

LE FLYER

**Bulletin de liaison des Centres de Soins Spécialisés pour Toxicomanes et
médecins relais, réseaux de soins, pharmaciens d'officine, ECIMUD et
structures de soins auprès des usagers de drogue**

Novembre 2006

N° 26

- **Editorial :** page 3
Le Comité de rédaction
 - **Méthadone et allongement du QT** page 4
Le Comité de rédaction
 - **Détermination de la posologie efficace de méthadone pour des patients dépendants aux opiacés** page 7
Dr Jodie TRAFTON, Université de Stanford, USA
 - **Etat bucco-dentaire du toxicomane et méthadone** page 19
Dr Anne BECART, Michaël COGO, Lille
 - **Moments forts du 16^e congrès annuel de l'APAA (Académie américaine de psychiatrie des addictions)** page 22
Isabelle CELERIER
- Et les infos brèves du Flyer page 26

COMITÉ SCIENTIFIQUE DU FLYER

Rédacteur en chef :

Mustapha BENSLIMANE

NOVA DONA

PARIS

Comité de rédaction :

Dr Laurent MICHEL

Sce d'addictologie

LIMEIL BREVANNES

Dr Béatrice CHERRIH

E.L.T.

CHARLEVILLE MEZIERES

Stéphane ROBINET

Pharmacien

STRASBOURG

Dr Pierre BODENEZ

C.H.U.

BREST

Christine CALDERON

AIDES

PANTIN

Dr Yves CAER

Hôpital CAREMEAU

NIMES

Comité de lecture :

Dr Richard LOPEZ

Réseau VISA

CHAMPIGNY-S/MARNE

Dr Pierre LAUZON

C.R.A.N.

MONTREAL

CANADA

Dr Didier BRY

E.L.S.A.

AVIGNON

François LAFRAGETTE

Pharmacien

PARIS

Dr Béatrice GOSPODINOV

D.A.S.

SARREBRUCK

ALLEMAGNE

Dr Nelson FELDMAN

Protex

GENEVE

SUISSE

Dr Karine BARTOLO

CSST Gainville

MARSEILLE

Dr Xavier AKNINE

A.S.U.D.

AULNAY-S/BOIS

Fabrice OLIVET

Service d'addictologie

PARIS

Dr Antoine GERARD

C.E.I.D.

LE PUY-EN-VELAY

Dr Brigitte REILLER

Centre Baudelaire

BORDEAUX

Dr Jean-Pierre JACQUES

Service d'addictologie

BRUXELLES

BELGIQUE

Dr Olivier POUCKET

La Boutique

METZ

Dr Thierry LEDENT

C.H.U. St-Roch

CARVIN

Dr Catherine PEQUART

PARIS

Dr Colette GERBAUD

NICE

Pour écrire à la rédaction du Flyer :

Mustapha BENSLIMANE

Centre Nova Dona

104, rue DIDOT

75674 PARIS CEDEX 14

E-mail : novamb@club-internet.fr

La rédaction du Flyer propose dans cette livraison, la traduction d'une étude réalisée par Jodie TRAFTON de la Veteran Health Administration, qui donne un éclairage un peu nouveau sur les recommandations en terme de posologie moyenne. Elle ne manque pas de bousculer, au passage, quelques idées reçues, notamment sur les facteurs qui peuvent faire présumer d'un besoin en méthadone plus élevé. Par exemple, il était admis que des usagers consommant une héroïne de mauvaise qualité (par sa concentration) allaient requérir une posologie plus faible de méthadone. En effet, ceux-ci étaient supposés avoir développé un niveau de tolérance aux opiacés (et donc à la méthadone) plus bas que des usagers habitués à consommer, en quantité et en fréquence supérieure, une héroïne de meilleure qualité.

Or, l'une des conclusions de l'étude de Jodie Trafton conclue qu'il n'en est rien. Les patients inclus dans cette étude, à la méthodologie rigoureuse, qui consommaient de l'héroïne de mauvaise qualité, en plus faible quantité, ont requis une posologie efficace plus élevée pour obtenir l'abstinence. L'explication avancée par l'auteur, sur ces constats cliniques et sur des considérations scientifiques, est que la consommation d'une héroïne de piètre qualité a pour conséquence des épisodes de manque plus fréquents. Ceux-ci sont responsables d'une hyper sensibilisation des voies opioïdiques, qui à son tour augmenterait la tolérance aux opiacés. Autre constat allant dans ce sens : les usagers qui avaient, avant le traitement, subi plus de cures de sevrage aux opiacés nécessitaient une posologie efficace plus élevée.

On peut en déduire, dans la pratique, qu'un patient sous-dosé en méthadone, et vivant de ce fait des expériences de manque à répétition, va en fait développer une tolérance plus élevée que s'il était correctement dosé.

On peut penser également que les tentatives de sevrage d'opiacés, y compris du médicament de substitution, devraient être envisagées dans les meilleures conditions de réussite possible, sous peine d'augmenter le niveau de tolérance de l'usager.

Le regretté Vincent Dole avait avancé empiriquement, il y a plus de 40 ans, l'idée que les sevrages à répétition, et leur échec, rendaient chaque tentative de sevrage ultérieure plus difficile encore. C'est notamment à partir de ce raisonnement qu'est née l'idée du traitement de substitution à la méthadone (!). Chaque médecin et chaque usager devrait envisager l'idée que des épisodes de manque répétés, et des tentatives de sevrage opiacé avortées sont contre-productives. Le moment de l'arrêt du traitement de substitution, ses conditions et sa probabilité de réussite doivent être appréciés à l'aune de ces constats cliniques.

Cette étude rappelle par ailleurs, qu'en matière de MSO, le raisonnement en terme de posologie moyenne efficace pour tous ne tient pas, et qu'il devrait laisser place à un ajustement strictement individuel. La fourchette des posologies efficaces de méthadone pour obtenir l'abstinence à l'héroïne (1,5 mg à 191,2 mg) laisse rêveur quant aux discours simplistes qui proposent des augmentations de posologie de MSO pour tout le monde, comme panacée pour régler tous les problèmes.

La rédaction

Les articles du FLYER reflètent l'opinion et l'expérience de leurs auteurs qui ont souhaité faire partager leurs connaissances dans un souci d'échange des pratiques en matière de prise en charge des patients pharmaco-dépendants aux opiacés, et n'engagent que leurs auteurs.

Méthadone et allongement du QT

Modification des mentions légales des spécialités METHADONE CHLORHYDRATE AP-HP®

Le Comité de Rédaction

L'AFSSAPS a validé récemment une demande de modification du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) du titulaire des AMM des différentes formes de sirop de méthadone, l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. En effet, plusieurs publications, dont celles de Krantz et coll. ont alerté sur le risque d'allongement de l'intervalle QT avec la méthadone, notamment pour des patients présentant des facteurs de risque tels que décrits dans les nouvelles mentions légales.

Comme nous l'avait déjà souligné le Dr Laurent MICHEL dans un précédent Flyer (cf. Flyer 20, analyse bibliographique – QTc Interval Prolongation in Patients on Long-Term Methadone Maintenance Therapy), il n'y pas lieu de se priver d'un examen de routine, l'ECG, pour des patients qui recevront au long cours un traitement par la méthadone. Celui-ci pourrait être réalisé dès les premières semaines de traitement (après stabilisation de la posologie), ou lors de co-prescriptions ou facteurs de risque associés, et d'une façon régulière dans le suivi au long cours du patient. Cela participera à l'amélioration de la sécurité des traitements et de la santé des patients.

Voici, plus particulièrement, les paragraphes qui ont été modifiés :

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI

Mises en garde

- Le chlorhydrate de méthadone est un dérivé morphinique, dont l'usage est exclusivement réservé au traitement des pharmacodépendances opiacées.
- Le succès du traitement est fortement corrélé à la posologie et aux mesures médico-psychologiques et socio-éducatives associées.
- Le traitement peut révéler des troubles psychiatriques nécessitant une prise en charge spécialisée, adaptée à chaque patient.
- L'arrêt brutal du traitement entraîne l'apparition d'un syndrome de sevrage opiacé et une diminution de la tolérance acquise. En cas de reprise du traitement, les mêmes précautions que lors de la mise en place du traitement doivent être prises.

Des cas d'allongement de l'intervalle T et de torsades de pointe ont été rapportés au cours de traitements par la méthadone, principalement pour des posologies élevées (> 120 mg/j). La méthadone doit être administrée avec prudence, sous surveillance clinique, électrolytique et ECG, aux patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT, c'est à dire en cas de :

- d'antécédent connu d'allongement du QT (congénital ou acquis),
- d'antécédents familiaux de mort subite,
- de posologie élevée, supérieure à 120 mg/j,
- de pathologie cardiaque évoluée,
- de traitements médicamenteux concomitants avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (antiarythmiques de classe Ia, antiarythmiques de classe III, certains neuroleptiques), certains antiparasitaires, le bépridil, le cisapride, le diphémanil, l'érythromycine IV, la luméfantine, la mizolastine, la moxifloxacine, la spiramycine IV, la vincamine IV), avec les médicaments connus pour provoquer une hypokaliémie, ou pour entraîner une bradycardie, ou pour inhiber significativement le métabolisme de la méthadone (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

La prise concomitante de méthadone avec de la naltrexone, des boissons alcoolisées ou d'autres médicaments contenant de l'alcool est déconseillée (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie ou un allongement préexistant de l'intervalle QT congénital ou acquis.

Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques.

En ce qui concerne l'érythromycine, la spiramycine, la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cet effet.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale. Toutefois, certaines sous-classes, ainsi que la méthadone, font exception à cette règle.

Associations contre-indiquées (cf. Contre-indications)

+ Morphiniques agonistes-antagonistes : nalbuphine, buprénorphine, pentazocine

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

+ Sultopride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

Associations déconseillées (cf. Mises en garde)

+ Antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol), certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, sulpiride, thioridazine, tiapride, véralipride) sauf sultopride (cf. associations contre-indiquées), certains antiparasitaires (halofantrine, luméfantine, pentamidine), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, moxifloxacine, spiramycine IV, vincamine IV :

Risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Consommation d'alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite des véhicules et l'utilisation des machines.

Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Naltrexone

Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque : bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Cimétidine (utilisée à des doses \geq 800 mg/j)

Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec surdosage et risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique renforcée : s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la méthadone pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

+ Fluvoxamine

Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec surdosage et risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique renforcée : s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la méthadone pendant le traitement par l'antidépresseur et après son arrêt.

+ Médicaments bradycardisants : antiarythmiques de classe Ia, certains antiarythmiques de classe III, antagonistes du calcium bradycardisants (diltiazem, vérapamil), anticholinestérasiques, bêta-bloquants, antihypertenseurs d'action centrale, digitaliques

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Médicaments hypokaliémiants : amphotéricine B voie IV, glucocorticoïdes, diurétiques, hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, tétracosactide

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer la méthadone et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital, oxcarbazépine, primidone, phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne), rifabutine, rifampicine, griséofulvine

Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie de la méthadone.

+ Efavirenz, névirapine

Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage par augmentation de son métabolisme hépatique par l'antiviral. Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie de la méthadone.

+ Amprénavir (et par extrapolation, fosamprénavir), nelfinavir, ritonavir

Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage par augmentation de son métabolisme hépatique par l'antiprotéase. Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie de la méthadone.

Titulaire de l'AMM : ASSISTANCE PUBLIQUE – HOPITAUX DE PARIS

Exploitant : Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI

68, rue Marjolin. 92300 Levallois-Perret

Tél : 01 45 19 10 00

Détermination de la posologie efficace de méthadone pour des patients dépendants aux opiacés

Jodie A. Trafton^{1*}, Jared Minkel^{1,2}, Keith Humphreys¹

1 Centre d'évaluation des services de santé, Système de santé publique de VA de Palo Alto et école de médecine de l'Université de Stanford, Menlo Park, Californie, USA

2 Département de psychologie, Université de Pennsylvanie, Philadelphie, Pennsylvanie, USA

RÉSUMÉ

Contexte

Des essais cliniques randomisés ont mis en évidence qu'en moyenne, une posologie quotidienne élevée de méthadone est plus efficace pour réduire l'usage de l'héroïne, et les recommandations proposent une posologie minimale de 60 mg/jour. Néanmoins, de nombreux cliniciens signalent que certains patients peuvent être stabilisés avec un effet optimal à une posologie inférieure de méthadone et les pratiques, en matière d'adaptation de la posologie, varient considérablement. Des études de réponses individuelles au traitement pourraient être facilement transposées dans la pratique clinique.

Méthodologie

Un échantillon de 222 vétérans américains, volontaires, dépendants aux opiacés et commençant un traitement à la méthadone ont été observés prospectivement pendant l'année qui a suivi le début du traitement. Sur les 168 volontaires qui ont réussi une abstinence d'héroïne d'au moins 1 mois, la posologie de méthadone, avec laquelle les patients ont maintenu des échantillons d'urine exempts d'héroïne, a varié de **1,5 mg à 191,2 mg (valeur médiane = 69 mg)**. Parmi les patients abstinentes à l'héroïne, de plus fortes posologies de méthadone ont été prescrites en cas de diagnostic de trouble de stress post-traumatique ou de dépression, en cas d'expériences de sevrage antérieures plus nombreuses, en cas de résidence dans une région où la pureté moyenne de l'héroïne était plus faible, en cas de fréquentation d'un centre où les soignants décourageaient des réductions de posologie et dans le cas d'un traitement plus long. Ces facteurs ont prédit 42 % de la variance de la dose associée à l'abstinence d'héroïne.

Conclusions

Les posologies efficaces et inefficaces de méthadone se chevauchent considérablement. Les recommandations devraient se concentrer beaucoup plus sur les méthodes appropriées de détermination de la posologie, plutôt que de proposer seulement des posologies recommandées. Pour optimiser le traitement, la posologie de méthadone doit être titrée jusqu'à obtenir l'abstinence à l'héroïne.

Traduction en français d'un article publié dans la revue on line PLOS Medicine, March 2006, Volume 3, Issue 3, avec l'autorisation du Dr Jodie A. TRAFTON, que la rédaction du Flyer remercie chaleureusement



Introduction

La méthadone est l'un des traitements les plus étudiés et des plus évidents concernant la dépendance aux opiacés. Des essais randomisés démontrent que la prescription d'une posologie plus élevée de méthadone entraîne des réductions plus importantes de l'usage d'héroïne [1-4]. Les recommandations d'une posologie quotidienne supérieure à 60 mg par jour à des patients en traitement de maintenance à la méthadone s'appuient sur ces constats [5]. Cependant, certains cliniciens discutent ces recommandations et soutiennent que de nombreux patients ont des résultats positifs avec une posologie inférieure [6]. Par conséquent, ils rejettent les recommandations basées sur les études parce qu'elles contredisent leur expérience clinique, et de ce fait, les pratiques d'adaptation de posologie varient considérablement [7,8].

La recherche et l'évidence clinique peuvent être toutes deux instructives. Des essais randomisés étudient la réponse moyenne d'une population à une posologie donnée de méthadone, tandis que les cliniciens traitent des individus. L'examen de la réponse moyenne peut partiellement masquer l'étendue des réponses individuelles dans la population. De plus, lorsque ces études constatent qu'une posologie supérieure de méthadone produit des réductions plus importantes de l'usage d'héroïne, elles nous indiquent qu'il existe une sous-population de patients qui requièrent une posologie plus élevée; elles ne fournissent pas d'informations sur la posologie efficace la plus faible. Bien que les essais randomisés soient utiles pour identifier la fourchette thérapeutique, ils ne spécifient pas le dosage optimal pour un individu donné.

Les études des réponses individuelles aux posologies de méthadone ont un fort potentiel de transposition dans la pratique clinique. La compréhension des écarts de posologie auxquelles les patients répondent, peut guider les médecins dans leurs pratiques de prescription. L'identification de facteurs liés à la réponse à des posologies supérieures ou inférieures peut aider les cliniciens à prévoir la posologie appropriée pour un individu donné.

La nécessité d'une posologie supérieure de méthadone pour supprimer l'usage de l'héroïne indique une tolérance aux effets des opiacés. Des études scientifiques suggèrent un certain nombre de facteurs pouvant influencer les différences individuelles de niveau de tolérance aux opiacés, et ces facteurs ont été utilisés pour guider la sélection de variables mesurées dans cette étude. Par exemple, le temps d'exposition et des quantités importantes d'opiacés ont été associés à une tolérance accrue aux opiacés [9-11]. D'une façon beaucoup plus imprévisible, le sevrage des opiacés peut produire une sensibilisation des voies neuronales opioïdiques qui peuvent se manifester par la suite, par une tolérance accrue aux opiacés, si l'usage en est rétabli [12,13]. Le contexte génétique peut également modifier le développement de la tolérance [14]. Enfin, des états pathologiques, en particulier les maladies affectant les systèmes opioïdiques, peuvent favoriser la sensibilité ou la tolérance aux opiacés. Par exemple, les douleurs produits par la lésion d'un nerf sont connues pour augmenter la tolérance aux effets analgésiques des opiacés [15,16], et des patients dépendants aux opiacés avec des diagnostics psychiatriques sur l'axe I ont généralement besoin d'une posologie plus élevée de méthadone [17]. Il existe une indication de modifications opioïdiques dans la dépression et également dans le syndrome de stress post-traumatique (PTSD : Post Traumatic Stress Disorder). Une diminution de la transmission opioïdique a été associée à la tristesse [18], des études de cas ont montré que les opiacés réduisent les symptômes de dépression chez certains patients [19,20] et le PTSD est associé à une augmentation de la libération d'opioïdes endogènes [21-23].

Les conditions de délivrance du traitement pourraient également influencer la nécessité de posologies supérieures de méthadone. Par exemple, des consultations psycho-sociales pourraient réduire le besoin de drogue et diminuer ainsi la posologie de méthadone nécessaire pour produire l'abstinence. Des règles de délivrance du traitement peuvent également limiter la population de patients recevant une dose suffisamment élevée. Dans un centre dissuadant d'utiliser des posologies plus élevées de méthadone, seuls les patients ayant des besoins moins importants en méthadone peuvent réaliser l'abstinence.

Les facteurs associés à la tolérance aux opiacés n'ont pas été bien étudiés chez les patients. La détermination des variables individuelles et des variables liées à la délivrance du traitement associées à un besoin accru de méthadone dans les populations traitées renseignent sur l'usage thérapeutique des opiacés.

Nous examinons ici les pratiques d'adaptation de la posologie de méthadone dans huit centres de soins, dirigés par la Veteran Health Administration (VA) dans différentes villes des États-Unis. Dans un premier temps, nous avons examiné les posologies de méthadone avec lesquelles les patients ont arrêté la consommation d'héroïne et nous avons ensuite comparé ces pratiques de posologie efficace aux pratiques générales dans les centres des VA. Dans un deuxième temps, nous avons étudié les variables associées aux différences individuelles de posologie de méthadone avec lesquelles les patients ont réussi l'abstinence à l'héroïne pour identifier les facteurs contribuant à la tolérance au traitement.

Méthodes

Recrutement

Les patients ont été recrutés par l'intermédiaire de programmes de traitement de substitution localisés dans huit villes des États-Unis. Cette étude fait partie de l'étude 'Multi-Site Opioid Substitution Therapy' (MOST) [24]. L'étude MOST a été conçue pour examiner les différences d'efficacité du traitement sur la base des différences des conditions naturelles de sa fourniture. Ainsi, huit centres ont été sélectionnés sur la base de leurs pratiques de traitement. Quatre sites (sites adhérant fortement aux recommandations) établissaient régulièrement une posologie supérieure à la dose minimale recommandée de méthadone de 60 mg/jour à leurs patients; les quatre autres sites (adhérant faiblement aux recommandations) administraient une posologie inférieure au niveau recommandé de 60 mg/jour à un pourcentage significatif de patients.

Toutes les procédures de l'étude MOST ont été approuvées par un comité institutionnel (IRB) de l'université de Stanford et par chaque centre participant. Tous les patients ont fourni un consentement éclairé écrit. Les patients ont répondu à un entretien téléphonique structuré à l'entrée du traitement et 6 et 12 mois après le début du traitement. De plus, les dossiers médicaux des patients étaient accessibles pendant la durée de l'étude.

Échantillon

Les patients de l'étude MOST étaient 254 vétérans débutant un traitement de méthadone ou lévo- α -acétyl-méthadol (LAAM) entre novembre 2000 et octobre 2001. Bien que 267 patients aient accepté de participer, certains ont renoncé au traitement avant de recevoir une seule prise de méthadone ou d'avoir terminé leur entretien de base; les données de ces participants sont exclues de cette analyse. Pendant les 30 jours précédant l'entrée dans le traitement, 86,7 % ont consommé de l'héroïne, 16,1 % ont consommé des médicaments opiacés obtenus illégalement (hors cadre de prescription), 49,4 % ont consommé de la cocaïne, 45,9 % ont consommé de l'alcool, 21,6 % ont consommé du cannabis et 10,2 % ont consommé des sédatifs obtenus illégalement. En ce qui concerne leur passé, 66,8 % ont rapporté une consommation régulière de la seule héroïne, 30,9 % ont rapporté une consommation régulière d'héroïne et de médicaments opiacés obtenus illégalement et 2,3 % ont rapporté une consommation exclusive et régulière de médicaments opiacés obtenus illégalement. Les patients ont débuté le traitement de substitution au moment de l'entrée dans l'étude et ont ainsi reçu de faibles posologies initiales qui ont été augmentées durant toute la première phase du traitement. Après leur premier mois d'abstinence, 55 % des patients n'ont pas changé la posologie, 16 % ont diminué, et 29 % ont augmenté la posologie de plus de 5 mg pendant la période de maintenance.

Plusieurs des centres participants ont également proposé une substitution avec le LAAM. Le LAAM était employé typiquement en association avec la méthadone pour éliminer la nécessité pour les patients

de venir au centre pendant les week-ends (en raison de sa longue demi-vie – jusqu’à 72 heures). Au cours du traitement, 87,4 % des patients ont reçu uniquement de la méthadone, 2,4 % des patients ont reçu uniquement du LAAM et 10,2 % de patients ont reçu à la fois de la méthadone et du LAAM pendant le traitement. À l’origine, les données ont été analysées de deux façons : (1) en excluant tous les patients ayant reçu du LAAM, et (2) en incluant tout l’échantillon en convertissant les doses de LAAM en leurs équivalents de méthadone. Les conclusions des deux analyses étaient identiques. Étant donné que le LAAM n'est plus fabriqué, nous présentons les résultats de la sous-population de patients qui ont reçu uniquement la méthadone (l'analyse de la population entière est disponible sur demande auprès de l'auteur correspondant). Ainsi, l’échantillon final a consisté en 222 patients recrutés, dont 168 ont réussi au moins 1 mois d’abstinence d’héroïne et ont été inclus dans l'analyse des facteurs prédictifs de la posologie de méthadone efficace.

Mesures

L’Addiction Severity Index (ASI [25]) et le SF-36V [26] ont été mesurés au cours d’un entretien téléphonique avec le patient par des membres du personnel spécialement formés. Les données des visites des participants au Système de santé publique du VA entre octobre 2000 et septembre 2003 ont été téléchargées à partir des bases de données nationales du VA. Les diagnostics médicaux et psychiatriques des patients basés sur des codes d’ICD-9 attribués à chaque visite médicale ont été extraits de ces bases de données. La posologie de méthadone pour chaque jour de traitement et les résultats des analyses d’urine ont été recueillis. Les coordinateurs (« case manager ») des patients de l’étude ont été interrogés avec un taux de réponse de 81,6 % quant à leurs avis sur les pratiques d’adaptation de la posologie. Pour mesurer la probabilité de suggestion d’une diminution de posologie ou de sevrage pour un patient abstinent par les coordinateurs de cas, une moyenne a été calculée au niveau du centre, pour fournir une mesure de la tendance de chaque centre à décourager l’emploi de doses élevées.

Les résultats des analyses urinaires ont été obtenus à partir du dossier médical du patient. Comme il s’agissait d’une étude d’observation, les analyses urinaires ont été réalisées à la discrétion des centres participants et le moment et la fréquence des tests ont varié d’un patient à l’autre. Cependant, tous les centres ont exigé qu’il soit procédé à au moins une analyse urinaire par mois pour chaque patient. Le nombre moyen d’analyses urinaires par mois était de 2,86, la valeur médiane était de 4 et l’intervalle de 1 à 13.

Les posologies efficaces ont été retenues pour chaque patient ayant eu au moins 1 mois d'abstinence d’héroïne sur la base des résultats des analyses urinaires (c'est-à-dire 1 mois où les tests urinaires réalisés étaient négatifs pour les opiacés illégaux). Pour chaque patient, la posologie moyenne de méthadone a été retenue pour chaque mois d’abstinence d’héroïne. Pour les patients abstinents pendant plus d’1 mois, la moyenne de la posologie efficace a été calculée à partir des mois d’abstinence. Par souci d’une possible altération des conclusions de l’étude liée aux différences de trajectoires thérapeutiques (tentatives de réduction de la posologie par exemple), une fois que les patients avaient réussi l’abstinence, toutes les analyses ont également été effectuées en utilisant la posologie moyenne au cours du premier mois d'abstinence comme une mesure de la posologie efficace. La posologie durant le premier mois d'abstinence a été fortement corrélée avec la posologie moyenne sur tous les mois d’abstinence (coefficient de corrélation de Pearson = 0,868, $p < 0,001$) et l’utilisation de la posologie du premier mois n'a pas changé les conclusions de l’étude. Ainsi, seuls les résultats de posologie moyenne sur tous les mois d’abstinence sont présentés.

La quantité d'héroïne consommée par jour a été évaluée à partir du coût mensuel pour l’usager antérieur au traitement, en utilisant le prix moyen de l’héroïne et les données de pureté de l’année d’étude pour chaque localité [27] et avec une correction pour la voie d’administration [28]. Dans cet échantillon, l’héroïne a été prise par voie intraveineuse dans 68 %, par voie nasale dans 30 %, fumée dans 1 % et par injection non intraveineuse dans 1 % des cas.

Analyse des données

Pour comparer les pratiques efficaces et réelles d'adaptation de posologie, des histogrammes cumulatifs de posologie (figure 1) ont été créés pour la sous-population ayant eu au moins 1 mois d'abstinence d'héroïne, la sous-population n'ayant jamais réussi un mois d'abstinence d'héroïne, la sous-population ayant fréquenté un centre adhérant fortement aux recommandations, la sous-population ayant fréquenté un centre adhérant plutôt faiblement à la directive.

Dans la sous-population qui a réalisé au moins 1 mois d'abstinence d'héroïne ($n = 168$), les coefficients de corrélation de Pearson (pour des variables continues) ou les coefficients de corrélation mutuelle (pour des variables dichotomiques) ont été déterminés pour identifier les relations entre la posologie reçue pendant l'abstinence d'héroïne et les facteurs liés à la tolérance potentielle. Un modèle de régression linéaire à plusieurs variables a évalué les facteurs associés à la posologie à laquelle un patient est abstinent, contrôlant simultanément des variables prédictives multiples.

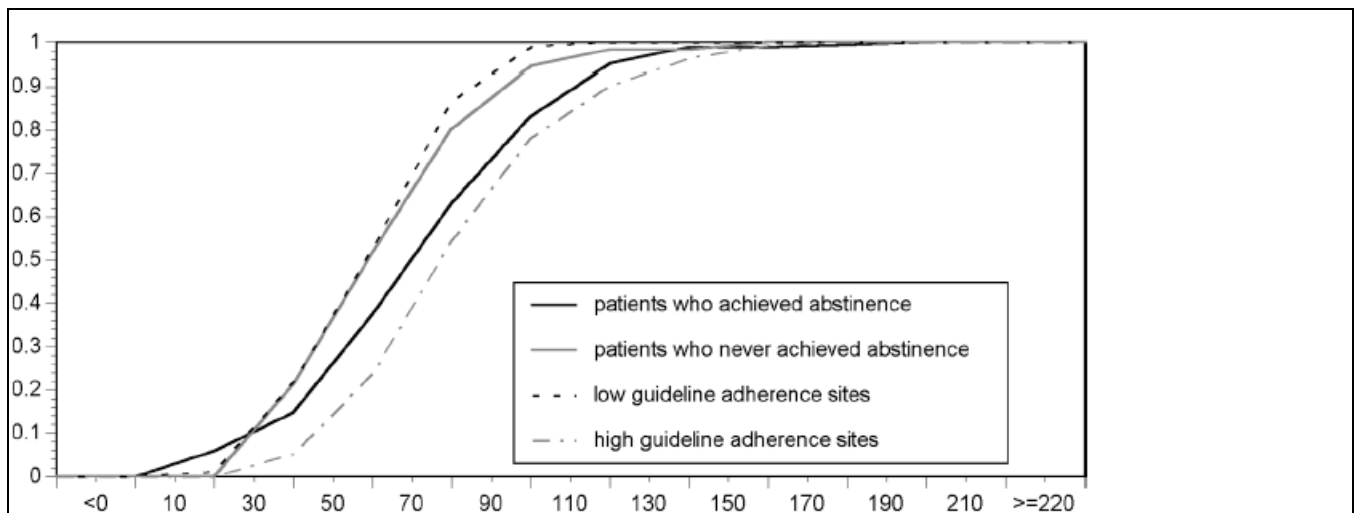


Figure 1. Cumulative Dose Histogram Depicting the Proportion of Patients at or below a Given Methadone Dose (in mg)
Black line: methadone doses received while patients maintained heroin abstinence ($n = 168$).
Gray line: average methadone doses received by patients who never achieved heroin abstinence ($n = 54$).
Black dashed line: average methadone doses received by patients at low guideline-adherence clinics ($n = 88$).
Gray dashed line: average methadone doses received by patients at high guideline-adherent clinics ($n = 134$).
DOI: 10.1371/journal.pmed.0030080.g001

Résultats

Description des pratiques efficaces d'adaptation de la posologie

Cent soixante-huit patients ont eu au moins 1 mois d'abstinence d'héroïne. Les posologies efficaces de méthadone s'étendaient de 1,5 à 191,2 mg, la valeur de la posologie médiane efficace était de 69 mg (Figure 1). Notamment 38 % des patients abstinent à l'héroïne pendant un mois l'ont été à moins de 60 mg de méthadone (c'est-à-dire en dessous de la posologie quotidienne minimale recommandée dans les recommandations de pratique clinique). En revanche, 16 % des patients ont nécessité plus de 100 mg. Les 25 % de patients qui n'ont pas réussi l'abstinence ont reçu une posologie moyenne de 61 mg de méthadone (intervalle : 20-150 mg; valeur médiane : 60 mg). Parmi les patients qui n'ont pas réussi l'abstinence, 45,6 % ont reçu plus de 60 mg la méthadone.

Les posologies moyennes quotidiennes de méthadone des patients en traitement s'étendaient de 30 à 167 mg (valeur médiane : 76,3 mg) dans les sites adhérant fortement aux recommandations ($n = 134$) et de 20 à 100 mg (valeur médiane : 59,7 mg) dans les sites y adhérant faiblement ($n = 88$).

Les posologies quotidiennes moyennes reçues par les patients qui ne se sont pas abstenus de l'usage d'héroïne et les posologies quotidiennes moyennes dans les sites adhérant faiblement aux recommandations étaient décalées vers la gauche sur l'histogramme cumulatif de posologie, en comparaison avec les posologies efficaces, suggérant qu'il a été administré à ces patients des posologies inférieures à celles nécessaires. Cette différence était particulièrement marquée dans les niveaux supérieurs de posologies. A l'inverse, les posologies des sites adhérant fortement aux recommandations étaient décalées vers la droite en comparaison avec les posologies efficaces, suggérant que les patients ont reçu des posologies très légèrement supérieures à celles données aux patients qui ont réalisé l'abstinence. Cette différence par rapport aux pratiques d'adaptation efficace de posologie correspond aux résultats sur la consommation d'héroïne observés dans les sites adhérant fortement ou non aux recommandations. Les patients ayant fréquenté des centres adhérant fortement aux recommandations ont eu des taux significativement inférieurs d'usage d'héroïne par la suite [24].

Corrélations entre les facteurs liés au patient et la tolérance à la méthadone

Pour déterminer les facteurs associés aux effets de la méthadone sur la consommation d'héroïne, nous avons examiné si la quantité et la fréquence de la consommation de drogue, l'expérience du manque d'opiacés, les antécédents familiaux de toxicomanie, les états pathologiques, ou les facteurs d'administration du traitement étaient corrélés à la posologie de méthadone à laquelle les patients ont réalisé l'abstinence d'héroïne (Tableau 1).

Facteurs dépendant de la consommation

Quantité et fréquence de la consommation. La fréquence récente de la consommation d'héroïne, le nombre d'années de consommation de l'héroïne et les estimations des quantités d'héroïne consommées par jour n'ont pas été associés à des niveaux de posologie efficace de méthadone. Une plus grande pureté locale a été associée à une dose efficace inférieure de méthadone; cette association était à l'opposé des prévisions courantes.

Sevrage. De brèves périodes de manque d'opiacés augmentent la tolérance aux opiacés dans des études scientifiques de base [12,13]. Nous nous attendions à ce que les traitements de sevrage aux opiacés représentent un pourcentage significatif des principaux épisodes de manque expérimentés par les patients. Nous avons trouvé que le nombre de précédents traitements de sevrage de drogue subis avait tendance à être corrélé à la posologie de méthadone nécessaire pour s'abstenir de l'héroïne. Comme prévu, le nombre de précédents traitements de sevrage à l'alcool n'était pas corrélé à la posologie de méthadone efficace.

Différences individuelles

Antécédents familiaux. Malgré l'absence de mesures de tolérance aux opiacés des membres de la famille, cette étude a recueilli les données rapportées par les patients sur les antécédents familiaux relatifs aux problèmes de drogue ou d'alcool. Le fait d'avoir un parent avec un problème de drogue ou d'alcool n'était pas associé à la posologie de méthadone efficace.

États pathologiques

Douleur chronique. Des douleurs chroniques, notamment neuropathiques, ont été associés à une tolérance aux médicaments opiacés [15,16]. Pour déterminer si les douleurs chroniques augmentent la capacité de la méthadone à empêcher la consommation d'héroïne, nous avons examiné la relation entre des niveaux de douleur rapportés et des diagnostics de douleur chronique et la posologie de méthadone efficace. La sévérité de la douleur éprouvée au cours des 4 dernières semaines ou un diagnostic de douleur chronique n'ont pas été corrélés à la posologie efficace de méthadone.

PTSD. Un diagnostic récent de PTSD était fortement corrélé à la posologie de méthadone efficace. Cette relation ne s'est pas appliquée à d'autres troubles de l'anxiété. De la même façon, un évènement récent ou plus ancien d'abus émotionnel, physique, ou sexuel n'a pas été corrélé à la posologie de méthadone, suggérant que celle-ci était liée au PTSD et non à l'expérience de traumatismes.

Dépression. Nous avons examiné si la symptomatologie dépressive ou un diagnostic de dépression étaient liés aux besoins en méthadone. Des dépressions auto-rapportées au cours des 30 derniers jours et un diagnostic récent de dépression clinique ont été corrélés positivement avec la posologie. Toutefois, une expérience de dépression auto-rapportée au cours de la vie n'a pas été corrélée avec une posologie efficace de méthadone.

Schizophrénie. En témoin, nous avons examiné si des troubles de la santé mentale, pour lesquels des prises d'opiacés n'étaient pas impliquées, ont été reliés à une posologie efficace de méthadone. La schizophrénie n'a pas été significativement corrélée avec une dose efficace de méthadone.

Facteurs d'administration du traitement. Les patients des centres désignés comme adhérant fortement aux recommandations par l'étude MOST ont maintenu l'abstinence à des posologies plus élevées de méthadone (valeur haute : $77,0 \pm 30,5$ mg; valeur basse : $52,4 \pm 24,7$ mg; $p < 0,001$). Pour identifier les facteurs spécifiques de traitement contribuant à cette corrélation, nous avons examiné la relation entre la posologie efficace et la durée du traitement, le nombre de consultations, la satisfaction du traitement et la tendance des soignants d'un centre à encourager les patients abstinentes à réduire ou à arrêter leur traitement. Les patients qui sont restés en traitement plus longtemps, ont bénéficié de plus de consultations et fréquentaient des centres où les soignants n'encourageaient pas la réduction de la posologie et, ont reçu des doses supérieures de méthadone pendant les périodes d'abstinence (Tableau 1).

Table 1. Associations between Potential Opioid Tolerance-Related Factors and the Methadone Dose at Which Patients Achieved Heroin Abstinence

Variable	Factor	Sample Mean $n = 168$	Standard Deviation	Association with Effective Methadone Dose	p-Value
Demographic	Age	49.8	7.2	-0.143	0.065
	Gender (0 = female, 1 = male)	0.98	0.133	0.023	0.776
	Drug use severity from ASI	0.290	0.113	0.042	0.587
	Medical severity from ASI	0.477	0.371	0.058	0.456
	Psychological severity from ASI	0.268	0.258	0.111	0.157
Quantity and frequency of use	Number of days of heroin use in the last 30 d	21.52	12.04	0.008	0.923
	Number of years of heroin use	18.59	11.33	0.056	0.474
	Estimated amount of heroin used per day (cocaine removed) in grams	18.97	26.55	-0.079	0.359
	Average local purity of heroin	0.259	0.140	-0.238	0.002
Withdrawal experience	Number of previous drug detoxifications	3.24	4.77	0.140	0.072
	Number of previous alcohol detoxifications	0.54	2.07	0.029	0.714
Individual differences	Self-reported family history of substance use problems (0 = no, 1 = yes)	0.479	0.501	0.006	0.934
	Diagnosis of pain disorder (0 = no, 1 = yes)	0.399	0.491	0.033	0.668
	Severity of pain in last 4 wk (0-6 scale)	3.30	1.49	-0.026	0.744
	Diagnosis of PTSD (0 = no, 1 = yes)	0.310	0.463	0.347	<0.001
	Diagnosis of anxiety disorder but not PTSD (0 = no, 1 = yes)	0.101	0.302	0.046	0.556
	Self-reported emotional, physical, or sexual abuse in last 30 d (0 = no, 1 = yes)	0.078	0.269	0.013	0.865
	Self-reported emotional, physical, or sexual abuse in lifetime (0 = no, 1 = yes)	0.527	0.500	0.063	0.418
	Diagnosis of depression (0 = no, 1 = yes)	0.315	0.466	0.327	<0.001
	Self-reported depression in last 30 d (0 = no, 1 = yes)	0.410	0.493	0.185	0.017
	Self-reported depression in lifetime (0 = no, 1 = yes)	0.600	0.490	0.107	0.167
Treatment	Diagnosis of schizophrenia (0 = no, 1 = yes)	0.107	0.310	0.131	0.090
	Guideline adherence (0 = low, 1 = high)	0.64	0.48	0.433	<0.001
	Days receiving methadone maintenance	309.2	107.7	0.375	<0.001
	Number of counseling visits	50.0	56.4	0.352	<0.001
	Tendency to encourage dose reductions	7.35	1.20	-0.368	<0.001
	Treatment satisfaction (out of 32)	26.5	6.2	0.067	0.431

Pearson's correlation coefficients are reported for continuous variables, and point biserial correlation coefficients are reported for categorical variables.
DOI: 10.1371/journal.pmed.0030080.t001

Variables prédictives de la tolérance à la méthadone. Pour déterminer la valeur prédictive des facteurs ci-dessus, les variables des patients associées d'une façon significative à la posologie de méthadone ont été incluses dans un modèle de régression linéaire à plusieurs variables avec la posologie efficace de méthadone comme variable dépendante. Étant donné que l'étude examinait des résultats de patients de sites spécifiquement choisis pour leurs différences de pratiques thérapeutiques, une variable codant la fréquentation par le patient d'un centre de traitement adhérant fortement ou faiblement aux recommandations a été incluse dans le modèle. Si le centre suivait généralement les directives de traitement, le nombre de précédentes cures de sevrage que le patient avait effectuées, si le patient avait un diagnostic de PTSD ou de dépression et la pureté de l'héroïne locale prédisaient la dose à laquelle les patients se sont abstenus de consommer de l'héroïne ($R^2 = 0,335$, $p < 0,001$). Pour déterminer les aspects de l'adhésion aux recommandations liées à une posologie efficace de méthadone, nous avons remplacé la variable codant le taux d'adhésion aux recommandations par des variables de traitement corrélées à une posologie efficace. La prédiction de la posologie de méthadone efficace était meilleure avec le modèle modifié ($R^2 = 0,423$, $p < 0,001$). Les patients qui sont restés plus longtemps en traitement de maintien à la méthadone et qui fréquentaient des centres où les soignants ont rapporté qu'ils ne favorisaient pas de réductions de posologie chez les patients abstinents ont reçu une posologie efficace plus élevée de méthadone. Le nombre de consultations était corrélé avec la durée pendant laquelle les patients restaient en traitement et n'a, de plus, pas prédit une posologie efficace de méthadone ($p > 0,05$). Un diagnostic de PTSD a augmenté la posologie efficace de méthadone de 12,1 mg (intervalle de confiance de 95 % : 3,4-20, 8 mg). Un diagnostic de dépression a également augmenté la posologie efficace de 14,1 mg (intervalle de confiance de 95 % : 5,6-22,6 mg). Chaque épisode précédent de sevrage a augmenté la posologie de méthadone avec laquelle les patients se sont abstenus de l'héroïne de 0,9 mg (intervalle de confiance de 95 % : 0,1-1,7 mg). Pour chaque augmentation de 10 % de la pureté de l'héroïne locale, la posologie nécessaire au maintien de l'abstinence diminuait de 4,0 mg (intervalle de confiance de 95 % : -6,8 à -1,2 mg). Les patients qui se sont abstenus d'héroïne ont reçu 0,1 mg de plus (intervalle de confiance de 95 % : 0,06-0,14 mg) par jour de traitement. À chaque changement de tendance du conseiller à encourager une réduction de posologie, les patients ont reçu 7,4 mg (intervalle de confiance de 95 % : -10,5 à -4,2 mg) de méthadone en moins tandis qu'ils étaient abstinents d'héroïne. Au total, ces six variables ont représenté 42,3 % de la variance de la posologie de méthadone à laquelle les patients sont restés abstinents.

L'addition au modèle initial de variables prédictives communes, n'a pas modifié les conclusions générales. L'âge, la race, le niveau pathologique ou de l'usage de substances n'ont pas prédit de façon significative la posologie efficace de méthadone ($p > 0,10$) et n'ont pas supprimé l'importance de la valeur prédictive des six autres variables.

Discussion

Courbes de dosage

Les besoins individuels en médicament de substitution opiacée de substitution varient énormément selon les patients, un fait qui est souvent oublié dans la recherche thérapeutique. Les posologies habituellement testées jusqu'à présent dans les essais randomisés de maintenance à la méthadone sont inférieures à la dose nécessaire pour réussir l'abstinence auprès de patients à l'extrémité haute de la courbe de réponse [1,3,4,6]. Par conséquent, des posologies supérieures dans les essais produisent presque toujours de meilleurs résultats en moyenne, que ne le font des posologies inférieures.

La courbe cumulative de réponse à une posologie donnée ajoute foi à l'insistance des cliniciens que les recommandations en matière de posologie de méthadone ne s'appliquent pas à tous les patients. 40 % des patients de cette étude ont maintenu l'abstinence d'héroïne en dessous des 60 mg de méthadone par jour recommandés. Néanmoins, l'importance d'un dosage adaptée est évidente, étant donné que le léger décalage à gauche de l'histogramme des posologies de méthadone dans les sites adhérant faiblement aux recommandations a été associé à une consommation significativement plus importante d'héroïne chez les patients.

Ces données suggèrent que l'on doit permettre aux cliniciens, une flexibilité significative dans l'adaptation de la posologie de méthadone, tant que les résultats sont positifs parce qu'une posologie extrêmement faible (2 mg/jour) peut être efficace chez certains patients, tandis que d'autres exigent une posologie élevée (plus de 160 mg/jour) pour être abstinents de l'héroïne. Des exigences d'une posologie minimale ne sont pas nécessaires; cependant, les cliniciens doivent reconnaître qu'un sous-ensemble de patients sera sous-dosé à des posologies aussi élevées que 140 mg/jour. L'adaptation de la posologie par les résultats de l'analyse urinaire pour mesurer l'efficacité du traitement devrait faciliter la détermination de la posologie individuellement appropriée aux patients.

Facteurs individuels

Notre analyse des facteurs liés à la tolérance aux opiacés peut renseigner les prévisions des cliniciens sur les besoins des patients en méthadone. D'abord, ces résultats suggèrent plusieurs pratiques, probablement contre toute attente, liées au passé de consommation d'opiacés des patients. Bien qu'il puisse sembler logique de s'attendre à ce que les patients ayant consommé des quantités moindres d'héroïne ou d'héroïne moins pure aient besoin de posologies inférieures de méthadone, cette prévision n'est pas corroborée par nos données. La quantité journalière d'héroïne consommée n'a pas prédit la posologie efficace. Par ailleurs, le fait de vivre dans une région avec une pureté moyenne inférieure de l'héroïne locale prédisait un besoin supérieur en méthadone. **Il ne peut être supposé que les patients devenus dépendant en consommant des doses plus faibles d'héroïne auront besoin de posologies plus faibles de méthadone pour réussir l'abstinence.**

Ibuki et al. [12,13] ont émis une hypothèse selon laquelle une excitation neuronale excessive durant un sevrage aux opiacés facilite une sensibilisation des voies opioïdiques, celle-ci pouvant se traduire plus tard par une augmentation de la tolérance aux effets des opiacés. Cette théorie prédit le résultat identifié ici contre toute attente, selon lequel des sevrages répétés aux opiacés augmentent la tolérance aux opiacés. Cela peut également expliquer la découverte selon laquelle une faible pureté de l'héroïne locale est associée à des besoins plus importants en méthadone. En supposant que ceux qui consomment de l'héroïne moins pure atteignent des taux sanguins inférieurs d'opiacés à chaque usage, les consommateurs des régions avec une faible pureté d'héroïne locale éprouveraient plus rapidement le manque après chaque usage et donc plus fréquemment dans le temps.

Willenbring et des collègues [29] ont observé que les centres délivrant de la méthadone avec une faible rotation des patients et un grand nombre de patients maintenus en traitement de façon stable pendant des années avaient des résultats de traitement couronnés de succès à des posologies moyennes inférieures de méthadone. Le maintien des patients à des doses stables d'opiacés et la limitation des périodes de manque (par exemple, par des tentatives répétées de cesser ou de réduire l'utilisation de méthadone) peuvent réduire le développement d'une tolérance aux opiacés et permettre un traitement couronné de succès à long terme de la dépendance aux opiacés avec de faibles posologies de méthadone.

Ces résultats suggèrent que le maintien d'un patient à une posologie à laquelle il éprouve une symptomatologie de manque vers la fin du cycle de prise ou des tentatives répétées de sevrer un patient de la méthadone ne limiteront pas le besoin en méthadone et au contraire peuvent en fait augmenter la posologie de méthadone nécessaire pour réussir l'abstinence à long terme.

Quoiqu'il ait été rapporté que certains centres de traitement de substitution par des opiacés fournissaient plus de méthadone à leurs patients avec une douleur chronique [30], cela n'a pas semblé nécessaire pour améliorer les taux d'abstinence dans notre échantillon. Bien que la douleur chronique puisse être traitée par un traitement opiacé, les patients avec des niveaux de douleur plus importants n'ont pas exigé plus de méthadone pour s'abstenir de l'usage d'héroïne.

En revanche, un diagnostic de dépression ou de PTSD était une variable prédictive forte d'un besoin de doses supérieures de méthadone. Nos résultats suggèrent que l'on doit attendre des patients avec ces diagnostics qu'ils requièrent des posologies supérieures et que l'adaptation plus offensive des posologies à un stade précoce du traitement de ces patients peut donc avoir un sens.

Facteurs liés à la délivrance du traitement

Bien qu'il soit plus difficile d'expliquer les différences individuelles de besoins en méthadone par des facteurs liés aux conditions de délivrance du traitement, ces derniers influencent probablement celui qui reçoit une posologie adaptée pour réaliser l'abstinence. Les facteurs qui conditionnent une diminution de la probabilité de recevoir une posologie adaptée influenceront la population qui a réalisé l'abstinence en faveur de ceux qui exigent des posologies de méthadone inférieures. Par conséquent, l'abandon précoce du traitement et la fréquentation d'un centre encourageant les réductions de posologie sont associés à des posologies moyennes efficaces inférieures. Nous croyons que seuls les patients avec une faible tolérance à la méthadone réalisent l'abstinence à un stade précoce du traitement ou lorsque les cliniciens encouragent des réductions de posologie. L'encouragement d'une adaptation rapide dans la phase précoce du traitement et le découragement de tentatives de réduction de posologie ou d'arrêt devraient améliorer le pourcentage des patients réussissant l'abstinence.

Limites de cette étude

Les résultats rapportés dans cette étude sont des associations prédictives, mais il n'est pas possible de présumer de la causalité. De plus, les centres participant à cette étude ont traité peu de femmes et peu de patients plus jeunes. Cela peut limiter la possibilité de généralisation des résultats. Bien que l'inclusion des patients ayant reçu du LAAM pendant le traitement n'ait pas changé les résultats de l'étude, notre analyse n'est pas suffisante pour conclure que les résultats de cette étude peuvent être généralisés aux médicaments opiacés autres que la méthadone (par exemple, LAAM ou buprénorphine). Enfin, étant donné qu'il s'agissait d'une étude d'observation, nous ne pouvons pas savoir si la posologie reçue par un patient pendant son abstinence, était la dose minimale exigée pour l'abstinence. Certains patients auraient pu maintenir l'abstinence à des doses inférieures.

Directions futures

Nous proposons qu'une future étude examine les processus de détermination de la posologie, plutôt que des posologies spécifiques (par exemple, comparaison de deux stratégies de traitement; voir [31]). En cas de grande variation du rapport individuel dose-réponse, des recommandations générales de niveau de posologie ne peuvent pas fournir aux cliniciens, une information suffisante pour guider la conduite du traitement. Nous suggérons qu'une étude identifiant le processus le plus efficace pour la détermination de la posologie pourrait être transposée avec plus d'efficacité dans la pratique clinique.

En résumé

La fourchette des posologies efficaces de méthadone pour le traitement de la dépendance aux opiacés est très étendue et les cliniciens traitants devraient les adapter à chaque patient pour un effet maximal. Les recommandations devraient inclure des conseils sur les méthodes appropriées de détermination de la posologie. Les patients avec un PTSD, une dépression, de nombreux épisodes de sevrage ou de manque et ceux qui consomment une héroïne de pureté basse requièrent probablement une posologie plus importante de méthadone pour réussir l'abstinence.

Bibliographie :

