

Initiation de Méthadone en médecine de ville: un essai pragmatique (ANRS Méthaville)

Perrine Roux pour le groupe Méthaville

Contexte

- Méthadone appartient à la liste des médicaments essentiels
 - Traitement efficace pour la dépendance aux opioïdes (Mattick 2014)
 - Prévenir le VIH (Metzger 1993, Gowing 2011)
 - Assurer l'observance aux antirétroviraux pour le VIH (Roux 2008)
- Accès à la méthadone reste limité à cause du risque d'overdoses en phase d'induction
- Beaucoup de zones géographique sans CSAPA
=> difficultés des patients à initier un traitement

Essai Methaville : objectifs

- **Evaluer la faisabilité de la primoprescription en ville, sa capacité à attirer et maintenir les patients dans les soins et l'efficacité à long terme (abstinence et maintien après un an)**
- **Comparaison de deux bras: patients ayant initié en ville vs. Patients ayant initié en centre spécialisés (CSAPA)**

Methodes:

Participants et zone géographiques

- **Participants: médecin référent dans un CSAPA ou centre hospitalier + médecins de ville avec expérience de prise en charge de la dépendance aux opioïdes + pharmacien(s)**
- **10 sites dans 4 zones géographiques (Nord, Nord-est, Sud-ouest, Sud-est) choisies pour représenter différents marchés des drogues et différentes pratiques**

Methodes: critères d' inclusion

Critères d' inclusion

- Personnes dépendantes aux opioïdes naïfs de prescription de méthadone depuis au moins un mois
- Patients traités par buprénorphine qui nécessitaient un traitement par méthadone pour des questions médicales.
- Consentement informé

Critères de non-inclusion

- Triple co-dépendance aux benzodiazépines/alcool et opioïdes (dépistage fait par le MINI)
- Grossesse
- Pas joignable par téléphone

Plan de l'étude

- Patients randomisés pour initier la méthadone en ville ou centre (ratio 2:1)
- Patients suivis pendant l'induction – supervision en pharmacie jusqu'à stabilisation des dosages (sauf week ends)
- Patients suivis pendant 12 mois (visites médicales et entretiens téléphoniques) à l'inclusion, 3, 6 et 12 mois.
- Après une stabilisation du dosage possibilité de choisir le lieu de prise en charge parmi les centres et les investigateurs inclus dans l'étude

Critères de jugement

- Critère de jugement principal: abstinence aux opioïdes après un an de traitement (non infériorité de la ville par rapport au CSAPA)
- Autres critères: Engagement (de l'initiation jusqu'à la fin de la phase d'induction) et maintien en traitement; satisfaction des patients, actes de délinquance, utilisation d'autres substances, qualité de vie, troubles psychiatriques, ...

Sécurité

- Formation
- Recommandations pour la prescription
- Initiation à 30 mg en moyenne, le lundi
- Supervision stricte
- Forte collaboration entre médecins de ville, CSAPA, pharmacien et patient
- Non-inclusion des patients avec triple codépendance (alcool-opioid-benzodiazepine)
- Information et responsabilisation du patient (toxicité, stockage etc...)

Méthodes statistiques

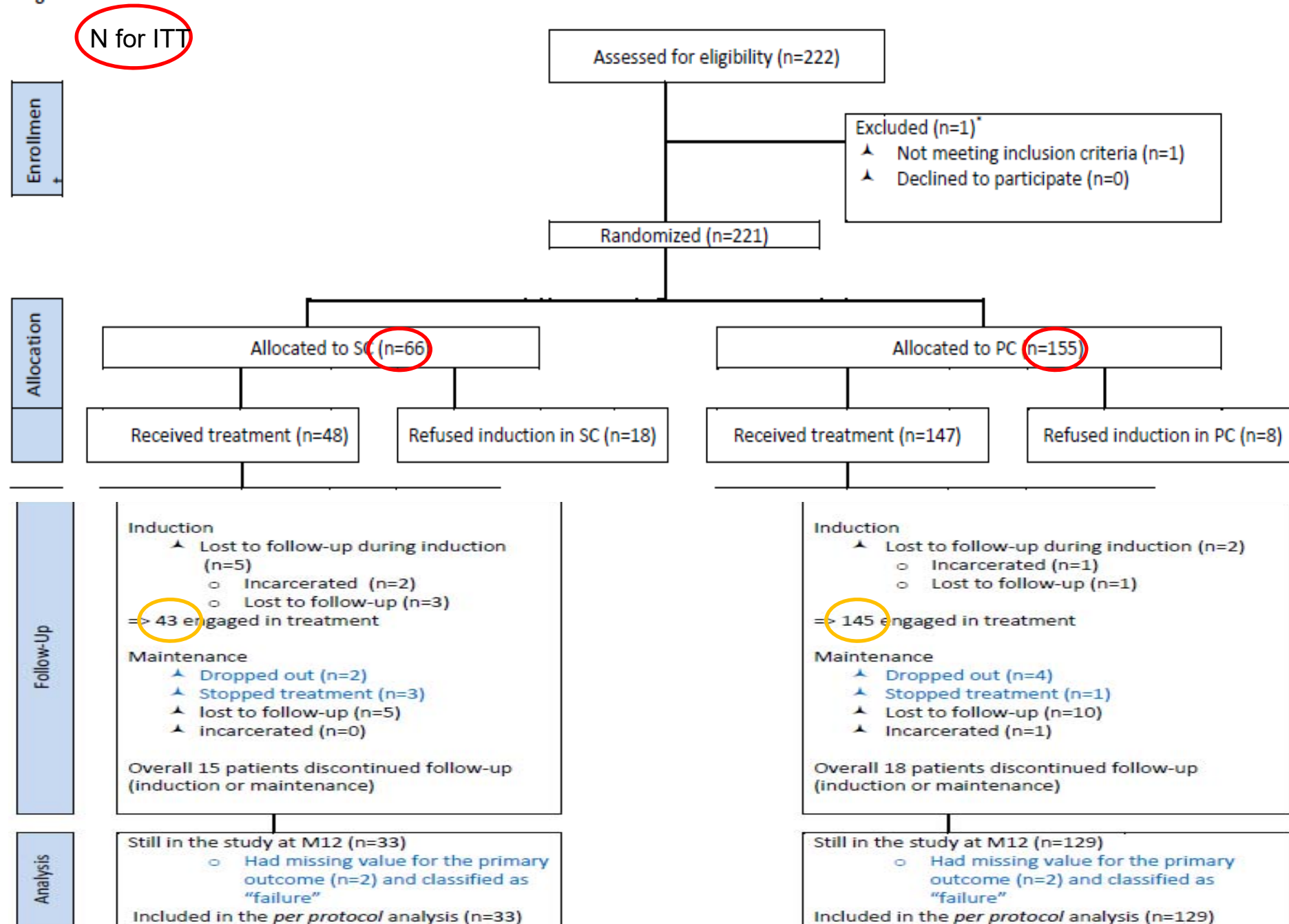
- **Analyse principale pour la non infériorité en intention de traiter (ITT):**

=> Tous les patients qui ont interrompu le traitement ou le suivi sont classés comme échec à M12 (consommateurs d' opioïdes)

- **Modèles mixtes afin d' étudier l' impact du bras d' induction sur l' évolution des consommations d' opioïdes**

- **Courbes de survie pour comparer le maintien en traitement selon le bras d' induction (test log rank)**

Figure 1. Flow chart of ANRS Methaville trial.



Caractéristiques des patients par bras de randomization à T0.

	CSAPA n (%) or median [IQR]	Ville n (%) or median [IQR]	p-value§	Total n (%) or median [IQR]
Hommes	38 (81)	126 (85)	0.26	164 (84)
Femmes	9 (19)	21 (15)		30 (16)
Age	30 [27-39]	32 [27-38]	0.52	32 [27-38]
Emploi	18 (45)	72 (53)	0.38	90 (51)
Niveau Bac	17 (43)	44 (32)	0.24	61 (35)
Vie en couple	12 (30)	43 (32)	0.85	55 (31)
Enfants	13 (33)	53 (39)	0.46	66 (38)
Domicile stable	22 (55)	88 (65)	0.27	110 (63)
Ville	23 (59)	70 (52)	0.09	93 (54)
Banlieue	5 (13)	35 (26)		40 (23)
campagne	11 (28)	29 (22)		40 (23)
Switch de buprenorphine	25 (52)	75 (51)	0.90	100 (51)
Age lors 1er usage de drogues - années (n=176)	18 [17-21]	18 [17-22]	0.46	18 [17-21]

Caractéristiques des patients par bras de randomization à T0.

	CSAPA n (%) or median [IQR]	Ville n (%) or median [IQR]	p-values§	Total n (%) or median [IQR]
Age lors début usage régulier de drogues - <i>années</i> (n=160)	20 [18-24]	20 [18-25]	0.22	20 [18-24]
Histoire d'usage de la voie intraveineuse (n=176)	22 (55)	64 (47)	0.40	86 (49)
Age lors de la première injection (n=86) – années	22 [20-25]	21 [19-26]	0.70	22 [19-26]
Injection actuelle de drogues (n=162)*	8 (21)	17 (14)	0.27	25 (15)
Sniff actuel de drogues (n=162)*	28 (74)	76 (61)	0.16	104 (64)
Usage d'opiacés illicites (n=187)*	34 (79)	100 (69)	0.22	134 (72)

Caractéristiques des patients par bras de randomization à T0.

	CSAPA n (%) or median [IQR]	Ville n (%) or median [IQR]	p-value§	Total n (%) or median [IQR]
Usage de cocaïne (n=162)*	10 (26)	33 (27)	0.97	43 (27)
Usage de psychotropes (n=162)*	5 (13)	28 (23)	0.26	33 (20)
Usage quotidien de cannabis (n=176)*	8 (20)	23 (17)	0.65	31 (18)
Consommation à risque d'alcool (n=172)**	13 (33)	43 (32)	0.96	56 (33)
Symptômes dépressifs (n=170)***	12 (32)	54 (41)	0.30	66 (39)
Antécédent de tentative de suicide (n=157)	3 (10)	23 (18)	0.41	26 (17)
Antécédent d'overdose (n=188)	5 (12)	17 (12)	0.99	22 (12)

§ Chi-square and Fisher tests for categorical variables, Mann-Whitney tests for continuous variables.

* during the previous 4 weeks

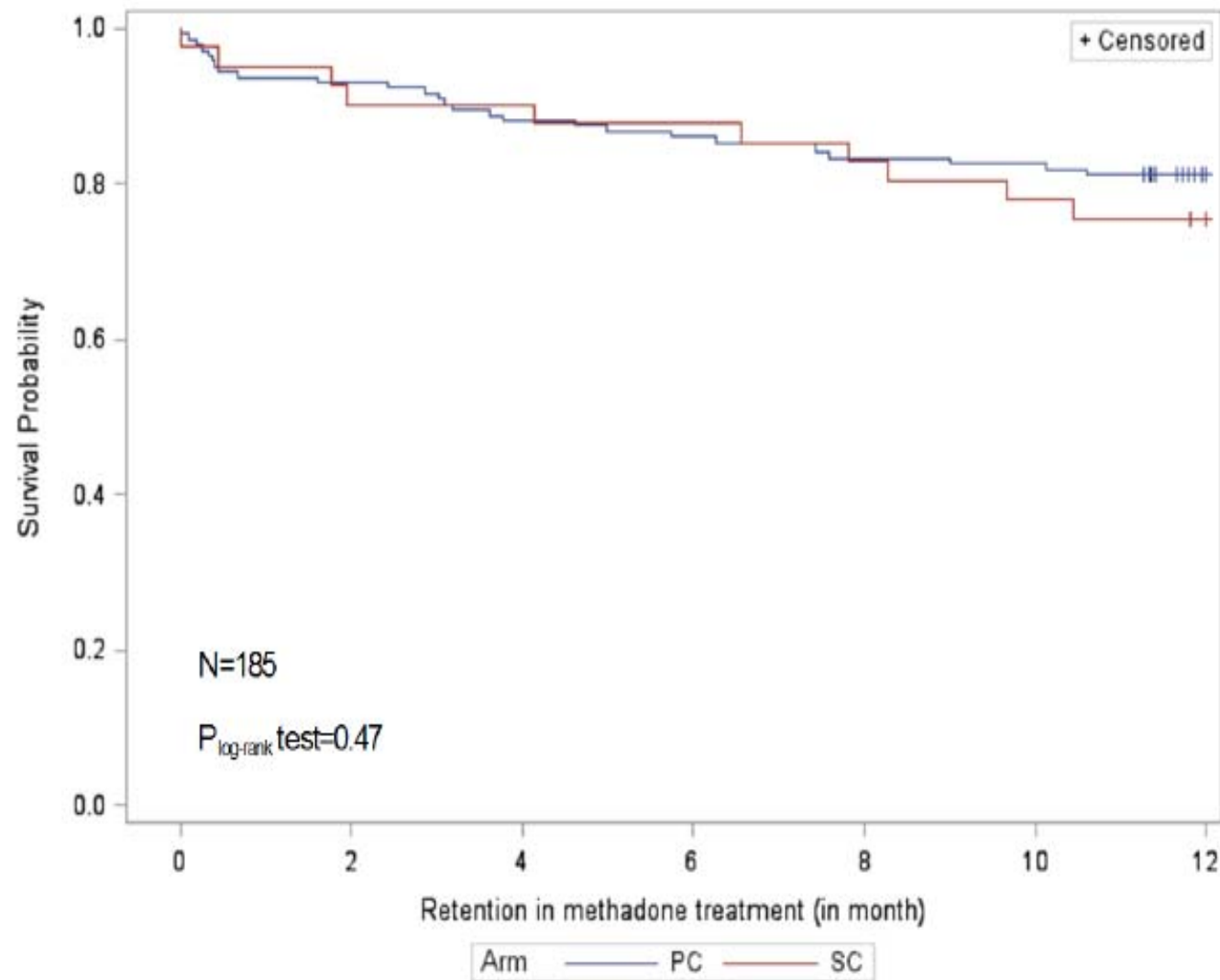
** AUDIT score >6 for males and >5 for females

*** CES-D score >17 for males and >23 for females

Resultats: Engagement et maintien en traitement et satisfaction des patients

- L'engagement en traitement est estimé comme la proportion de patients qui ont initié la méthadone dans l'essai et terminé la phase d'induction: 65% en CSAPA vs 94% in médecine de ville ($p < 0.001$).
- Patients ayant initié en ville déclarent une meilleure satisfaction vis-à-vis des explications fournies par le médecin ($p < 0.001$)
- Pas de différence significative de maintien en traitement entre bras d'induction parmi ceux qui ont effectivement commencé la méthadone.

Fig 2: Retention in methadone treatment in patients who started methadone in primary care (PC) versus those who started in specialized care (SC) (N=221)



Resultats: Abstinence à M12 (ITT)

- ITT: Pour la non infériorité, la différence (et son intervalle) entre la proportion de patients abstinents aux opioïdes à M12 dans chaque bras d'induction doit être supérieur à -15%.

=> nous pouvons conclure sur la non-infériorité de l'induction en ville par rapport au centre car la différence et son intervalle de confiance reste supérieurs à la marge de non infériorité et en faveur de la ville:

21.5% [7.7%; 35.3%]

Resultats

Abstinence pendant le suivi d'un an

- Pas d'effet du bras d'induction sur l'évolution de l'abstinence au cours du temps même après ajustement pour le type de population (buprénorphine switch ou non).
- La durée de traitement par méthadone était significativement associée à une diminution du risque d'utilisation d'opioïdes de 18% pour chaque mois en plus de traitement
- La durée de traitement par méthadone était significativement associée à une diminution significative du nombre d'actes de délinquances, de consommation de cocaïne, d'alcool, de produits psychotropes, et pratiques à risque de transmission du VHC
- Pas d'overdoses pendant l'induction – 1 patient a été hospitalisé pendant la maintenance pour intoxication/suicide

Conclusions

- ❖ Primo-prescription de Méthadone en ville est faisable, acceptable et aussi efficace que l'induction en centre spécialisé (à condition d'utiliser le même cadre pour la médecine de ville utilisé dans l'essai)
- ❖ Importance de la pharmacosurveillance pour le risque de toxicité (rôle du patient, médecin et pharmacien)

Remerciements : A tous les patients & le groupe d' étude ANRS Methaville

Scientific Committee: P.M. Carrieri (project director), A. Morel (principal investigator), L. Michel, M. Mora, P. Roux, JF. Aubertin, S. Robinet, JC. Desenclos, J. Cohen, A. Herszkowicz, C. Paul, I. Porteret, T. Sainte Marie.

AIDS agency (ANRS): JC. Desenclos, N. Job-Spira, V. Dore, C. Paul, I. Porteret.

French Ministry of Health: A.Herszkowicz, N. Prisse.

Safety committee: J. Bachellier, P.Beauverie, M. Vray, B. Stambul, F. Questel.

International committee of experts: R. Baker, H. Catania, M. Gossop, R. Haemmig, M. Torrens, A. Wodak.

Physicians: Dr Achard; Dr Aizpurua; Dr Aubertin; Dr Azalbert; Dr Balteaubijeu; Dr Bartolo; Dr Berger; Dr Bibette; Dr Biderman; Dr Blochlaine; Dr Cadart; Dr Casenave; Dr Castera; Dr Causse; Dr Corlieu; Dr Delile; Dr Demasse; Dr Depieds; Dr Dewost; Dr Drosson; Dr Duffez; Dr Faust; Dr Gassmann; Dr Guena; Dr Guillet; Dr Gutenkust; Dr Herouin; Dr Herran; Dr Heitz; Dr Kerloc' h; Dr Khouri; Dr Lang; Dr Lasalarie; Dr Lavignasse; Dr Magnin; Dr Maire; Dr Margelis; Dr Marre; Dr Mauraycaplanne; Dr Michel; Dr Morel; Dr Nemayech; Dr Noss; Dr Pages; Dr Paillou; Dr Partouche; Dr Petit; Dr Pouclet; Dr Raulin; Dr Regard; Dr Reiller; Dr Roch ; Dr Rouille; Dr Sananes; Dr Sangare; Dr Truffy; Dr Vergez; Dr Vincent; Dr Wajsbrot.

Centre of Methodology and Management, INSERM U912:

Protocol, guidelines, training: MP. Carrieri L. Michel, M. Mora, P. Roux.

Phone interviews, training, logistics: G. Maradan, J. Biemar , S. Huguet, C. Bravard

Data collection, management and statistical analyses: P. Kurkdji, C. Taieb, J. Cohen, C. Lions.

Administration: C. Giovannini, MP. Kissikian.

French agency for the safety of health products: N. Richard.

ASUD association: F. Olivet; AIDES association

Centre of evaluation and information on drug dependence (CEIP): J.Arditti