

PHARMACEUTIQUES

Santé, Médicament et Industrie

Supplément
au N° 234
Février 2016

VINGT ANS DE MÉTHADONE LE PARI RÉUSSI DE LA SUBSTITUTION



ÉDITO

Poursuivre la lutte

Au départ, ils étaient une poignée de pionniers. Des « aventuriers » en porte-à-faux avec la quasi-totalité de la communauté médicale. Médecins, pharmaciens... ces hommes et femmes de terrain, confrontés à la détresse des toxicomanes, se sont engagés il y a trente ans sur la voie expérimentale de la substitution aux opiacés. Un apostolat pour ces professionnels de santé, qui tentaient de vivre au mieux un paradoxe sanitaire : soigner de la drogue... avec de la drogue. Puis il y eut, à partir du milieu des années 80, les terribles ravages du sida. Marginalisés socialement, perçus comme des délinquants avant d'être des malades, les usagers d'héroïne s'injectaient les produits, échangeant les seringues sans aucune précaution. On se souvient des reportages-choc de l'époque, ces photos dans des squats insalubres, les gros plans sur les bras décharnés et les seringues posées sur le sol... En 1993, la prévalence du VIH était évaluée entre 33 et 38% parmi les usagers de drogue injectable.

Il faut saluer la décision des pouvoirs publics, à partir de 1987, d'opérer un virage stratégique en faveur de la réduction des risques. Un arsenal de mesures (messages de prévention, programmes d'échange de seringues, groupes d'auto-support, sites d'injection, traitements de substitution...) ont peu à peu donné corps à cette démarche, dont la consécration date de 2004 avec son inscription dans la loi de santé publique. Dans ce contexte, l'AMM de la méthadone en février 1995 constitue une étape décisive dans la lutte contre les pratiques à risque, avec également, quelques mois plus tard, l'arrivée de la buprénorphine haut dosage.

Vingt ans plus tard, plus personne ne conteste l'intérêt de cette action de santé publique, au vu des résultats obtenus. Mais, comme toujours en santé, il faut sans cesse remettre le travail sur l'établi. Afin de franchir une nouvelle étape dans la réduction des risques de contaminations virales, la priorité aujourd'hui est d'autoriser la primo-prescription de méthadone en ville. Le sujet est en débat depuis dix ans, mais les pouvoirs publics tardent à s'y engager. C'est pourtant l'une des solutions identifiées pour améliorer l'accès aux soins et continuer à réduire la prévalence du VHC, encore élevée, chez les usagers de drogue.



DR **Hervé REQUILLART**
Directeur
des rédactions

Hervé Requillart
hrequillart@pharmaceutiques.com

Lutte contre la toxicomanie

La longue marche de la substitution

Initié à la fin des années 80 pour faire face à l'épidémie de sida chez les toxicomanes, le concept de réduction des risques s'appuie notamment sur les traitements de substitution aux opiacés. En sirop ou en gélule, la méthadone fait partie des éléments-clé de cette politique de santé publique.



En France, le statut de la méthadone, classé dans la catégorie des stupéfiants, a retardé sa mise sur le marché.

Si la méthadone dispose depuis vingt ans d'une AMM en France, son histoire ne date pas d'hier. C'est en effet un « médicament analgésique narcotique à longue durée d'action », qui a été découvert et synthétisé en Allemagne en 1937. Son utilisation dans le traitement des dépendances aux opiacés a été mise à jour à partir du début des années 60, aux Etats-Unis et au Canada. Le premier programme de traitement par la méthadone a été initié en 1963 en Colombie britannique. Grâce à des résultats probants en termes d'efficacité, la méthadone a connu un développement soutenu dans de nombreux pays. Au début des années 2000, on comptait plus de 300 000 patients traités en Europe, 180 000 aux Etats-Unis et 20 000 en Australie. Son principe actif, le chlorhydrate de méthadone, est « un agoniste morphinique pur », opioïde synthétique dérivé de la diphényl-propylamine. Il agit principalement sur les récepteurs « mu ». Bien absorbé par le système gastro-intes-

tinal, il offre une excellente bio-disponibilité, de l'ordre de 80% à 95%.

Un consensus anti-substitution...

En France, le statut de la méthadone, classé dans la catégorie des stupéfiants, a retardé sa mise sur le marché. C'est en effet l'un des derniers pays européens à l'avoir intégré dans sa pharmacopée. Néanmoins, après la publication de résultats positifs pour l'individu en termes de réduction de la mortalité et d'amélioration de l'état de santé physique et mental aux Etats-Unis, en Australie, et dans différents pays, une première tentative fut initiée en 1973, à partir d'un cadre expérimental proposé par l'INSERM. Mais elle fut très limitée : sur les quatre structures agréées, seuls deux centres parisiens s'engagèrent, l'hôpital Fernand-Widal et l'hôpital Saint-Anne, avec chacun 20 places ouvertes. A l'époque, un véritable consensus anti-substitution règne parmi la plupart des acteurs de la prise en charge de la toxicomanie. La lecture des toxicomanies demeure essentiellement sociale, psychologique et psychanalytique. L'idéologie de l'abstinence est largement partagée : celles du « contrôle social pharmacologique » et de la perte de sens de l'intervention thérapeutique. Les défenseurs du sevrage pour tous luttaient contre l'idée de « donner de la drogue aux drogués ». La cause est donc entendue : l'opinion du champ spécialisé de l'époque était « qu'on pouvait se passer de la méthadone pour soigner les toxicomanes ». A l'abri du regard de ces « spécialistes », les pharmaciens

