal of substance abuse*, 1989, vol. 1, no 2, p. 161-171.

113. JONAS Daniel E., AMICK Halle R., FELTNER Cynthia., *et al.* Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings : a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 2014, vol. 311, no 18, p. 1889-1900.

114. SKINNER Marilyn D., LAHMEK Pierre., PHAM Héloïse., *et al.* Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *PloS one*, 2014, vol. 9, no 2, p. e87366.

115. SPANAGEL Rainer., VENGELIENE Valentina., JANDELEIT Bernd., *et al.* Acamprosate produces its anti-relapse effects via calcium. *Neuropsychopharmacology*, 2014, vol. 39, no 4, p. 783-791.

116. CARMEN Bouza., ANGELES Magro., ANA Muñoz., *et al.* Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence : a systematic review. *Addiction*, 2004, vol. 99, no 7, p. 811-828.

117. MANN Karl., LEHERT Philippe., MORGAN Marsha Y. The Efficacy of Acamprosate in the Maintenance of Abstinence in Alcohol‐Dependent Individuals : Results of a Meta‐Analysis. Alcoholism: *Clinical and Experimental Research*, 2004, vol. 28, no 1, p. 51-63.

118. CHICK Jonathan., LEHERT Philippe., LANDRON Frederic. Does acamprosate improve reduction of drinking as well as aiding abstinence ?.*Journal of Psychopharmacology*, 2003, vol. 17, no 4, p. 397-402.

119. ANTON Raymond F., O'MALLEY Stephanie S., CIRAULO Domenic A., *et al.* Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence : the COMBINE study: a randomized controlled trial. *Jama*, 2006, vol. 295, no 17, p. 2003-2017.

120. MASON Barbara J., GOODMAN Anita M., CHABAC Sylvie., *et al.* Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial : the role of patient motivation. *Journal of psychiatric research*, 2006, vol. 40, no 5, p. 383-393.

121. MAISEL Natalya C., BLODGETT Janet C., WILBOURNE Paula L., *et al.* Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful ?. *Addiction*, 2013, vol. 108, no 2, p. 275-293.

122. RÖSNER Susanne., LEUCHT Stefan., LEHERT Philippe., *et al.* Acamprosate supports abstinence, naltrexone prevents excessive drinking: evidence from a meta-analysis with unreported outcomes. *Journal of Psychopharmacology*, 2008, vol. 22, no 1, p. 11-23.

123. ASHTON Heather. The treatment of benzodiazepine dependence. *Addiction*, 1994, vol. 89, no 11, p. 1535-1541.

124. ALEXANDER Bruce., PERRY Paul J. Detoxification from benzodiazepines : schedules and strategies. *Journal of substance abuse treatment*, 1991, vol. 8, no 1, p. 9-17.

125. BLEICH A., GELKOPF M., WEIZMAN T., *et al.* Benzodiazepine abuse in a methadone maintenance treatment clinic in Israel : characteristics and a pharmacotherapeutic approach. *The Israel journal of psychiatry and related sciences*, 2001, vol. 39, no 2, p. 104-112

126. WEIZMAN Tal., GELKOPF Marc., MELAMED Yuval., *et al.* Treatment of benzodiazepine dependence in methadone maintenance treatment patients : a comparison of two therapeutic modalities and the role of psychiatric comorbidity. *Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 2003, vol. 37, no 4, p. 458-463.

127. FATSEAS M., LAVIE E., DENIS C., *et al.* [Benzodiazepine withdrawal in subjects on opiate substitution treatment]. *Presse medicale (Paris, France: 1983)*, 2006, vol. 35, no 4 Pt 1, p. 599-606.

128. AUBIN Pr Henri-Jean., GILLET Claudine., RIGAUD Alain. Mésusage de l'alcool dépistage, diagnostic et traitement. *Alcoologie et Addictologie*, 2015, vol. 37, no 1, p. 5-84.

HAUTE AUTORITE DE SANTE. Stratégie thérapeutique pour les personnes dépendantes des opiacés: place des traitements de substitution. Conférence de Consensus, Lyon, Juin 2004.

HAUTE AUTORITE DE SANTE. Modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendants des opiacés. Conférence de Consensus, Paris, Avril 1998.

SOCIETE FRANCAISE D'ALCOOLOGIE. Les conduites d'alcoolisation Lecture critique des classifications et définitions. Quel objectif thérapeutique ? Pour quel patient ? Sur quels critères ? Alcoologie et Addictologie, 2001, vol. 23 (4 Suppl.) : 1S-76S.

LAQUEILLE Xavier., LAUNAY Corinne., DERVAUX Alain., *et al.* Quelle démarche de soins et d'accompagnement ? : Dépendances à l'alcool et aux benzodiazépines chez le toxicomane sous traitement de substitution aux opiacés. *Alcoologie et addictologie*, 2007, vol. 29, no 4, p. 398-403.

TOUZEAU Didier., COURTY Pascal. Opiacés, réduction des risques et polyconsommation. *La Presse Médicale*, 2012, vol. 41, no 12, p. 1192-1200.

TOUZEAU Didier., BOUCHEZ Jacques. La méthadone. *Revue documentaire Toxibase*, 1998, vol. 2, p. 1-12.

VU

NANCY, le **29 juin 2015**
Le Président de Thèse

Professeur François PAILLE

NANCY, le **16 septembre 2015**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 8036

NANCY, le **28 septembre 2015**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,
Par délégation le Vice-Président

Martial DELIGNON

RESUME

La consommation d'alcool ou de benzodiazépines est surreprésentée dans la population toxicomane. Cette polyconsommation complique la prise en charge de ces patients et compromet leur pronostic en favorisant la survenue d'overdose.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer s'il existait une modification de la consommation d'alcool et benzodiazépines, chez des patients ayant bénéficié d'une primo-prescription de méthadone en médecine générale, au cours de l'année suivant leur inclusion dans le protocole ANRS Méthaville. Puis de cibler parmi eux les profils à risque de survenue d'overdose.

Il s'agissait d'une enquête prospective descriptive. L'évaluation avait été faite de façon quantitative : fiches médicales de suivi remplies à intervalles réguliers par le médecin généraliste et recueil de données par enquêtes téléphoniques (à l'entrée, à 3 mois, à 6 mois et 12 mois). 147 patients ont été inclus entre janvier 2009 et janvier 2011 parmi les patientèles de 28 médecins généralistes français, formés à la primo prescription de méthadone.

Nous avons observé une diminution de la consommation d'alcool au cours du suivi sans que celle-ci ne soit significative. La consommation des benzodiazépines à 12 mois était en recul significatif chez tous les participants quel que soit leur consommation d'alcool. Les patients les plus à risque de survenue d'overdose sont ceux présentant des co-dépendances alcoolo-benzodiazépiniques, poursuivant l'usage d'autres drogues (cocaïne, opiacés, drogues en sniff) pendant leur traitement, ayant une plus grande sévérité et ancienneté de la dépendance, ou des comorbidités psychiatriques dépressives. Il convient d'évaluer de façon systématique les consommations associées d'alcool et benzodiazépines des patients toxicomanes en cours de traitement substitutif et d'assurer leurs prises en charge.

TITRE EN ANGLAIS :
Evaluation of alcohol and benzodiazepines consumption among patients who initialized methadone in primary care

THESE EN MEDECINE GENERALE 2015

MOTS CLES : Alcool ; Benzodiazépines ; Méthadone ; Substitution ; Dépendance ; Opiacés ; Méthaville ; Etude prospective ; Médecine Générale

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex