

*Travail de fin d'étude réalisé en vue de
l'obtention du DES en médecine générale
sous la supervision du
Dr Jean-Baptiste Lafontaine*



UCL
Université
catholique
de Louvain

**Les risques liés au
traitement de substitution
aux opiacés par l'usage de
méthadone**

Dr Catherine Louesse

Année académique 2009-2010

Abstract :

Le traitement de substitution aux opiacés par l'usage de méthadone a fait l'objet de nombreuses études qui attestent de son efficacité. Il est actuellement le traitement de substitution aux opiacés le plus utilisé à travers le monde car l'on considère aujourd'hui que celui-ci réduit l'utilisation d'héroïne, la criminalité, la mortalité liée à l'usage de drogue et les infections par les virus du SIDA ainsi que de l'hépatite C. Il favorise également la réintégration sociale du toxicomane.

Malgré cette efficacité démontrée, la méthadone reste controversée et contestée. En effet, un tel traitement comporte des risques nécessitant des modalités de prescription scrupuleuses.

La presse faisant régulièrement état d'accidents, parfois mortels, liés à son ingestion, nous avons mis en place à Namur, par la technique du focus group, un projet de réflexion commune concernant les risques inhérents au traitement par la méthadone entre patients, médecins prescripteurs et pharmaciens. Ce projet s'inscrivant sur plusieurs années, le présent travail n'est donc pas exhaustif mais se veut décrire les prémices de mise en place et les premières conclusions qui en découlent.

La principale volonté de ce projet étant donc de limiter le mésusage et le détournement du traitement par une meilleure compréhension des effets de la méthadone. De cette réflexion, nous souhaiterions rédiger une brochure d'information sur les dangers inhérents à ce traitement.

Les deux risques vitaux liés à l'usage de méthadone sont la mortalité par dépression respiratoire et la mortalité par torsade de pointe.

Mots-clés :

Méthadone – Réduction des risques – Focus group – Dépression respiratoire – Torsades de pointe – Médecine générale.

1. **Introduction :**

Depuis une trentaine d'années, le traitement de substitution aux opiacés par l'usage de méthadone a fait l'objet de nombreuses études qui attestent de son efficacité. Il est actuellement le traitement de substitution le plus utilisé à travers le monde.

En Belgique, ce traitement s'inscrit dans un cadre légal. Il est délivré majoritairement par les médecins généralistes, ce qui n'est pas le cas dans la plupart des autres pays du monde. Nous considérons aujourd'hui que le traitement par méthadone réduit l'utilisation d'héroïne, la criminalité, la mortalité liée à l'usage de drogue et les infections par les virus du SIDA ainsi que de l'hépatite C (*I*). Il a également pour effet de favoriser la réintégration sociale du toxicomane. Cependant, la méthadone reste controversée et contestée. En effet, un tel traitement comporte des risques à ne pas négliger, nécessitant des modalités de prescription scrupuleuses. La presse fait d'ailleurs régulièrement état d'accidents, parfois mortels, liés à l'ingestion de ce médicament.

Partant de ce constat, nous avons voulu mettre en place à Namur un projet de réflexion commune concernant les risques inhérents au traitement par la méthadone entre les usagers, les médecins prescripteurs et les pharmaciens délivrant ces traitements.

La première partie de ce travail est consacrée à la description de ce projet de réduction des risques : les constatations de départ qui nous ont amené à sa réalisation, la méthodologie envisagée pour le mener à bien et enfin la finalité du projet.

La seconde partie est consacrée aux connaissances actuelles en matière de pharmacologie de la méthadone. Les notions de pharmacocinétique et de pharmacodynamie de la méthadone permettent de comprendre les risques inhérents à cette molécule, et les modalités de prescription nécessaires à un traitement sécurisé. Ces informations feront l'objet des troisième et quatrième parties de ce travail.

Dans le chapitre suivant, un résumé de la législation actuelle en matière de prescription des traitements de substitution permet de comprendre dans quel cadre légal

s'inscrit le médecin généraliste qui délivre la méthadone. Pour terminer ce travail, une description du déroulement du projet et de la méthodologie utilisée permettra de mettre en évidence les informations acquises de l'expérience clinique et d'aboutir à une conclusion sur les modalités de réduction des risques en matière de prescription de méthadone par le médecin généraliste.

2. Description du projet :

Il s'agit d'un projet de réflexion commune concernant les risques inhérents au traitement par la méthadone entre les usagers, les médecins prescripteurs et les pharmaciens délivrant ces traitements. Pour des raisons pratiques, ce projet se limite dans un premier temps à la région namuroise. Ce projet s'inscrivant sur plusieurs années, le présent travail n'est donc pas exhaustif mais se veut décrire les prémices de mises en place et les premières conclusions qui en découlent en matière de réduction des risques liés au traitement par la méthadone.

2.1. Constats de départ :

Nous nous sommes intéressés au fait qu'énormément de questions sont posées par les usagers de drogues lors des opérations *boule de neige* au sujet du traitement de substitution.

L'opération *boule de neige* est un programme d'information de sept séances de deux heures organisé pour les usagers de drogues par la Coordination Provinciale SIDA Assuétudes (CPSA). Ce programme se base sur les comportements à adopter pour limiter les risques liés à la consommation de drogues. Le grand principe y est le non jugement du choix de chacun des usagers. Il s'agit d'un échange d'information : l'utilisateur apporte ses connaissances en matière de produit et le personnel *boule de neige* y apporte ses connaissances en matière de santé. Deux des sept séances sont consacrées à l'information médicale.

Les usagers de drogues sont rémunérés pour leur participation au programme mais ont le devoir de mobiliser d'autres usagers et de les sensibiliser à la réduction des risques (d'où effet *boule de neige*).

En pratique clinique, on constate une nette incompréhension de la part des patients du traitement et de ses effets sur l'organisme, ce qui induit un risque de mésusage du traitement et d'intoxication par la méthadone. De plus, celle-ci étant délivrée sous forme de préparation magistrale, elle n'est accompagnée d'aucune notice informative pour le patient.

La principale volonté de ce projet est donc de limiter le mésusage et le détournement du traitement par une meilleure compréhension des effets de la méthadone, de la part des patients mais aussi de la part des médecins et des pharmaciens qui prescrivent et délivrent ce traitement.

2.2. Origines du projet :

Un accident lié au traitement de substitution par la méthadone survenu en 2009 en région namuroise reflète bien l'obligation d'une implication conjointe entre médecin traitant, pharmacien et patient.

S'agissant d'un patient sous traitement à la méthadone depuis sept à huit ans, en phase de stabilisation à la dose quotidienne de soixante milligrammes. Son médecin généraliste la lui prescrivant en gélules pour une période de dix jours, celles-ci furent délivrées en une fois par le pharmacien. Le patient étant éducateur dans un centre pour enfants handicapés, il dû exceptionnellement aller chercher son traitement avant de partir travailler. Le pharmacien lui délivra les dix gélules dans une boîte en carton au lieu de l'emballage sécurisé.

Le soir, en rentrant du travail il ne restait que neuf gélules et surtout le lendemain, un enfant du centre se trouvait aux soins intensifs après avoir ingéré la gélule perdue. Les parents ont décidé de porter plainte contre le patient et contre l'institution.

Cet exemple clinique est interpellant car il soulève la double question des risques liés à la délivrance de méthadone d'une part et du partage des responsabilités légales par le pharmacien, le médecin et le patient d'autre part.

En mai 2009, l'antenne namuroise du réseau ALTO (ALternatives au TOxicomanies, réseau dépendant de la Société Scientifique de Médecine Générale) décida de se pencher sur cette problématique en organisant une réunion d'intervision sur les risques liés à l'usage de méthadone. Les intervenants furent invités autour d'une table ronde afin de partager les expériences professionnelles, les questions et les constatations de chacun.

Une trentaine de personnes participa à cette réunion, comprenant des médecins, des pharmaciens, mais aussi des représentants de la justice, des officiers de police, des psychologues, des infirmières et des travailleurs sociaux. Les patients en traitement de substitution n'y étant pas conviés. Cette rencontre fut riche en informations pour chacun, et à la vue du succès rencontré lors de cette réunion, nous avons pensé qu'il existait une réelle volonté de dialogue à ce sujet en région namuroise, et une nécessité d'aborder le problème en multidisciplinarité.

Ce projet, élaboré en première intention par le Dr Jean-Baptiste Lafontaine, membre du réseau ALTO et Mme Véronique Léonard, travailleuse sociale au CPSA (Centre de Prévention SIDA-Assuétudes), fut soumis au réseau ALTO en juin 2009 afin d'obtenir une budgétisation via la SSMG, pour nous permettre la rémunération des médecins participants et le défraiement des patients selon une convention de bénévolat, afin d'organiser les rencontres suivantes dès la fin de l'année 2009.

2.3. Méthodologie :

Nous souhaitons utiliser la technique du *focus group* ; à savoir une forme de recherche qualitative qui prend forme au sein d'un groupe spécifique culturel, sociétal ou idéologique, afin de déterminer la réponse de ce groupe et l'attitude qu'il adopte au regard d'un produit, d'un service, d'un concept ou de notices (2). A l'inverse d'autres méthodes de recherche tels que questionnaires, entretiens individuels, enquêtes etc., les focus groups permettent de développer des méthodes de recherche qui s'articulent aux dynamiques de la communication, du langage et de la pensée. Dans les focus groups, les participants confrontent leurs idées, poléminent de manière ouverte ou cachée, dialoguent avec eux-mêmes ou les uns avec les autres.

En tant que méthode de recherche, les focus groups peuvent nous donner accès à la formation et aux transformations des représentations sociales, des croyances, des connaissances et des idéologies circulant dans les sociétés (3).

Le but serait d'échanger nos expériences en termes de dangerosité et d'accidents liés au traitement.

Nous avons prévu la formation de trois focus group :

1. Un focus group d'une dizaine de médecins généralistes prescripteurs de traitement de substitution en région namuroise.
2. Un focus group de pharmaciens délivrant la méthadone à Namur.
3. Un focus group de patients en traitement de substitution.

Ces réunions se dérouleraient en deux temps :

1. Temps de partage au sein du groupe pour échanger les expériences personnelles concrètes et se rapprocher au mieux des réalités de terrain.
2. Temps d'apprentissage par des experts qui récoltent et organisent les données pour en faire des conseils de bonne pratique dans le cadre du traitement.

Une série de questions serait préparée à l'avance par nos soins afin d'orienter le débat et rendre ces échanges les plus constructifs possible.

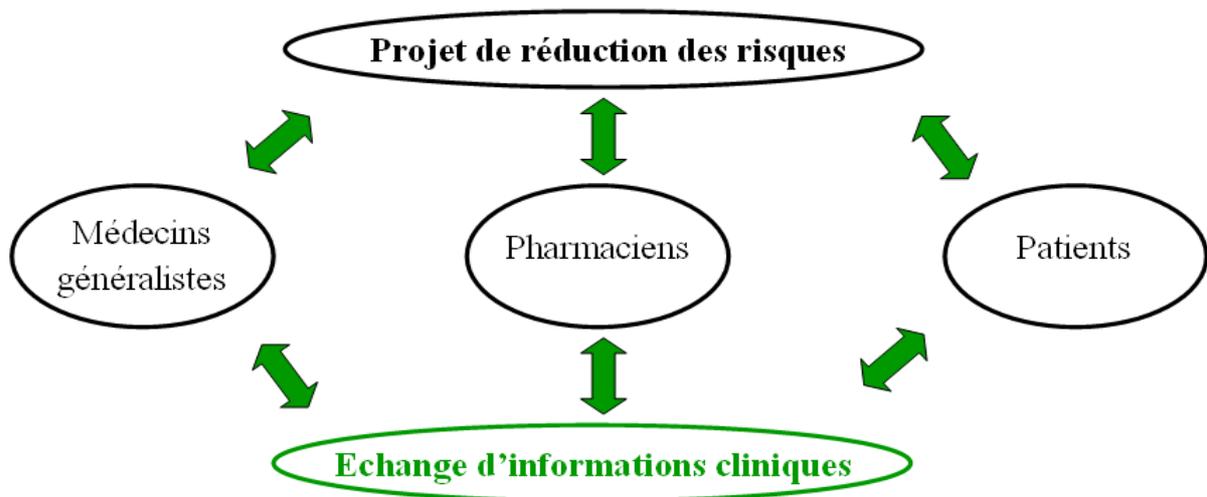


Schéma 1 : *Le projet de réduction des risques, par la technique des focus group, devrait aboutir à un échange d'informations cliniques.*

Le but étant de déterminer les canaux de communication les plus pertinents pour chaque public (par exemple le groupe des usagers conditionne les informations les plus pertinentes pour les usagers, les médecins conditionnent les informations pour les médecins, de même pour les pharmaciens).

D'une manière concrète :

Pour les médecins généralistes:

Formation d'un focus group avec organisation de quatre réunions accréditées (via ALTO et la SSMG) dont une réunion accréditée en éthique et économie.

Pour les pharmaciens :

Formation d'un focus group avec organisation de quatre réunions.

Pour les patients :

Constitution d'un groupe d'une dizaine de patients et organisation de quatre réunions permettant d'échanger leurs expériences et la manière dont ils peuvent vivre le traitement. Ces réunions permettraient également de leur offrir un lieu où ils peuvent s'exprimer sans jugement sur leurs pratiques.

En fonction des besoins, l'une de ces réunions pourrait être commune aux différents groupes.

2.4. Objectifs du projet :

En première intention :

Il permettrait une meilleure compréhension du traitement de substitution, et la conscientisation des risques du produit quand il est détourné de sa fonction première.

Il permettrait de réduire la morbidité et la mortalité liées à l'usage de méthadone.

En seconde intention :

Il permettrait l'organisation de rencontres entre groupe d'usagers, de médecins prescripteurs et de pharmaciens délivreurs de méthadone.

De ces échanges, nous souhaiterions rédiger une brochure d'information sur les dangers de la méthadone pour la fin de l'année 2010 :

- Une brochure serait destinée aux médecins prescripteurs, et serait réalisée via ALTO et la SSMG,
- Une autre serait destinée aux pharmaciens, réalisée via l'APB (Association Pharmaceutique Belge),
- Une troisième brochure serait destinée aux patients et à leur entourage, par l'intermédiaire de Modus Vivendi (4).

En fonction du déroulement des rencontres, une alternative à ces trois brochures d'informations serait de réaliser un seul fascicule réalisé en concertation avec les trois partenaires.

2.5. Finalité du projet :

L'objectif du projet est l'amélioration de la communication entre médecins, pharmaciens et patients ainsi que l'apport d'une meilleure compréhension de l'autre afin que le patient tire tous les bénéfices de son traitement, et que les médecins et pharmaciens réduisent les risques inhérents à la prescription et à la délivrance de ce produit.

Par une meilleure information, le but ultime est la réduction des accidents liés à l'usage de méthadone en région namuroise.

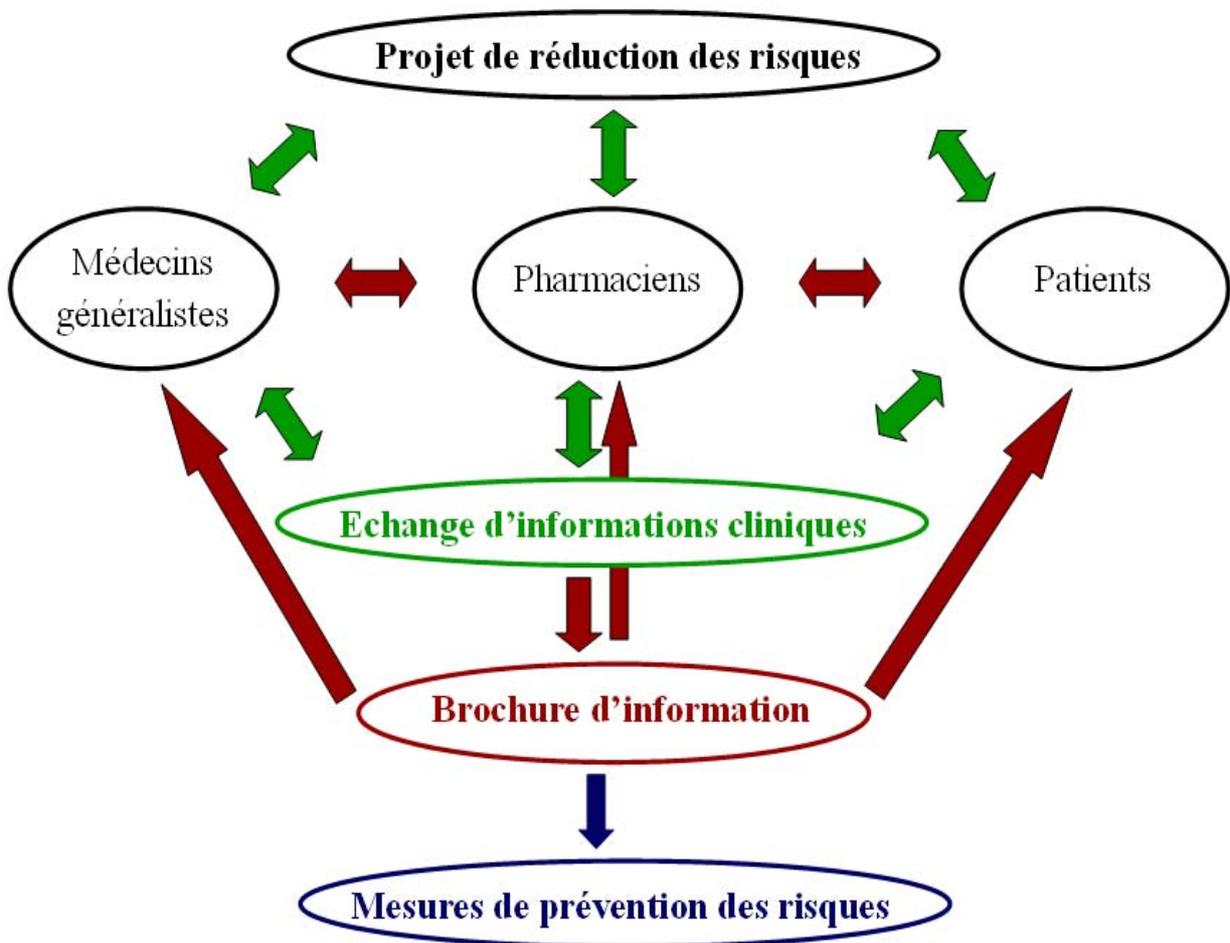


Schéma 2 : Par l'échange d'informations cliniques, nous aimerions en seconde intention aboutir à l'édition d'une brochure d'information adaptée à chacun pour obtenir des mesures de prévention des risques les plus efficaces possibles.

3. Bases et fondements des connaissances actuelles :

3.1. Historique du traitement par méthadone :

L'origine de la méthadone remonte à la seconde guerre mondiale. A cette époque, la route de l'opium étant bloquée vers l'Allemagne, la morphine vint à manquer pour soulager les blessures des soldats allemands. Ce seraient donc les allemands qui synthétisèrent la méthadone pour l'utiliser comme antidouleur.

Après la seconde guerre mondiale, dès 1949, des études américaines identifièrent la méthadone en tant qu'agent efficace pour la désintoxication des patients dépendants d'héroïne.

C'est à partir du début des années soixante, suite à des recherches de Dole et Nyswander à New-York que l'on commença à utiliser la méthadone comme traitement de substitution à long terme. Après avoir essayé plusieurs substances opiacées comme traitement de substitution à l'héroïne, Dole et Nyswander découvrirent que la méthadone était la substance la plus efficace cliniquement. Après la publication de premiers résultats concluants, le traitement de substitution à la méthadone se répandit à travers tous les Etats-Unis, puis rapidement dans le monde entier (1).

En Belgique, la méthadone se prescrit en sirop ou en gélules sous la forme d'une préparation magistrale. Plusieurs avantages en résultent : faible coût du traitement, tant pour le patient que pour la société, absence de lobbying d'une firme pharmaceutique, possibilité d'adaptation de la dose au cas par cas. La Belgique est un des rares pays au monde où la méthadone est prescrite par des médecins généralistes en pratique privée et délivrée en ambulatoire. Les traitements de substitution ont été officiellement avalisés en Belgique en 1994 (5).

3.2. Pharmacologie de la méthadone :

3.2.1. Pharmacocinétique :

La méthadone (6-diméthylamino-4-4-diphényl-3-heptone) est une substance opioïde de synthèse dont l'effet sur l'être humain est similaire à celui de l'héroïne. Il s'agit d'une molécule hautement liposoluble, qui subit une absorption intestinale et peut donc être administrée per os.

Les actions principales des opiacés sur l'organisme sont les effets antidouleurs, l'altération de l'humeur (euphorie), la dépression respiratoire, la sédation, le myosis, la constipation, les nausées et les vomissements (6).

La méthadone présente un temps de demi-vie assez long, de 24 à 36 heures, ce qui la rend particulièrement efficace pour lutter contre les symptômes de manque liés à l'utilisation d'héroïne (dont le temps de demi-vie avoisine les 3 à 6 heures).

Le temps d'élimination suffisamment long permet au patient d'ingérer la méthadone une seule fois par jour, à l'inverse d'autres opiacés à plus courte durée d'action tels que la morphine et l'héroïne.

Le mode d'administration per os permet d'une part d'éviter le recours à l'injection mais surtout d'autre part une absorption plus lente au niveau du courant sanguin, ce qui limite l'effet psychotrope immédiat recherché lors de l'injection d'héroïne. De plus, lorsque le patient atteint une stabilisation de la dose de méthadone, il ne ressent plus ces effets psychotropes (6). La méthadone est administrée per os sous forme de sirop ou de gélules, avec une faible variation d'absorption des différentes formes d'administration. Elle est rapidement absorbée par le tube digestif, il en résulte une haute biodisponibilité (entre 79 et 95%) bien qu'il y ait une large variabilité interindividuelle.

Le pic de concentration plasmatique est atteint entre 2 et 4 heures après l'administration orale.

La méthadone est hautement métabolisée par les enzymes du cytochrome P450. Elle y subit une N-déméthylation en son métabolite primaire pharmacologiquement inactif. L'enzyme principale impliquée dans le métabolisme de la méthadone est le CYP 3A4. Les variations de la régulation fonctionnelle de l'activité de ces enzymes pourraient expliquer en partie la large variabilité de la dose, de la pharmacocinétique, et des résultats thérapeutiques interindividuels des traitements de substitution à la méthadone.

La dose effective de méthadone est donc en relation avec l'activité du CYP 3A4. Les inhibiteurs des enzymes du CYP augmentent les concentrations plasmatiques de méthadone, à l'inverse, les inducteurs du CYP diminuent les concentrations plasmatiques de méthadone.

Le tableau qui suit reprend les principes actifs qui influencent l'activité du CYP et modifient en conséquence les concentrations plasmatiques de méthadone (6,7).

<u>Inducteurs du CYP</u> ↓ [méthadone]	<u>Inhibiteurs du CYP</u> ↑ [méthadone]
Rifampicine	Fluconazole
Phénobarbital	Ketoconazole
Millepertuis	Fluoxétine
Phénytoïne	Paroxétine
Carbamazépine	Sertraline
Spironolactone	Ciprofloxacine
Topirimate	Fluvoxamine
Nevirapine	Amiodarone
Efavirenz	Clarithromycine
Amprenavir	Diltiazem
Nelfinavir	Jus de pamplemousse

Tableau 1 : Principes actifs inhibiteurs et inducteurs du CYP450 (non exhaustif).

Une diminution de la concentration plasmatique de méthadone a été rapportée en fin de grossesse. Elle est due à une auto-induction des enzymes du CYP450.

La méthadone est un inhibiteur du CYP 3A4 in vivo et in vitro dès la première dose. Pour cette raison, l'augmentation des doses de méthadone en phase d'induction de traitement doit être rigoureusement contrôlée car la clearance peut être diminuée, entraînant une toxicité plus importante que prévue.

La méthadone présente un volume de distribution situé entre 2 et 6l/kg. Elle présente également un haut taux de fixation cellulaire, ce qui explique la durée plus importante des symptômes de sevrage lorsque l'on cesse brusquement un apport chronique de méthadone, par rapport à un sevrage d'héroïne ou de morphine.

La clearance rénale de la méthadone est faible à pH urinaire bas. Par contre, l'acidification des urines augmente la clearance rénale de méthadone de 35% de la clearance totale du corps. A l'inverse, une alcalinisation des urines réduit cette clearance rénale.

Une extraction hépatique basse associée à une excrétion rénale minimale résulte en une clearance totale du corps située entre 100 et 180 ml/min.

La clearance systémique de la méthadone est donc lente : elle présente un temps de demi-vie situé entre 22h et 52h. Un temps de demi-vie supérieur à 24h autorise une prise quotidienne de méthadone sans risque de voir apparaître des symptômes de sevrage.

Les études pharmacocinétiques réalisées sur la méthadone ont montré une large variabilité interindividuelle en matière de clearance de méthadone, située entre 50 et 420 ml/min (6).

Cette large variabilité interindividuelle de la clearance de méthadone explique la large variabilité des doses utilisées dans les traitements chroniques de substitution.

3.2.2. Pharmacodynamie :

La majorité des effets pharmacodynamiques sont dus à l'énantiomère (-R) de la méthadone. Chez l'être humain, l'énantiomère (-R) est plus efficace que l'énantiomère (-S) en matière d'analgésie et en prévention des symptômes de sevrage aux opioïdes.

Les principaux effets secondaires d'une administration chronique de méthadone sont la constipation, la transpiration profuse, l'insomnie et une diminution de la libido.

Une augmentation de l'intervalle QT par la méthadone entraînant des torsades de pointe a également été rapportée.

Les effets opioïdes, incluant le myosis et la dépression respiratoire, sont corrélés aux taux plasmatiques de méthadone. Les effets maximaux surviennent entre 2 et 4 heures après l'ingestion de méthadone. De faibles variations des taux plasmatiques peuvent induire de grandes modifications des symptômes cliniques (6). Le myosis et la constipation sont les deux symptômes cliniques qui ne disparaissent pas malgré le phénomène de tolérance, et sont les signes d'une imprégnation en opiacés.

4. Risques liés à l'usage de méthadone :

Les principaux effets secondaires de la méthadone observés en pratique quotidienne sont la transpiration profuse et la constipation.

Une investigation sur les conséquences à long terme de l'usage de méthadone réalisée sur une cohorte de patients de New York ayant pris de la méthadone pendant une période de dix ans n'a pas révélé d'effet secondaire résultant du traitement (*1*).

Néanmoins, les deux risques vitaux liés à l'usage de méthadone sont la mortalité par dépression respiratoire et la mortalité par torsade de pointe.

4.1. La mortalité par dépression respiratoire :

Ce danger est prépondérant au cours du premier mois de traitement, lors de la phase d'induction. L'effet cumulatif d'une trop grande concentration de méthadone sérique, au delà du seuil de dépression respiratoire, induit le décès par arrêt respiratoire. Ce risque disparaît après 2 à 3 mois de traitement par l'apparition d'un phénomène de tolérance.

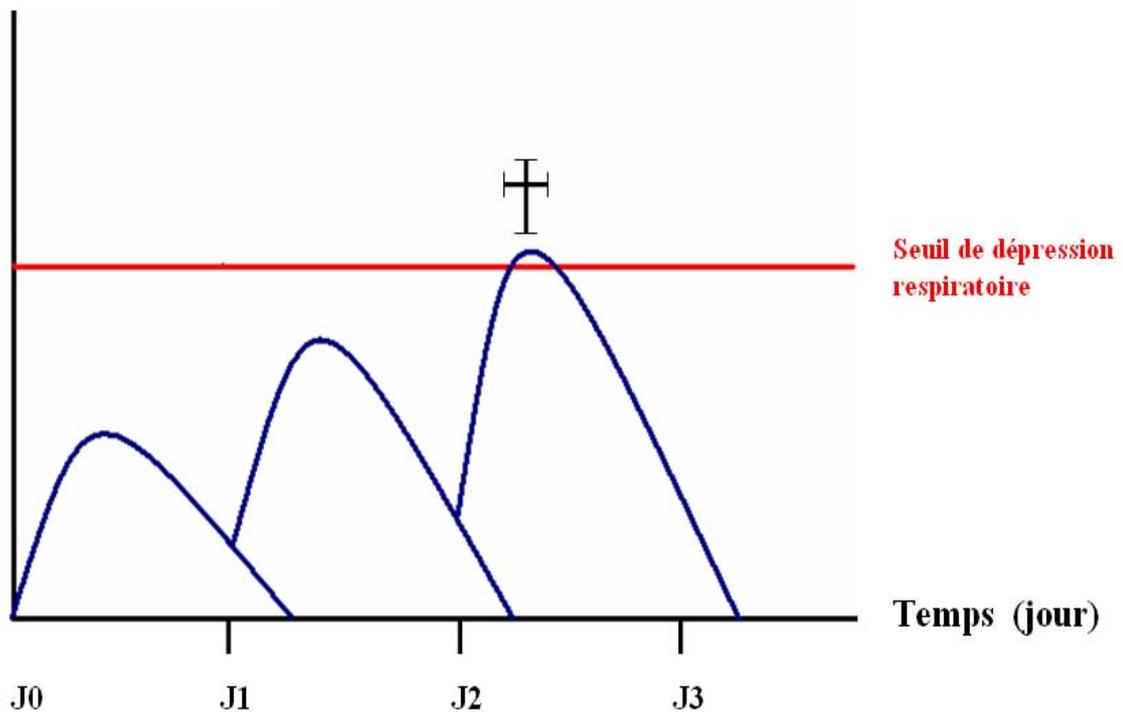
Pour éviter le risque de décès par dépression du centre respiratoire en phase d'induction de traitement, on recommande actuellement de ne pas dépasser la dose quotidienne de vingt milligrammes lors des premiers jours, le temps que le phénomène de tolérance se mette en place.

Pour illustrer ce risque par un exemple clinique concret, imaginons que l'on débute un traitement de substitution par une dose quotidienne de 40 mg de méthadone.

- Lors de la première prise, au jour 1 de traitement, le pic plasmatique de méthadone n'atteindra pas le seuil de dépression respiratoire. Le patient n'en subira donc pas l'effet.
- Lors de la deuxième prise, au jour 2 de traitement, le pic plasmatique de méthadone sera plus important qu'au jour 1 étant donné l'absence d'activation des enzymes du cytochrome P 450. Il y a accumulation du taux sérique de méthadone : taux résiduel de la dose de méthadone ingérée la veille associé au taux engendré par l'ingestion d'une deuxième dose de méthadone. Le patient n'en subit toujours pas l'effet clinique, mais ce taux sérique se rapproche du seuil de dépression respiratoire.
- Lors de la troisième prise, au jour 3 de traitement, le pic de méthadonémie est encore plus important que la veille par le phénomène d'accumulation (taux résiduel dose 1 + taux résiduel dose 2 + 3^{ème} dose).
A ce moment-là, le pic plasmatique risque de dépasser le seuil de dépression respiratoire et d'entraîner le décès du patient par arrêt respiratoire.

Le graphique qui suit évoque ce phénomène d'accumulation et illustre le fait que le risque de décès est prépondérant au troisième jour de traitement, et non pas lors de la première dose ingérée. Aucune dose plasmatique de méthadone n'est indiquée étant donné la grande variabilité individuelle liée à l'activité des enzymes du cytochrome P450.

Concentration sérique de méthadone



← / Schéma 3 : Evocation de l'évolution de la méthadonémie au cours des trois premiers jours de traitement.

C'est pour cette raison qu'il est nécessaire d'observer la plus grande vigilance en phase d'induction de traitement. Il est indispensable de conscientiser le patient de ce risque avant d'entamer avec lui un traitement chronique de substitution.

L'expérience clinique nous apprend qu'il est réellement nécessaire d'insister sur le fait que les contraintes pratiques imposées au patient en phase d'induction de traitement visent en première intention à le protéger, lui et son entourage, d'un accident mortel par ingestion de méthadone. Cette précision permet au patient de mieux comprendre le cadre strict qui entoure la délivrance de méthadone en ambulatoire, et de le responsabiliser vis-à-vis des contraintes inhérentes au traitement.

Il n'y a pas de tolérance croisée entre opiacés au niveau du centre respiratoire. La nécessité de titrer tout nouveau traitement opiacé est valable pour la méthadone aussi bien que pour les autres stupéfiants tels que les dérivés morphiniques.

4.2. La mortalité par torsades de pointes :

La méthadone peut provoquer des troubles du rythme cardiaque voire le décès par fibrillation ventriculaire, surtout au-delà d'une dose quotidienne de cent milligrammes de méthadone. Ce risque est prévisible par l'apparition d'un allongement de l'espace QT sur le tracé électrocardiographique. Il existe un lien démontré entre la dose de méthadone et l'allongement de l'espace QT.

Pour un espace QT corrigé supérieur à 450msec, on recommande la plus grande prudence dans la prescription de méthadone, car le risque est élevé de développer des torsades de pointes et le décès par fibrillation ventriculaire.

La survenue d'une torsade de pointe est souvent le résultat de facteurs multiples tels que (8,9) :

- Une pathologie cardiaque sous-jacente, avec une fraction d'éjection basse.
- Des troubles ioniques, dont l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie.
- Une association médicamenteuse (inhibition du métabolisme de la méthadone par les inhibiteurs du CYP 3A4 : certains macrolides, dérivés azoliques et inhibiteurs de la protéase virale, jus de pamplemousse).
- L'association à d'autres médicaments qui allongent l'espace QT.
- La bradycardie.
- L'allongement de l'espace QT préexistant (congénital ou acquis).
- L'utilisation de diurétiques.
- Le sexe féminin.

Pour minimiser ce risque, les derniers guidelines recommandent actuellement (8,10) :

- d'informer le patient sous traitement du risque d'arythmie qu'il encoure.
- de réaliser une anamnèse fouillée et d'être particulièrement attentif aux notions de « syncopes » et de « convulsions » dans les antécédents.
- de réaliser un dépistage électrocardiographique systématique, à savoir un ECG de contrôle en début de traitement de substitution, et de réaliser un ECG par an à tous les patients dont la dose quotidienne est supérieure à 100mg de méthadone.

Les accidents liés à l'usage de méthadone surviennent à deux niveaux (1) :

- soit chez le patient lui-même lorsque l'on ne respecte pas les règles de prescription en phase d'induction (le temps que se mette en place le phénomène de tolérance, c'est-à-dire au cours du premier mois de traitement).
- soit lorsqu'une gélule est ingérée par une personne autre que celle pour qui elle a été prescrite, que ce soit à partir du commerce illégal, du prêt d'une gélule en « dépannage » ou d'un accident (un exemple est celui de l'enfant qui ingère une gélule perdue par un patient).

C'est à ces deux niveaux qu'il convient d'intervenir si nous voulons prévenir les risques liés à l'usage de méthadone.

5. Le traitement méthadone en pratique clinique :

5.1. Conditions requises au préalable :

Avant d'entamer un traitement de substitution par la méthadone, il est nécessaire de s'assurer de sa bonne indication clinique (*II*):

- Le patient doit impérativement être majeur, c'est-à-dire avoir l'âge de dix-huit ans au moment d'entamer le traitement.
- Le patient doit être consommateur d'héroïne depuis une période minimale d'un an.

La méthadone ne se prescrit qu'en substitution à l'héroïne. Elle est inefficace en cas d'utilisation avec d'autres drogues telles que la cocaïne par exemple.

- Le médecin débute toujours le traitement à la dose quotidienne de vingt milligrammes de méthadone. En effet, une dose plus élevée constituerait un risque d'accident mortel au troisième jour de traitement.

Il est nécessaire de savoir que la dose quotidienne de méthadone en phase de stabilisation n'est absolument pas corrélée à la dose d'héroïne consommée auparavant par le patient. Cette dose est liée à la métabolisation par les enzymes hépatiques du cytochrome P450, qui présente une large variabilité interindividuelle.

De plus, le taux de méthadone utilisé en dose de stabilisation n'est pas non plus corrélé au laps de temps nécessaire pour aboutir au sevrage.

- Le médecin débute toujours le traitement par une prescription de méthadone en délivrance quotidienne ; en sirop avec consommation à l'officine. Ceci afin de limiter les risques liés à la détention de méthadone à domicile.

On s'autorisera une délivrance plus large, en gélules, avec détention du traitement en ambulatoire, lorsque le patient aura atteint la dose de stabilisation et qu'une

relation thérapeutique de confiance et d'information aura été instaurée avec le médecin.

Il est conseillé au médecin de prendre contact avec la pharmacie que le patient aura choisie pour obtenir son traitement, afin de trianguler la relation médecin – pharmacien - patient et éviter les malentendus et les erreurs.

5.2. La phase d'induction

Le médecin revoit le patient quelques jours après le début du traitement afin d'évaluer les effets ressentis par celui-ci et traquer les éventuels effets secondaires :

- L'action de la méthadone est-elle de 24 heures ? Le patient ressent-il des symptômes de manque au moment de prendre la gélule suivante ?
- Comment le patient se sent-il deux heures après la prise du médicament ? Il est important de traquer les signes de somnolence, qui indiqueraient un surdosage du produit. Pour rappel, le pic plasmatique de méthadone est atteint entre 2 et 4 heures après l'ingestion per os.
- Le patient a-t-il un sommeil de bonne qualité ? Les opiacés influencent le sommeil de manière péjorative, c'est pourquoi il est conseillé de prendre la méthadone en début de journée, afin d'éviter un sommeil perturbé (cauchemars, agitation, réveils nocturnes,...).

Pendant toute la phase d'induction du traitement, il est souhaitable de revoir le patient au minimum une fois par semaine afin d'adapter régulièrement le dosage, lui prodiguer une information de qualité et insister sur les règles de prudence (**II**):

- Le médecin adapte le dosage en réalisant une titration progressive adaptée à chaque patient (large variabilité interindividuelle du métabolisme de la méthadone).
- Les guidelines considèrent qu'il faut ajuster la dose au maximum de 5 à 10 milligrammes supplémentaires tous les trois jours. L'augmentation totale sur une

semaine ne doit pas excéder 5 milligrammes de méthadone, la dose maximale au terme de la première semaine de traitement ne devrait donc pas dépasser 40 milligrammes.

- Le médecin doit également mettre en garde le patient pour qu'il évite la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines pendant les périodes d'ajustement des doses.

Le bon sens clinique incite également le médecin à tenir à jour de manière scrupuleuse le dossier médical du patient, afin de toujours garder une vision globale de sa consommation de méthadone, tant en phase d'induction qu'en phase de stabilisation :

- Prenons pour exemple un patient qui reçoit une prescription de méthadone pour deux semaines et qui revient après dix jours pour renouveler sa prescription, il est nécessaire que le médecin réfléchisse avec lui à cette consommation accrue afin d'éviter les dangers ; perte de gélules, dose insuffisante, revente au marché noir, ou toute raison qu'il sera nécessaire de connaître en vue d'optimiser son traitement.
- A l'inverse, si le médecin remarque que le patient à qui il avait prescrit quinze gélules de méthadone ne revient le consulter qu'après un mois, il est nécessaire d'en connaître la raison : peut-être est-il sous dosé en méthadone et continue-t-il à consommer de l'héroïne ou tout autre substance connexe ?
- Il est nécessaire lors de toute consultation d'interroger le patient sur ses consommations connexes, en particulier le tabac, l'alcool et le cannabis. En effet, les statistiques montrent qu'au-delà d'une dose quotidienne de 100mg de méthadone, ces consommations connexes diminuent. Une élévation de ces dernières peut alerter le médecin sur la persistance d'un manque et sur la réévaluation de la dose de méthadone avec le patient. Une bonne anamnèse de toute prise médicamenteuse, même pour les médicaments de comptoir est également indispensable afin de traquer tout risque d'interaction médicamenteuse avec la méthadone.

5.3. La phase de stabilisation

Il s'agit de la période à partir de laquelle le patient aura atteint la dose d'équilibre en méthadone, celle qui ne provoque pas de somnolence au pic de concentration plasmatique et qui ne donne plus d'envie de consommation d'héroïne. Attention néanmoins à ce que les anglo-saxons appellent le « *craving* » qui caractérise l'absence de consommation mais où le patient garde une appétence latente pour le produit s'il se présentait à lui. Pour beaucoup d'ex usagers de drogues, la guérison passe souvent par un changement de style de vie afin d'éviter les fréquentations de consommation.

Dosage :

La dose quotidienne de stabilisation n'est absolument pas corrélée à la quantité d'héroïne consommée préalablement, elle est liée à la vitesse de métabolisation de la méthadone par les enzymes du CYP. Les métaboliseurs rapides nécessiteront des doses plus importantes que les métaboliseurs lents. Dans certains cas isolés, les patients ayant un métabolisme très rapide par les enzymes du CYP sont obligés de prendre leur dose de méthadone en deux fois par 24 heures car il n'est pas possible chez eux d'avoir une dose suffisante ayant une action clinique de 24 heures sans provoquer de somnolence au pic de concentration plasmatique. Plusieurs études randomisées et études de cohortes ont démontré que des doses de méthadone supérieures à 60 milligrammes par jour sont associées à un meilleur taux de rétention en traitement et à une moindre consommation d'héroïne. Les doses de maintenance d'un traitement de substitution sont typiquement situées entre 60mg et 100mg par jour (*II*).

Un exemple clinique extrême rencontré à la maison médicale est celui d'un patient dont la dose de stabilisation est de 4 gélules de 125 milligrammes de méthadone par 24 heures.

Durée du traitement :

Des études ont démontré que le temps passé en traitement est prédictif d'une bonne évolution de ce dernier. Cette relation est évidente pour les durées comprises entre 3 mois et 2 ans. Une réduction significative de la consommation d'héroïne après traitement est seulement observée pour ceux qui ont suivi le traitement pendant plus d'un an. Les

découvertes de multiples études indiquent qu'il existe un lien entre la durée du traitement et le changement de comportement incluant l'arrêt de la consommation d'héroïne. Une relation stable et le maintien d'un emploi sont prédictifs d'une bonne issue du traitement. Il est donc recommandé d'encourager le patient à suivre le traitement pendant une période minimale de 12 mois pour lui permettre de concrétiser tous ces changements de vie (II).

De plus, cette dose de stabilisation n'est pas non plus corrélée au temps nécessaire pour obtenir un sevrage complet d'héroïne. Certains patients sont sous dosés en méthadone parce qu'ils considèrent que plus la dose quotidienne en phase de stabilisation est élevée, plus il leur faudra de temps pour s'en sevrer en phase de diminution de la dose en vue de l'arrêt du traitement. Or, le patient sous dosé en méthadone garde plus qu'un autre ce *craving*, cette appétence latente pour le produit, et risque donc de continuer à consommer de l'héroïne de temps en temps et donc à mettre beaucoup plus de temps avant d'envisager la fin du traitement à la méthadone.

Responsabilisation du patient :

Il est continuellement nécessaire de rappeler au patient les règles de précaution vis-à-vis des gélules de méthadone et ceci dans un but de le protéger, lui et son entourage, d'un accident mortel avec la méthadone (« même le chien peut mourir d'une gélule de méthadone perdue... »).

Inclure le patient dans les décisions thérapeutiques, notamment dans la détermination du dosage de méthadone permet d'envisager une relation thérapeutique de qualité, en offrant au patient confiance et responsabilité. Il devient acteur à part entière de son suivi médical. En prenant les décisions concernant le dosage, le patient se voit responsabilisé vis-à-vis des circonstances externes à prendre en considération : l'utilisation concurrente de drogues illicites et de la voie d'injection peuvent indiquer le besoin d'une dose plus élevée, les variations individuelles du métabolisme de la méthadone, l'utilisation d'autres médicaments, la grossesse et la polytoxicomanie (II).

De même il est toujours utile de contrôler la corrélation entre le nombre de gélules prescrites et le nombre de jours écoulés entre deux consultations.

5.4. La phase de sevrage :

Si le patient envisage un processus de sevrage complet, le rôle du médecin est d'apporter au patient sécurité et confort. Il est nécessaire de s'assurer que le patient se trouve dans des conditions de vie confortables au moment d'envisager la réduction de dose de méthadone (*II*).

Des symptômes de manque vont survenir dès que le patient recevra une dose inférieure à 20 milligrammes par jour. La persistance de ces symptômes est longue, certaines études rapportant des symptômes parfois 10 à 20 jours après l'arrêt total du traitement. Pour ces raisons, les guidelines recommandent une diminution maximale de :

- Dix milligrammes par semaine au-delà d'une dose de 40 milligrammes par jour.
- Cinq milligrammes par semaine en dessous d'une dose de 40 milligrammes par jour.

6. Aspects déontologiques et légaux :

6.1. L'avis du Conseil National de l'Ordre des médecins (12):

Le Conseil National de l'Ordre des médecins considère que l'apparition d'une dépendance résulte d'un processus complexe dans lequel interviennent divers facteurs disséminés dans le temps. L'état de dépendance n'est pas uniquement le reflet des effets d'une substance mais il est tout aussi bien déterminé par des traits de personnalité sous-jacents et par l'environnement. Il convient donc de tenir compte de l'homme, du milieu et de la substance comme trois éléments en interaction continue. La dépendance est donc un problème qui nécessite une approche multidisciplinaire non seulement sur le plan du traitement mais également sur celui de la prévention.

D'une manière générale et spécialement vis-à-vis de toutes les substances susceptibles de créer une dépendance, il est un devoir moral et social pour le médecin, d'adopter une attitude préventive et vigilante par le biais d'une information et d'une éducation sanitaire des patients. Le médecin doit être bien conscient de sa responsabilité dans la prescription de médicaments qui ont le pouvoir de susciter un état de dépendance au détriment du bien-être du patient, voire de sa santé. Le bon usage de ce type de médicaments tiendra compte de l'administration à doses efficaces, même minimales, et pendant une période limitée. Le médecin évaluera régulièrement le bien-fondé de ses prescriptions et sera attentif à l'apparition des signes ou des comportements d'accoutumance.

Concernant les considérations spécifiques à propos des médicaments soumis aux dispositions légales en matière de substances stupéfiantes, le Conseil de l'Ordre nous indique que :

- Tout médecin se doit d'être documenté sur l'existence de centres et institutions spécialisés dans le traitement et l'accompagnement de toxicomanes.
- Une collaboration étroite doit s'installer entre l'équipe spécialisée et le médecin afin que soient garanties la continuité et la cohérence du traitement.

6.2. L'article 37 du code de déontologie médicale (13) :

Il nous indique que le médecin doit s'employer à prévenir toute forme d'assuétude, en attirant l'attention du patient sur le mauvais usage et l'abus de substances qui peuvent conduire à une assuétude, et en lui indiquant les risques d'une consommation de longue durée.

Le médecin s'efforce d'aider les patients qui souffrent d'assuétude en optant pour une approche multifactorielle de la problématique.

Le médecin est tenu de suivre une formation continue en la matière et de prendre part aux activités d'un centre ou d'un réseau agréé pour l'accueil d'usagers de drogues ou auprès d'un centre spécialisé agréé à cette fin.

Dans l'objectif d'une efficacité thérapeutique optimale, le médecin, avant d'initier un traitement, peut imposer au patient son enregistrement auprès de la commission médicale provinciale.

Si le médecin estime qu'il y a des raisons de déroger au mode d'administration d'un médicament de substitution fixé par les dispositions légales (sous forme orale et sous contrôle quotidien), il est tenu de noter au dossier médical le mode dérogatoire de délivrance et d'administration ainsi que sa motivation.

6.3. L'Arrêté royal du 19 mars 2004 réglementant le traitement de substitution (14) :

Il nous indique que :

- Tout médecin qui prescrit des traitements de substitution doit, s'il est médecin généraliste agréé, avoir suivi une formation spécifique à la prise en charge des patients usagers de drogues et à l'instauration d'un traitement de substitution ou disposer d'une expertise en cette matière.
- Tout médecin qui administre des traitements de substitution doit apporter la preuve qu'il suit une formation continue, lit des articles en rapport avec

cette matière et participe aux activités d'un centre d'accueil, d'un réseau pour usagers de drogues ou d'un centre spécialisé.

- Les médicaments utilisés dans le cadre d'un traitement de substitution sont délivrés par un pharmacien d'officine dans un emballage avec une fermeture de sécurité pour les enfants.
- Tout traitement de substitution est délivré au patient lui-même en doses journalières, mais le médecin prescripteur peut fixer d'autres règles pour l'administration du médicament si la situation médicale ou psycho-sociale du patient le justifie.
- Le nombre de patients pris en charge par un médecin ne peut dépasser le chiffre de 150 patients différents par année.

6.4. L'Arrêté royal du 6 octobre 2006 modifiant l'AR du 19 mars 2004 réglementant le traitement de substitution (15) :

Il modifie le précédent AR en précisant que tout médecin qui prescrit des traitements de substitution doit :

- Prescrire les médicaments selon les règles scientifiques en vigueur.
- Veiller à l'accompagnement psycho-social du patient.
- Noter dans son dossier médical les caractéristiques, l'évolution et le suivi du patient, le traitement prescrit, le dosage, les modes de délivrance et d'administration, ainsi que les avis multidisciplinaires ou spécialisés qui auraient été demandés ou reçus.
- S'il prescrit de tels traitement à plus de deux patients simultanément, le médecin doit avoir suivi une formation spécifique ou disposer d'une expertise en la matière.
- Il ne peut prendre en charge plus de 120 patients simultanément (au lieu de 150 par an dans le précédent AR).

Il précise également que les médicaments liquides sont conditionnés en doses journalières.

Il ajoute que dans tous les cas, les modes de délivrance et d'administration sont mentionnés sur la prescription et dans le dossier médical du patient.

6.5. L'avis du Conseil de l'Ordre concernant l'enregistrement des traitements de substitution (16) :

La mise en place d'une procédure d'enregistrement des traitements de substitution respectueuse de la vie privée et du secret professionnel constitue un impératif de santé publique dès lors qu'elle vise à lutter contre le « nomadisme médical » des patients toxicomanes.

Le Conseil national confirme que les patients toxicomanes, comme les autres malades, ont droit au respect du secret médical.

Etant donné que le médecin, tenu au secret professionnel, ne peut signaler son patient à la Commission médicale provinciale, il doit convaincre le patient d'informer lui-même la Commission médicale provinciale de son identité et du traitement qu'il suit. A cette fin, il peut utiliser un formulaire. Le médecin doit y joindre un rapport motivé concernant le traitement.

6.6. Mise en perspectives :

Le cadre légal et déontologique privilégie une réelle démarche pédagogique : le fait que le patient d'inscrive de lui-même permet de le sensibiliser à l'importance du traitement qu'il suit, et de le responsabiliser vis-à-vis des risques de surmortalité en début de traitement. Le but n'étant pas de le stigmatiser mais bien de le protéger, son entourage et lui, de la toxicité de la méthadone.

Le médecin et le pharmacien ont également une part de responsabilité dans la bonne administration du traitement : flacon sécurisé, délivrance quotidienne, tenue détaillée des dossiers médicaux, ordonnances précises, formation continue... sont des éléments qui permettent au médecin et au pharmacien de fournir un traitement sécurisé et légal.

En ce sens, le projet namurois de réduction des risques ne pourra qu'apporter des informations nouvelles et utiles à chacun.

7. Déroulement du projet, méthodologie de recherche :

7.1. Méthodologie de recherche :

Dès le début de mon assistanat en octobre 2008, sous la supervision du Dr Lafontaine référent du groupe ALTO en région namuroise, j'ai eu l'occasion de me forger une expérience clinique en matière de suivi d'usagers de drogues, et de prescrire de la méthadone de manière quasi quotidienne.

Ensuite, j'ai eu l'occasion de participer aux quatre réunions annuelles d'intervention ALTO à Namur, qui constituent la formation continue des médecins prescripteurs de traitements de substitution soucieux de prodiguer des soins de qualité.

De ces rencontres, j'ai eu l'opportunité de représenter le réseau ALTO Namur aux réunions de coordination entre les régions et aux réunions de groupe curatif du Réseau Assuétudes Namurois. Toutes ces expériences professionnelles m'ont permis de baser ce travail sur bon nombre d'expériences cliniques et de casuistique concrète. J'ai aussi participé aux réunions de suivi de patients namurois à double diagnostic (groupe de travail TOXINAM, projet pilote de l'INAMI en région namuroise).

Du 21 au 23 avril 2009, j'ai assisté à Cannes en France à un congrès intitulé « Improving Outcomes in the Treatment of Opioid Dependence » dont j'ai puisé plusieurs références bibliographiques de l'*Abstract Book* reçu lors du congrès.

La majorité des références scientifiques citées dans ce travail sont issues de l'ouvrage de référence en la matière : « *Pharmacotherapies for the treatment of opioid dependence* » édité en 2009, consulté tout au long de la réalisation de ce travail, de janvier 2009 à ce jour.

Pour les aspects légaux et déontologiques, j'ai consulté le Moniteur belge, le Code de déontologie, ainsi que le site internet de l'Ordre des médecins, principalement via les mots-clés *méthadone* et *toxicomanie*.

7.2. Déroulement du projet :

En mai 2009, le réseau ALTO Namur organisa une table ronde sur le thème des risques liés à la méthadone et, au vu du succès de la réunion, décida de réaliser un projet de réduction des risques en collaboration avec le CPSA.

En juin 2009, nous avons introduit une demande de budgétisation du projet via le réseau ALTO à la SSMG pour la période 2010. En décembre 2009, le budget demandé à la SSMG était toujours en attente. Nous fûmes donc contraints de reporter le projet au début de l'année 2010.

Nous avons reçu ce budget de manière officielle en avril 2010 et nous avons donc décidé de préparer les premiers focus group pour mai 2010. Nous avons tout d'abord rédigé la liste d'une dizaine de médecins, de pharmaciens et de patients de la région namuroise. Ensuite, nous leur avons envoyé une lettre en avril 2010 pour leur expliquer notre projet et les inviter à la première réunion. Nous commençons en mai 2010 par un focus group de patients et un focus group de médecins.

8. Conclusions :

Comme pour la plupart des autres pharmacothérapies employées en médecine moderne, il faut considérer les risques associés à l'usage prolongé de méthadone avant d'aboutir à une conclusion concernant les risques et les bénéfices du traitement. En ce qui concerne le traitement de substitution à la méthadone, il faut considérer la sécurité du traitement à long terme plus les dangers encourus en cas de non-traitement moins la somme des effets secondaires de la thérapie, à savoir la mortalité associée à la phase d'induction de traitement et à la diversion de méthadone par ceux pour qui elle a été prescrite (**I**).

La méthadone est généralement sûre quand elle est utilisée comme traitement médical à long terme. Il existe un risque majoré de décès au cours des deux premières semaines de traitement et la diversion de gélules de méthadone peut également être péjorative. Ces risques sont moindres que les bénéfices liés au traitement, et peuvent être minimisés par une formation adéquate des médecins généralistes qui la prescrivent et en réduisant les doses de méthadone emportées à domicile. Les patients doivent également être responsabilisés vis-à-vis de la dangerosité du traitement qui est mis à leur disposition.

Le résultat de plus de quatre décennies de recherche suggère que le traitement de substitution par la méthadone est un traitement efficace de la dépendance aux opiacés, dont l'utilisation mondialement répandue est un bon exemple d'*Evidence-Based Medicine* (**I**).

Le projet de réduction des risques vise à l'optimisation de ces traitements, pour permettre à tous les patients usagers de drogues d'en profiter dans des conditions d'utilisation adéquates protégeant le patient ainsi que son entourage.

De part leur implication légale dans le traitement, le médecin et le pharmacien ont également grand intérêt à recevoir une information claire afin d'éviter les incidents dramatiques.

L'aspect globalisant et multidisciplinaire que nécessite le suivi du patient en traitement de substitution en fait un bon paradigme de l'exercice du médecin généraliste. Par sa formation pharmacologique et médicale et son expérience de l'aspect relationnel, le médecin généraliste occupe une place de choix dans le suivi des addictions.

La déontologie nous invite à tenir compte du patient, de son environnement et de la substance comme de trois éléments en interaction continue, l'approche multidisciplinaire est donc nécessaire non seulement sur le plan du traitement mais également sur celui de la prévention.

De nombreux incidents peuvent être évités par une anamnèse fouillée et une attention permanente sur les effets cliniques de la méthadone. Une tenue consciencieuse et détaillée des dossiers médicaux permet d'éviter erreurs et malentendus.

Adopter une attitude de non-jugement et faire du patient un acteur à part entière de sa thérapie permet d'instaurer avec lui un climat de confiance et de respect mutuel qui n'engendrera que des bénéfices à la relation thérapeutique. Si le patient se sent responsabilisé envers les risques plutôt que stigmatisé par son traitement, il ne pourra qu'être plus réceptif à nos recommandations.

La Belgique est un des premiers pays au monde où la méthadone est prescrite de manière aussi libérale en pratique privée, à nous médecins d'utiliser cet outil thérapeutique de la manière la plus sécurisée possible.

9. Bibliographie :

1. Mattick R., Ali R., Lintzeris N., *Pharmacotherapies for the treatment of opioid dependence* : efficacy, cost-effectiveness, and implementation guidelines. Informa Healthcare, 2009 ; Methadone maintenance treatment : 107-141.
2. http://fr.wikipedia.org/wiki/Focus_groupe. Ce site internet propose une définition générale de la technique du focus group.
3. Marková (Ivana). Langage et communication en psychologie sociale : dialoguer dans les focus groups, *Bulletin de psychologie*, Tome 57 (3), N°471, 2004, p. 231-236.
4. Modus Vivendi, *Méthadone, brochure de réduction des risques*, édition 2008.
5. http://www.ssmg.be/new/files/imp_toxico_evalumet1.pdf, Denis B., Van Woensel G., Lejeune D., Lafontaine J-B, *Etude "Evalumed": Evaluation des traitements de substitution (méthadone) menés par les médecins généralistes en communauté française de Belgique*.
6. Mattick R., Ali R., Lintzeris N., *Pharmacotherapies for the treatment of opioid dependence* : efficacy, cost-effectiveness, and implementation guidelines. Informa Healthcare, 2009; Pharmacology of opioid agonists and antagonists : 15-53.
7. Centre belge d'information pharmacothérapeutique, *Principales isoenzymes CYP, et leurs principaux substrats, inhibiteurs et inducteurs*, Répertoire commenté des médicaments 2009 : 37.
8. Krantz M., *Hidden risks : cardiac safety in opioid maintenance therapy*. Improving outcomes in treatment of opioid dependence, Abstract Book 2009, 21st-23rd April – Hotel Martinez, Cannes, France, avril 2009.
9. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique : *Méthadone et allongement de l'intervalle QT* ; Folia Pharmacotherapeutica septembre 2004.

10. Krantz M.J., Martin J., Stimmel B., Mehta D., Haigney M.C., *QTC interval screening in methadone treatment*. Annals of Internal Medicine 2009, 150(6): 387-95.
11. Mattick R., Ali R., Lintzeris N., *Pharmacotherapies for the treatment of opioid dependence : efficacy, cost-effectiveness, and implementation guidelines*. Informa Healthcare, 2009 ; Clinical guidelines and procedures for the use of methadone in the maintenance treatment of opioid dependence : 354-389.
12. <http://www.ordomedic.be/fr/avis/conseil/toxicomanie>, *Considérations générales au sujet de médicaments ou substances psychotropes de nature à engendrer une dépendance*, Ordre des médecins, Avis, 16/01/1988.
13. <http://www.ordomedic.be/fr/code/search/>, *Code de déontologie médicale*, article 37, modifié le 17 décembre 2005.
14. Moniteur belge, 30.04.2004 - Ed. 2 – Service public fédéral santé publique, sécurité de la chaîne alimentaire et environnement ; 19 mars 2004 – *Arrêté royal réglementant le traitement de substitution*.
15. Moniteur belge, 21.11.2006 - Service public fédéral santé publique, sécurité de la chaîne alimentaire et environnement ; 6 octobre 2006 – *Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 19 mars 2004 réglementant le traitement de substitution*.
16. <http://www.ordomedic.be/fr/avis/conseil/enregistrement-des-traitements-de-substitution>, Ordre des médecins, Avis, 27/10/2007.

Table des matières :

Abstract	1
Mots-clés	1
1. Introduction	2
2. Description du projet	4
2.1. Constats de départ	4
2.2. Origines du projet	5
2.3. Méthodologie	6
2.4. Objectifs du projet	9
2.5. Finalité du projet	10
3. Bases et fondements des connaissances actuelles :	11
3.1. Historique du traitement par méthadone	11
3.2. Pharmacologie de la méthadone	12
3.2.1. Pharmacocinétique	12
3.2.2. Pharmacodynamie	15
4. Risques liés à l'usage de méthadone :	16
4.1. La mortalité par dépression respiratoire	16
4.2. La mortalité par torsades de pointes	19
5. Le traitement méthadone en pratique clinique :	21
5.1. Conditions requises au préalable	21
5.2. La phase d'induction	22
5.3. La phase de stabilisation	24
5.4. La phase de sevrage	26

6. Aspects déontologiques et légaux	27
6.1. L’avis du Conseil National de l’Ordre des médecins	27
6.2. L’article 37 du code de déontologie médicale	28
6.3. L’Arrêté royal du 19 mars 2004 réglementant le traitement de substitution	28
6.4. L’Arrêté royal du 6 octobre 2006 modifiant l’AR du 19 mars 2004 réglementant le traitement de substitution	29
6.5. L’avis du Conseil de l’Ordre concernant l’enregistrement des traitements de substitution	30
6.6. Mise en perspectives	30
7. Déroulement du projet, méthodologie de recherche	31
7.1. Méthodologie de recherche	31
7.2. Déroulement du projet	32
8. Conclusion	33
9. Bibliographie	35
Tables de matières	37

Annexes :

1. Arrêté royal réglementant le traitement de substitution, Moniteur belge, 30.04.2004
2. Arrêté royal modifiant l’arrêté royal du 19 mars 2004 réglementant le traitement de substitution, Moniteur belge, 21.11.2006

Remerciements :

Je tiens à remercier toutes les personnes qui, de manière directe ou indirecte, ont rendu possible la réalisation de ce travail, et en particulier :

Le Dr Jean-Baptiste Lafontaine, maître de stage, initiateur du projet de réduction des risques et superviseur de ce travail, pour ses conseils avisés et sa relecture tout au long de l'élaboration de ce projet.

Mme Véronique Léonard et les membres du CPSA, pour l'élaboration du projet et leurs informations concernant leur travail de prévention.

Le Dr Dominique Lamy, président du réseau ALTO, le Dr Sophie Lacroix, coordinatrice, ainsi que les membres du réseau ALTO, pour leur aide dans l'élaboration de la budgétisation du projet.

Mme Thérèse Delobea, secrétaire à la SSMG, pour son aide logistique lors de l'organisation des réunions ALTO Namur.

Les Dr Moulart et Laperche, responsables du séminaire loco-régional de Marche, ainsi que les médecins participant au SLR, pour leur écoute et leurs conseils lors de la présentation de ce travail.

Le Dr Luc Petit pour son soutien moral et son expérience clinique.

Le Dr Amélie Monnoye pour ses conseils et la relecture de ce travail.

Mr Pierre Duchesne, pour sa patiente relecture et ses conseils linguistiques.

Je tiens également à remercier tous les patients rencontrés pour la confiance qu'ils m'ont accordée. Le récit de leurs expériences de vie m'a permis de mieux comprendre les enjeux du traitement de substitution.

Annexes

1. Arrêté royal réglementant le traitement de substitution, Moniteur belge, 30.04.2004

2. Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 19 mars 2004 réglementant le traitement de substitution, Moniteur belge, 21.11.2006