d'offices, eux, assuraient une forme de « substitution sauvage » en délivrant des médicaments codéinés (sirops anti-tussifs, Neo-codion...) à près de 80% des héroïnomanes en France.

... jusqu'au sida

Mais, au milieu des années 80, les ravages de l'épidémie de sida font voler en éclats toutes les certitudes. La propagation dramatique du virus parmi les toxicomanes illustre une triste réalité : un grand nombre d'entre eux vivent en marge des institutions de soins. Et leurs conditions de vie souvent précaires, au plan social et sanitaire, aggravent le risque d'exposition au VIH, notamment par le partage des seringues utilisées. Véritable priorité de santé publique, la lutte contre le sida aboutit à la mise en place d'une stratégie globale de réduction des risques. Outre le développement des programmes d'échange de seringues, la création de groupes d'autosupport, la nécessité de promouvoir les Traitements de substitution aux opiacés (TSO) s'impose peu à peu. Ces traitements s'appuient principalement sur deux produits : la méthadone et la buprénorphine haut dosage (BHD). Cette seconde molécule, un morphinique agoniste « mu » partiel, n'était utilisée qu'en France, pour soulager les douleurs modérées (Temgésic®). Sa présentation Haut Dosage pour les héroïnomanes développée par le laboratoire Schering-Plough à partir de 1996 sous le nom de Subutex, peut être initiée par tout médecin généraliste. Son cadre d'accès plus souple que la méthadone la positionne en TSO de première intention.

La méthadone, traitement de seconde intention

La méthadone est en général prescrite en seconde intention, en cas de réponse insatisfaisante au traitement par BHD, en cas de persistance de co-consommations (benzodiazépines, alcool) ou de pratique d'injection de la buprénorphine. Bien que les indications soient identiques pour les deux produits, la méthadone comporte des risques de surdosage, la dose toxique étant de 1 mg/kg pour une personne naïve d'opiacés. La BHD a un « effet-plafond » dont le niveau est variable d'un patient à l'autre (au-delà d'un certain dosage, des doses plus élevées n'apportent pas davantage d'effet agoniste), qui lui confère une meilleure sécurité d'usage, mais aussi une limite sur l'effet anti-craving chez certains patients.

L'AMM en février 1995

Afin de sécuriser au maximum la dispensation de la méthadone, les autorités de santé ont décidé en 1995 de réserver la prescription de la méthadone aux centres spécialisés. Ces Centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) avaient pour mission le suivi médico-psychosocial des patients et l'initiation de traitement méthadone pour réduire les consommations, les overdoses et les risques de contamination (VIH, VHC) liés à l'injection. La prise en charge des patients avait pour objectif la réduction des risques plutôt que le sevrage, même si l'idéologie de l'abstinence restait l'objectif ultime. Etape-phare des Traitements de substitution aux opiacés (TSO), l'État accorde l'Autorisation de mise sur le marché à la méthadone en février 1995. Dès l'origine, un modèle inédit se met en place : c'est l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) qui est titulaire de l'AMM et qui passe contrat avec un laboratoire pharmaceutique pour l'exploitation et la fabrication du médicament. En 1995 la méthadone sera exploitée par Mayoli Spindler, puis ce sont les laboratoires Bouchara, déjà fabricant du Neocodion, qui en assurent la production et la distribution à partir de septembre 1999. Depuis le rachat de Bouchara par Recordati en 2000, c'est le laboratoire italien qui assure l'accès à la méthadone sur l'ensemble du territoire français.

La réduction des risques, une approche efficace

Avec la méthadone et la buprénorphine haut dosage, les médecins disposent désormais de solutions thérapeutiques efficaces pour participer à la réduction des risques liés à la dépendance aux opiacés. En 2009, une expertise collective de l'INSERM constate que « la politique de réduction des risques chez les usagers de drogues a joué un rôle important sur la réduction de l'incidence du VIH, la baisse des surdoses mortelles et l'amélioration de l'accès aux soins. » Mais les auteurs tempèrent néanmoins leur jugement en estimant que « l'infection par le VHC, l'émergence de nouvelles populations non couvertes par les dispositifs existants et de nouvelles pratiques à risque mettent en lumière la persistance de difficultés. » Durant les années 2000, une série de mesures vise à mieux structurer et organiser la politique de réduction des risques. Elle est inscrite dans la loi de santé publique en 2004, permettant entre autres la création des CAARUD (Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogue) en 2005. Ces structures sont dites « à bas seuil d'exigence » : les usagers de drogue ne sont pas tenus de s'engager à l'abstinence ou à un projet de sevrage. Enfin, en 2007, les CSST sont remplacés par les Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA). Qualifiés de structures « à haut seuil



d'exigence » (par opposition aux CAARUD), les CSAPA sont les seuls autorisés, aux côtés des services hospitaliers, à initier les traitements par méthadone, qui peuvent ensuite être renouvelés par le médecin de ville, une fois le patient stabilisé.

Renforcer la place de la méthadone

Vingt ans après l'AMM, comment se situe la méthadone dans l'arsenal de lutte contre la dépendance aux opiacés ? En 2014, on compte 52 016 patients sous traitement méthadone, contre 111 756 sous buprénorphine et 7 044 sous buprénorphine avec association de naloxone. Au fil des années, le déséquilibre entre les deux produits s'est un peu réduit : en 2002, huit prescriptions sur dix étaient faites au profit de la buprénorphine. L'évolution de la méthadone s'explique par le fait qu'elle apporte une meilleure satisfaction au patient. Et la buprénorphine pâtit également d'un mésusage plus fréquent (revente au marché noir, autosubstitution, usage toxicomaniaque, injection, association problématique aux autres produits morphiniques...). Cela étant, la part des patients sous méthadone reste très inférieure à la plupart des pays européens, où en moyenne les trois quarts des patients en traitement de substitution reçoivent de la méthadone.

De nouveaux enjeux pour un meilleur accès aux soins

Comme l'a montré le colloque organisé le 7 décembre dernier (voir p. 8), de nouveaux enjeux se profilent pour renforcer la place de la méthadone dans la politique de réduction des risques. Les conditions strictes de prescription et de délivrance peuvent, dans certains territoires, compliquer l'accès aux soins pour les patients qui en ont besoin. La prescription de la méthadone vise à diminuer encore les pratiques d'injection (héroïne, buprénorphine et sulfate de morphine notamment), et donc les sérocontaminations, notamment au VHC qui touche 45% de cette population. C'est pourquoi la perspective d'une primo-prescription en médecine de ville est sérieusement à l'étude. De même, une réflexion est en cours pour mieux impliquer les pharmaciens d'officine dans l'accompagnement du patient, la coordination avec le médecin traitant et la structuration d'un parcours de soins. Une nécessité d'autant plus évidente que les TSO s'inscrivent dans la durée, compte tenu des risques de rechute : les patients suivis en CSAPA ont débuté leur traitement depuis cinq ans en moyenne et 35% d'entre eux le prennent depuis plus de cinq ans. ■

Usine de Saint-Victor

Un site dédié à la méthadone

Près de Montluçon, l'usine de Bouchara-Recordati fabrique chaque année 18 millions de boîtes de méthadone.



Sur la chaîne de production entièrement automatisée, plusieurs opérations de pesage permettent de certifier les dosages, par unité, par boîte et par cartons.

Dans un coin du vaste hall de réception des marchandises, d'énormes armoires blindées donnent le ton. Ici, nous ne sommes bien sûr pas à Fort Knox, mais les mesures de sécurité sont strictes. Derrière les portes, les fûts contiennent le chlorhydrate de méthadone, le principe actif destiné à fabriquer le traitement contre la dépendance aux opiacés. « On y accède avec le badge de l'entreprise, et avec une sécurité biométrique, par le biais d'une empreinte digitale, explique Jean-Marc Vandewiele, directeur de l'usine. Cet accès réservé est obligatoire à toutes les étapes de manipulation ou de fabrication du produit. » De fait, de l'arrivée des matières premières jusqu'à l'emballage des boîtes de médicaments dans les cartons d'acheminement, rien n'est laissé au hasard. « Nous avons mis au point des process de fabrication et de contrôle qualité qui n'existent nulle part ailleurs et qui nous permettent de garantir la parfaite fiabilité des lots, ainsi qu'un environnement de haute sécurité, indispensable pour des produits aussi sensibles », précise Jean-Marc Vandewiele. C'est à Saint-Victor, près de Montluçon dans l'Allier (03), que la

totalité de la méthadone pour la France est fabriquée. Un monopole assuré depuis 2009 par ce site industriel appartenant au groupe Recordati. Plus d'une trentaine de conditionnements différents y sont fabriqués, à partir d'une dizaine de produits, dont 70% sont destinés à l'export. Mais la méthadone, elle, est exclusivement réservée au marché français. « Nous produisons dix formes différentes, soit cinq dosages pour le sirop et cinq dosages pour les gélules, explique Jean-Marc Vandewiele. Cela représente environ 18 millions de boîtes par an. » Avec 15 millions d'unités, le sirop reste la forme la plus produite en volume. La gélule, elle, a été mise au point par le laboratoire et mise sur le marché en 2009. Chacune des 3 millions de boîtes contient sept doses quotidiennes. « Même si le « switch » du sirop à la gélule est moins rapide que nous l'avions imaginé, la tendance est clairement à la montée en puissance de la gélule, ajoute Jean-Marc Vandewiele. C'est une forme galénique très appréciée, car elle présente moins de risque d'intolérance digestive, ne contient pas de sucre et est plus discrète à l'usage. » Afin d'anticiper la hausse de production, le groupe a investi dans une nouvelle géluleuse. Elle sera opérationnelle en Mai prochain.

Des composants testés et certifiés

La bonne conduite d'une production pharmaceutique passe toujours par la maîtrise des « flux entrants ». Pour le principe actif, le groupe fait majoritairement appel à une société suisse. Mais, afin de minimiser le risque d'aléa, il cherche également à diversifier ses sources d'approvisionnement. « Mais nous ne pouvons les multiplier, car il faut être sûr de la fiabilité du fournisseur et des procédures d'agrément sont très longues. » La méthode de sélection est aussi rigoureuse pour les

autres composants. L'excipient principal du sirop, par exemple, est un extrait d'écorce d'orange amère provenant d'une production entièrement végétale, basée au Maroc. « Avant d'entrer en phase de fabrication, l'ensemble des composants sont soigneusement évalués par le service qualité, indique Jean-Marc Vandewiele. Nous sommes ainsi certains de leur qualité. » Sur la chaîne de production entièrement automatisée, plusieurs opérations de pesage permettent de certifier les dosages, par unité, par boîte et par cartons. Chaque jour, environ 100 000 flacons et 50 000 boîtes de gélules sont réalisés. « Sur ces produits, il n'est pas question de couvrir le risque de rupture, c'est pourquoi nous avons toujours six à huit semaines de stock. »

Des investissements conséquents

Pour réaliser cette performance, Jean-Marc Vandewiele peut compter sur l'expérience et la compétence de la centaine de salariés du site. « Les équipes tournent en 3/8, précise-t-il. Le turn-over sur le site est très faible, ce qui permet de s'appuyer sur un savoir-faire éprouvé. La rigueur de notre production dépend notamment de la répétabilité minutieuse des gestes, de la remontée et de la traçabilité constante des informations et de l'analyse en continu des aléas éventuels en matière de production. » Pour l'avenir, le site se prépare à augmenter encore sa productivité, avec la nouvelle géluleuse qui produira 100 000 unités à l'heure, contre 40 000 actuellement. Et des investissements conséquents sont prévus, par exemple 200 000 à 250 000 euros pour la sérialisation de chacune des sept lignes de production. « Nous devrions être en capacité de produire jusqu'à 40 millions d'unités de méthadone par an. » Autant dire que la pérennité du site de Saint-Victor est assurée. ■

Stéphane Cohen, directeur général des Laboratoires Bouchara-Recordati :

« Une activité-clé pour Bouchara-Recordati »

Directeur général de la filiale France, Stéphane Cohen détaille l'implication forte du groupe familial italien dans la lutte contre la dépendance aux opiacés.



Quelle est la genèse de l'engagement des Laboratoires Bouchara-Recordati dans la fabrication et l'exploitation de la méthadone ?

● A l'origine, c'est le laboratoire Mayoly Spindler qui était chargé, à partir de 1995, de l'exploitation de la méthadone pour le marché français. En septembre 1999, c'est le laboratoire français Bouchara qui a repris le flambeau, produisant et commercialisant déjà le Neocodion. En 2000, le groupe italien Recordati rachète Bouchara. Cela fait donc 17 ans que notre entreprise est engagée aux côtés de l'AP-HP (titulaire de l'AMM méthadone) dans les traitements substitutifs aux opiacés (TSO). Nous avons

fait le choix de conserver la fabrication du produit afin de garder la maîtrise de l'ensemble de la chaîne, de la réception des matières premières jusqu'à la délivrance au patient. Les conditions de qualité et de sécurité doivent répondre au plus haut niveau d'exigence, s'agissant de produits stupéfiants.

En quoi l'exploitation d'un tel produit s'accorde-t-elle avec les valeurs de l'entreprise ?

● La dépendance aux opiacés n'est pas seulement une préoccupation de santé publique, c'est aussi une question de portée sociétale. Pour nous, cette activité requiert toute son importance en illustrant une des valeurs fondamentales de l'entreprise : le bénéfice au patient. Avec nos traitements, c'est l'espérance de vie de milliers de personnes qui est en jeu, mais également la protection collective pour la société. On le sait aujourd'hui, la politique de réduction des risques, incluant les médicaments de substitution, a permis de réduire de façon importante le nombre de décès par overdose, ainsi que les contaminations virales VIH et VHC. C'est d'ailleurs dans cet objectif de réduction des pratiques d'injection, et donc des risques de contaminations virales, que les autorités de santé travaillent actuellement avec des professionnels pour élargir l'accès à la méthadone en France. La réussite de cette politique passe d'abord et avant tout par un accès adapté au traitement tout en assurant une sécurité optimale. Tel est l'engagement majeur de Bouchara-Recordati et tous nos efforts vont dans ce sens.

Comment accompagnez-vous le bon usage du médicament par le patient ?

● Le bon usage est en effet au cœur de notre métier. Outre la sécurisation absolue du circuit de fabrication et de distribu-

tion du médicament, qui passe notamment par le recours à un transporteur spécialisé dans l'acheminement de stupéfiants, nous investissons fortement dans l'information et la formation des différentes parties prenantes : centres spécialisés, services hospitaliers, médecins, pharmaciens, associations d'usagers... Chaque année, près de 5000 professionnels de santé participent à des sessions de formation consacrées à la prise en charge des addictions. Nous avons créé un réseau de collaborateurs exclusivement dédiés à cette information, qui ne cesse de s'étendre. Nous élaborons et nous diffusons bien sûr divers documents d'information pour sensibiliser les professionnels de santé sur les précautions d'usage, comme les risques en cas d'ingestion par les enfants, ou les conduites à tenir en cas d'overdose.

Vous produisez la méthadone sur un site industriel qui vous appartient. Est-ce compliqué à fabriquer ?

● Il ne s'agit pas en soi de produits très complexes à fabriquer. En revanche, ils nécessitent un environnement de production hautement sécurisé et des process de contrôle qualité extrêmement rigoureux. Sur notre site de Saint-Victor, qui produit plus d'une trentaine de conditionnements différents à partir d'une dizaine de produits, la fabrication de méthadone répond à des normes spécifiques et exigeantes en termes de gestion des approvisionnements, organisation de la chaîne de production et conditionnement final. En tant qu'industriel, nous investissons régulièrement pour améliorer notre outil de production et nous inaugurerons en mai une nouvelle géluleuse, destinée à augmenter notre capacité et à mieux répondre à la demande croissante du marché pour cette forme galénique.

Quelles sont vos perspectives de développement sur ce marché ?

● De nouvelles évolutions de la politique de réduction des risques sont attendues, comme la primo-prescription de la méthadone en ville. Cela devrait permettre d'améliorer l'accès au traitement méthadone pour tous les patients qui en ont besoin. Et nous avons également déposé une demande d'AMM en juin dernier, à la demande des pouvoirs publics, pour la prescription de méthadone dans la douleur cancéreuse rebelle. Nous avons financé à hauteur de 2 millions d'euros l'étude Equimeth, menée auprès de 144 patients en France. Plus des 2/3 des patients obtiennent un score d'EVA < 5 à J+4, ce qui fait dire aux auteurs que « la méthadone est une alternative de seconde ligne efficace dans le traitement des douleurs cancéreuses pour des patients insuffisamment soulagés ou intolérants aux opioïdes de niveau 3 ».

La méthadone, au cœur de la lutte contre la drogue

A l'occasion d'un colloque organisé à Paris le 7 décembre 2015, divers experts ont partagé leur expérience sur vingt ans de substitution aux opiacés. Et ils ont tracé de nouvelles perspectives pour la méthadone, dont notamment la primo-prescription en médecine de ville.

Fabrice Olivet (ASUD), Alain Morel (Fédération française d'addictologie) et Stéphane Cohen (Bouchara-Recordati).



« Vingt ans de politique de substitution aux opiacés : quel bilan et quelles perspectives pour la méthadone dans l'arsenal thérapeutique de lutte contre les toxicomanies ? » Tel était, le 7 décembre dernier, l'intitulé choisi pour un colloque organisé par l'AP-HP et les laboratoires Bouchara-Recordati. L'événement se tenait dans l'amphithéâtre de l'Hôpital européen Georges-Pompidou et symbolisait la force d'un partenariat public-privé inédit, unissant depuis vingt ans le premier établissement hospitalier d'Europe et une entreprise familiale d'origine italienne. « L'histoire de la

méthadone, ce n'est pas simplement celle d'un médicament, mais celle d'un engagement partagé au cœur de la politique de réduction des risques, au service des professionnels de santé et des patients, estimait Michaël Cohen, directeur de l'AGEPS, en introduction du colloque. Elle s'appuie sur une synergie efficace entre l'AP-HP, titulaire de l'AMM et un laboratoire privé chargé de l'exploiter dans des conditions optimales de qualité et de sécurité. » Revenant sur les grandes dates de « l'épopée méthadone », il a rappelé « le rôle militant de quelques équipes hospitalières, à l'époque où les TSO étaient sujets à controverse. » La décision, en 2001, de mener des

recherches pour la conception d'une formule sèche témoigne de la vivacité du partenariat entre les deux parties. « Il fallait notamment éviter, à l'instar des composants du sirop, la présence de sucre à risque cardiogène, ainsi que la présence d'alcool. Et notre objectif était également de disposer d'une spécialité non injectable. »

La gélule, une innovation pour plus de sécurité

« Avec la mise au point de la formule sèche, sous la forme d'une gélule commercialisée à partir de 2008, nous avons permis de répondre aux fortes attentes des patients et de leurs associations, observait Bernard Millet,

vice-président Europe de l'ouest du groupe Recordati. Grâce à notre procédé de fabrication, la substance contenue dans la gélule se transforme en gel au contact avec l'eau et ne peut être injectée. » En 2015, une étude a montré le bénéfice du traitement par gélule, avec l'absence de surmortalité pédiatrique dans l'entourage des patients. « Pour nous, le qualificatif « d'exploitant » a une connotation négative, qui ne reflète pas la forte implication de l'entreprise au service de la santé publique, précisait-il. Outre les conditions de fabrication drastiques, nous nous assurons du haut niveau de sécurité du circuit de distribution. Et nous nous investissons fortement pour apporter la meilleure information sur le produit aux professionnels de santé et aux patients. Enfin, nous avons un rôle-clé en matière de pharmacovigilance. » La forme gélule fait en effet l'objet d'un Plan de gestion des risques (PGR) et d'un dispositif de suivi renforcé des conditions d'utilisation.

Un médicament à l'efficacité éprouvée

Pour les praticiens hospitaliers, le bilan de vingt ans de méthadone est clairement positif dans la stratégie de lutte contre la dépendance aux opiacés. « C'est à partir des années 70

La méthadone en pratique

- La méthadone existe sous deux formes : un sirop (cinq dosages) et une gélule (cinq dosages)
- Le sirop doit être obligatoirement prescrit pour un an, avant un passage possible à la gélule initié dans un CSAPA
- 58% des prescriptions se font aujourd'hui sous forme de gélule
- La prescription du traitement se fait sur une ordonnance sécurisée, pour une période de 7 ou 14 jours pour le sirop jusqu'à 28 jours pour les gélules. Pour le renouvellement, le patient doit être adressé, avec son accord chez un médecin généraliste identifié.
- Lors de la première prescription en ville, le patient doit produire au pharmacien deux ordonnances : celle de sortie de la structure (hôpital ou centre) et celle du médecin traitant
- Le médecin doit indiquer sur l'ordonnance le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage
- Le patient doit s'adresser à une pharmacie dont le nom figure sur l'ordonnance
- Le pharmacien doit délivrer en prise quotidienne, hebdomadaire ou pour deux semaines sur mention expresse du médecin (jusqu'à 28 jours pour les gélules)
- A défaut de mention du médecin, le pharmacien ne peut dispenser le produit pour plus de sept jours
- Le médecin de ville a le droit de modifier la posologie en fonction de l'état clinique du patient, sans accord obligatoire du centre

que quelques pionniers, à l'hôpital, se sont engagés de façon expérimentale dans l'utilisation de la méthadone témoignait le Dr Pierre Poloméni, psychiatre addictologue à l'Hôpital Jean-Verdier. A partir de l'AMM, on a constaté une accélération importante du recours à la méthadone. Et

c'est en 2002 que les Centres de Soins Spécialisés aux Toxicomanes (CSST) ont pu officiellement la prescrire. » En préparant son intervention, le Dr Poloméni a pu réaliser à quel point ce médicament a fait l'objet de nombreuses études prouvant son efficacité. « J'ai recensé en vingt ans près de

Alain Morel, vice-président de la Fédération française d'addictologie « Les succès de la réduction des risques »



« Initiée en France à la fin des années 80, face à l'urgence du VIH, la politique de réduction des risques a mis du temps à s'installer. A l'époque, elle s'est heurtée au concept idéologique de l'abstinence défendu par le milieu spécialisé. Distribuer des seringues stériles ou prescrire en substitution à l'héroïne des médicaments agonistes des opiacés, tels la buprénorphine ou la méthadone, comme le faisait depuis des années d'autres pays, apparaissait à beaucoup comme une faiblesse contre « la drogue ». Mais confronté à la prévalence dramatique du VIH en raison de pratiques à risque chez les usagers de drogue, avec 50 à 60% d'entre eux contaminés, des médecins, des associations et finalement les pouvoirs publics ont décidé d'être pragmatiques. La réduction des risques comprend un ensemble de mesures, dont les TSO ne sont qu'un élément. Aujourd'hui, le bilan est incontestablement positif, en tout cas sur l'état de santé des usagers. La prévalence du VIH dans cette population s'est effondrée, elle est aujourd'hui de l'ordre de 5%. Et le nombre d'overdoses aux opiacés a également été diminué par cinq en vingt ans, avec plus d'une centaine de cas par an. Le recours aux TSO permet de stabiliser l'état de santé des personnes opio-dépendantes, d'améliorer leurs conditions de vie et leur insertion sociale, et d'envisager, pour certains d'entre eux, un sevrage complet. A présent, la

politique de réduction des risques a besoin d'un nouvel élan pour se renforcer, aller vers des populations qui n'y ont pas accès, faciliter la prescription de la méthadone en médecine de ville et améliorer les parcours de soins et les collaborations entre acteurs spécialisés et non spécialisés. D'importants défis de santé publique restent à relever, comme la réduction du taux de contamination au VHC chez les usagers de drogues. »

C'est dans l'Auditorium de l'Hôpital-Georges-Pompidou que s'est tenu le colloque sur les 20 ans de la Méthadone.



© Cocktail Santé

14 500 études consacrées à la méthadone, dont plus d'une centaine de méta-analyses démontrant son intérêt majeur en matière de sevrage. »

Un succès pour les patients, mais...

Pour les patients, l'arrivée de la méthadone se conjugue avec la volonté des pouvoirs publics d'enrayer la propagation du sida chez les toxicomanes. «La situation était particulièrement critique pour les patients, mais la prescription de la méthadone a été diversement accueillie, expliquait Fabrice Olivet, directeur de l'association Autosupport des usagers de drogue (ASUD). Le paradoxe, c'est que ce médicament a fortement diminué le risque d'exposition au VIH, mais a également contribué à la stigmatisation des toxicomanes. » Vingt ans plus tard, Fabrice Olivet tenait néanmoins à saluer « un vrai succès de santé pu-

blique pour la France », tout en déplorant « la discrétion des autorités sanitaires, qui n'en parlent jamais, comme s'il ne s'agissait pas d'un sujet de santé comme les autres. Il n'y a jamais eu une seule campagne de sensibilisation du public sur la question de la substitution aux opiacés ». Il a évoqué également « les conditions de délivrance et d'accès aux traitements qui restent difficiles pour certains patients. Beaucoup ne trouvent pas de pharmacie délivrante à proximité des CSAPA. »

Un impact majeur sur le lien soignant-soigné

Le Dr Alain Morel, vice-président de la Fédération française d'addictologie, pointait pour sa part le rôle majeur de la méthadone dans la modification du rapport soignants-soignés. « C'est en effet un médicament pas tout à fait comme les autres. Il a créé une polémique forte au moment de son lancement, y com-

pris chez les soignants. Il est vrai que la méthadone provoque la stigmatisation des malades, notamment parce qu'ils sont soumis à des contraintes spécifiques comme les contrôles urinaires ou la nécessité d'obtenir une autorisation pour emporter la méthadone chez eux. » Mais il a souhaité mettre en exergue l'originalité de ce produit, qui interroge fortement le colloque singulier. La méthadone est un agoniste pur, ce qui signifie qu'on soigne la dépendance à une drogue par une autre drogue. L'objectif de sevrage est donc secondaire par rapport à la stabilisation de l'état de santé du patient et à la diminution des pratiques à risque. Elle nous oblige, nous médecins, à construire une relation différente, un autre rapport avec l'usager. Il fallait penser les compromis, comprendre ce qu'est la vie de l'usager de drogue. » Aujourd'hui encore, la question-phare reste d'améliorer l'accès au traitement, de favoriser des modes d'administration permettant de renforcer la qualité de vie du patient et la sécurité de leur environnement et de poursuivre la stratégie de réduction des risques et des dommages.

Sortir la substitution du ghetto

Les pharmaciens vivent eux aussi « leur » histoire avec la méthadone. Un petit nombre d'entre eux ont dû s'organiser pour s'adapter à une demande spécifique. « Les débuts ont été difficiles, indiquait Marie-Josée Augé-Caumon, pharmacienne installée à Montpellier. Je me souviens d'une époque où les centres étaient peu accessibles. Les patients devaient faire l'aller-retour en train jusqu'à Paris pour l'initiation de

Xavier Aknine, généraliste, référent de MG-Addictions « La méthadone, une arme contre le VHC »



« La primo-prescription de la méthadone en ville peut contribuer à la réduction de l'incidence du VHC chez les usagers injecteurs d'opiacés si elle se conjugue avec l'ensemble des mesures de réduction des risques (accès aux kits d'injection, échange de seringues...). C'était l'objectif initial de l'étude Methaville. L'enquête Coquelicot réalisée en 2011 auprès de 1568 usagers ayant déjà injecté ou sniffé une fois dans leur vie, suivis en CSAPA ou en CAARUD dans cinq agglomérations différentes, a montré une réduction de 60% à 44% du taux de séroprévalence au VHC, entre 2004 et 2011. Le soin prodigué aux patients en médecine générale, en CSAPA et en milieu hospitalier (ELSA, service addictologie) incluant la prescription de TSO et conjugué aux mesures de RDRD commence donc à produire son effet sur l'épidémie de VHC. Un des objectifs de la primo-prescription de la méthadone en médecine de ville, associée aux mesures de réduction des risques, est d'aller vers une réduction encore plus importante de la prévalence du VHC parmi les usagers de produits psycho-actifs.

Marie-Josée Augé-Caumon, pharmacienne

« Un programme incitatif pour les officines »



« Plus de 20 000 pharmacies ont, en 2014, délivré au moins un TSO, et la moyenne par officine est de 138 délivrances par an. C'est évidemment mieux qu'il y a vingt ans, quand seuls quelques pionniers s'étaient lancés dans l'aventure. Mais ce n'est pas suffisant pour couvrir au mieux la demande des patients. Pour un pharmacien, cette activité comprend de multiples contraintes réglementaires, notamment devoir disposer d'un coffre-fort ou d'armoires sécurisées. A l'officine, plusieurs défis doivent être relevés : s'assurer de l'observance, vérifier le bon usage du traitement, renforcer la fidélisation du patient auprès d'une officine, améliorer la phase d'initiation et le suivi des patients nomades, lutter contre les co-consommations de benzodiazépines... C'est pourquoi nous travaillons actuellement avec l'assurance-maladie pour mettre en place un dispositif plus incitatif. Il est question de créer plusieurs modalités de rémunération, au moment de l'initiation du traitement, mais également pour rémunérer l'acte de fractionnement, dans le cadre des entretiens pharmaceutiques conventionnels. »

leur traitement, avant de venir le chercher dans nos pharmacies. » En vingt ans, les pharmaciens les plus impliqués ont su tisser des réseaux avec les médecins pour améliorer le suivi des patients. Pour Marie-Josée Augé-Caumon, « les contraintes de dispensation ont permis de mettre en place des parcours de soins avant l'heure, avec un réel esprit de cohésion entre professionnels. » A son sens, « il faut aujourd'hui supprimer les centres spécialisés et sortir d'un mode de délivrance trop défensif, alors que la question est, aujourd'hui, de percevoir ces usagers comme des patients chroniques comme les autres. »

Un industriel fortement impliqué

Autre expérience spécifique, Stéphane Cohen, Directeur Général des laboratoires Bouchara Recordati, rappelait les contraintes du fabricant. « La montée en charge a été importante au cours de ces dernières années, avec notamment la multiplication par cinq du nombre de professionnels dans les TSO. Nous avons régulièrement investi dans l'outil industriel afin de préserver la production sur le territoire national. Pour nous, cela représente un champ thérapeutique essentiel, reflet de nos valeurs d'entreprise. Nous essaierons de continuer à investir pour garantir l'accès des patients aux traitements, tout en maintenant le plus haut niveau de qualité et de sécurité des produits délivrés. Notre mission d'industriel consiste à garantir qualité et sécurité en soutenant l'information des professionnels de santé pour un meilleur usage du produit et une meilleure prise en charge des patients. »

Pour la primo-prescription en ville

Quel avenir pour les traitements de substitution aux opiacés? La question de la primo-prescription par le médecin généraliste est plus que jamais d'actualité, comme le rappelle le Dr Xavier Aknine, praticien libéral et référent de Généralistes Addictions. « On en parle depuis dix ans, il est temps de passer aux actes. Pourquoi ? Parce que nous généralistes, avons à présent du recul dans la prescription des TSO et nous sommes capables de répondre à la demande. Aujourd'hui, beaucoup de patients ne veulent pas se rendre dans les centres spécialisés, pour diverses raisons : horaires d'ouverture peu pratiques, éloignement géographique, refus de rencontrer des usagers actifs... il faut entendre ces difficultés. L'étude Methaville a montré qu'il y avait 94% de taux de rétention chez les patients qui vont chez leur médecin traitant, un score meilleur qu'en centre, et qui constate la faisabilité d'une primo-prescription par le médecin généraliste dans des conditions aussi bonnes qu'en milieu spécialisé. » La primo-prescription devra, bien sûr, ne concerner que les généralistes volontaires. « Nous sommes d'ores et déjà en mesure de les former, et de mettre en place une convention-type entre généralistes et CSAPA, afin qu'ils continuent à travailler ensemble. »

Des parcours de soins pour les patients

Appelés à conclure la séance, trois personnalités ont tenu à élargir les

débats. Ancien directeur général de la santé, en poste en 1995, Jean-François Girard évoquait les nouveaux défis à venir : « malgré la lenteur des politiques, le chemin parcouru est considérable depuis vingt ans. Aujourd'hui, la substitution doit s'intégrer dans une lutte plus globale contre les addictions, en s'appuyant sur une nouvelle organisation des soins, plus collective. » Directeur général de l'AP-HP, Martin Hirsch se souvenait également qu'il occupait la direction de la Pharmacie centrale des hôpitaux au moment de l'AMM de la méthadone. « La mission d'un hôpital, aujourd'hui, n'est plus de conserver le monopole de traitement de ces patients. Il doit s'organiser avec les acteurs en ambulatoire pour faciliter l'accès aux traitements et éviter toute perte de chance. » Enfin Danielle Jourdain-Menninger, présidente de la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA), est en charge de la stratégie globale de lutte contre la toxicomanie. « Avec l'article 9 de la loi de modernisation de notre système de santé, qui crée les salles de consommation à moindre risque, nous passons à un nouveau stade de la lutte contre la drogue. Il faut constamment évoluer, s'adapter aux changements des modes de consommation et des types de produits utilisés. Les contaminations au VIH et au VHC existent encore, de même qu'il y a encore des overdoses. Un meilleur accès à la méthadone fait partie de nos objectifs. Et il faut rapidement autoriser la primo-prescription de la méthadone en médecine de ville. » ■