1. Kosten TR, Schottenfeld R, Ziedonis D, Falcioni J (1993) Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *J Nerv Ment Dis* 181: 358–364.
2. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE (1993) Methadone dose and treatment outcome. *Drug Alcohol Depend* 33: 105–117.
3. Ling W, Wesson DR, Charuvastra C, Klett CJ (1996) A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry* 53: 401–407.
4. Maxwell S, Shinderman M (1999) Optimizing response to methadone maintenance treatment: Use of higher dose methadone. *J Psychoactive Drugs* 1999: 31: 95–102.
5. US Department of Veterans Affairs (2001) Management of substance use disorders in primary and specialty care, v 1.0. Available: http://www.oqp.med.va.gov/cpg/SUD/SUD_Base.htm. Accessed 6 April 2004.
6. Maremmani I, Pacini M, Lubrano S, Lovrecic M (2003) When “enough” is still not “enough”: Effectiveness of high-dose methadone in the treatment of heroin addiction. *Heroin Add & Rel Clin Probl* 5: 17–32.
7. D’Aunno T, Pollack HA (2002) Changes in methadone treatment practices: Results from a national panel study, 1988–2000. *JAMA* 288: 850–856.
8. D’Aunno T, Vaughn TE (1992) Variations in methadone treatment practices: Results from a national study. *JAMA* 267: 253–258.
9. Stevens CW, Yaksh TL (1989) Potency of infused spinal antinociceptive agents is inversely related to magnitude of tolerance after continuous infusion. *J Pharmacol Exp Ther* 250: 1–8.
10. Stevens CW, Yaksh TL (1989) Time course characteristics of tolerance development to continuously infused antinociceptive agents in rat spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther* 251: 216–223.
11. Stevens CW, Yaksh TL (1992) Studies of morphine and D-al²-D-leu⁵-enkephalin (DADLE) cross-tolerance after continuous intrathecal infusion in the rat. *Anesthesiology* 76: 596–603.
12. Ibuki T, Dunbar SA, Yaksh TL (1997) Effect of transient naloxone antagonism on tolerance development in rats receiving continuous spinal morphine infusion. *Pain* 70: 125–132.
13. Ibuki T, Marsala M, Masuyama T, Yaksh TL (2003) Spinal amino acid release and repeated withdrawal in spinal morphine tolerant rats. *Br J Pharmacol* 138: 689–697.
14. Kest B, Hopkins E, Palmese CA, Adler M, Mogil JS (2002) Genetic variation in morphine analgesic tolerance: A survey of 11 inbred mouse strains. *Pharmacol Biochem Behav* 73: 821–828.
15. Arner S, Meyerson BA (1988) Lack of analgesic effects of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain* 33: 11–23.
16. Kupers RC, Konings H, Adriaensen H, Gybels JM (1991) Morphine differentially affects the sensory and affective pain ratings in neurogenic and idiopathic forms of pain. *Pain* 47: 5–12.
17. Maremmani I, Zolesi O, Aglietti M, Marini G, Tagliamonte A, et al. (2000) Methadone dose and retention in treatment of heroin addicts with Axis I psychiatric comorbidity. *J Addict Dis* 19: 29–41.
18. Zubieta JK, Ketter TA, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, et al. (2003) Regulation of human affective responses by anterior cingulate and limbic mu-opioid neurotransmission. *Arch Gen Psychiatry* 60: 1145–1153.
19. Bodkin JA, Zornberg GL, Lukas SE, Cole JO (1995) Buprenorphine treatment of refractory depression. *J Clin Psychopharmacol* 15: 49–57.
20. Cohen MR, Pickar D (1981) Pharmacological challenges to the endogenous opioid system in affective illness. *J Clin Psychopharmacol* 1: 223–231.
21. Baker DG, West SA, Orth DN, Hill KK, Nicholson WE (1997) Cerebrospinal fluid and plasma beta-endorphin in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 22: 517–529.
22. van der Kolk BA, Greenberg MS, Orr SP, Pitman RK (1989) Endogenous opioids, stress induced analgesia, and posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacol Bull* 25: 417–421.
23. van der Kolk B, Greenberg M, Boyd H, Krystal J (1985) Inescapable shock, neurotransmitters, and addiction to trauma: Toward a psychobiology of post traumatic stress. *Biol Psychiatry* 20: 314–325.
24. Humphreys K, Trafton J, Barnett P. (2003) Final report for HSR&D project SUS 99–026–2: Clinical practices and outcomes in VA methadone programs. Menlo Park (California): Program Evaluation and Resource Center. 50 p.
25. McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS, Woody GE, O’Brien CP (1993) The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *JAMA* 269: 1953–1959.
26. Kazis LE, Ren XS, Lee A, Skinner K, Rogers W, et al. (1999) Health status in VA patients: Results from the Veterans Health Study. *Am J Med Qual* 14: 28–38.
27. Drug Enforcement Administration (2002) Domestic Monitor Program. DEA report # 03057.
28. Hendriks VM, van den Brink W, Blanken P, Bosman IJ, van Ree JM. (2001) Heroin self-administration by means of “chasing the dragon”: Pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin. *Eur Neuropsychopharmacol* 11: 241–252.
29. Willenbring ML, Hagedorn HJ, Postier AC, Kenny M (2004) Variations in evidence-based clinical practices in nine United States Veterans Administration opioid agonist therapy clinics. *Drug Alcohol Depend* 75: 91–106.
30. Peles E, Schreiber S, Gordon J, Adelson M. (2005) Significantly higher methadone dose for methadone maintenance treatment (MMT) patients with chronic pain. *Pain* 113: 340–346.
31. Havassy B, Hargreaves WA (1979) Self-regulation of dose in methadone maintenance with contingent privileges. *Addict Behav* 4: 31–38.

Résumé pour le patient : A propos des posologies de méthadone

Contexte. La méthadone est une drogue de synthèse légale et rigoureusement testée qui agit sur les mêmes cibles cérébrales que l'héroïne. Comme la méthadone reste beaucoup plus longtemps dans le corps que l'héroïne, les patients sous méthadone ne subissent pas les hauts et bas extrêmes ressentis par les personnes consommant de l'héroïne (les hauts et bas résultent de l'augmentation et de la diminution des taux d'héroïne dans le sang). La méthadone est employée depuis plus de 30 ans pour aider les patients à surmonter la dépendance à l'héroïne. Si des patients prennent la méthadone selon la prescription, ils ont moins de chance d'éprouver des symptômes de manque lorsqu'ils arrêtent de prendre de l'héroïne, ou bien les symptômes de manque sont beaucoup moins sévères. De plus, la méthadone bloque l'euphorie produite par l'héroïne de sorte que la prise de l'héroïne n'est plus gratifiante. Les patients sous méthadone restent physiquement dépendants des opiacés, mais la plupart d'entre eux n'ont plus le comportement incontrôlé, compulsif et perturbateur causé par la dépendance à l'héroïne. Il a été démontré qu'un traitement prolongé à la méthadone sous surveillance médicale ne présentait pas de risque et il permet au patient de mener une vie « normale » tout en prenant une dose quotidienne de méthadone.

Pourquoi cette étude a-t-elle été réalisée ? Dans de nombreuses études de la précédente décennie, les chercheurs ont tenté de déterminer les posologies de méthadone qui agissaient le mieux pour aider des patients à surmonter la dépendance à l'héroïne. Sur la base de ces études, des posologies d'au moins 60 mg/jour sont recommandées. Cela dit, les médecins des centres délivrant de la méthadone observent souvent une fourchette large des posologies efficaces et certains d'entre eux traitent des patients avec des posologies inférieures ou supérieures à la quantité recommandée. Dans cette étude, les chercheurs ont examiné la fourchette des posologies qui ont aidé des patients à réussir l'abstinence d'héroïne. Ils ont également voulu trouver les facteurs qui influençaient le fait qu'un patient ait besoin d'une dose supérieure ou inférieure.

Qu'ont fait les chercheurs et qu'ont-ils trouvé ? Ils ont étudié 222 héroïnomanes volontaires qui ont commencé le traitement à la méthadone et les ont suivis pendant une année. Sur l'ensemble, seulement 168 ont réussi au moins un mois d'abstinence d'héroïne. La fourchette des posologies efficaces de méthadone (chez les patients ayant réussi l'abstinence) était très large, allant de 1,5 mg à 191,2 mg par jour. Trente-huit pour cent des patients ont réussi à être abstinentes avec moins de 60 mg par jour et 16 % des patients abstinentes ont reçu une posologie supérieure à 100 mg par jour. Par ailleurs, près de la moitié des patients qui n'ont pas réussi l'abstinence d'héroïne ont reçu la posologie quotidienne recommandée de 60 mg de méthadone ou plus. En tout, les patients des centres qui adhéraient généralement aux directives de traitement (et ont traité la plupart des patients avec 60 mg par jour ou plus) avaient plus de chances de réaliser l'abstinence. Parmi les patients qui ont réussi l'abstinence, des posologies plus élevées de méthadone étaient retrouvées chez ceux avec un syndrome de stress post-traumatique, une dépression, un nombre plus élevé d'épisodes antérieurs de sevrage et quelques autres facteurs.

Que-ce que cela signifie ? Cette étude confirme que des posologies efficaces de méthadone (définies par une abstinence d'héroïne pendant au moins un mois) varient très largement. Elle montre que même une posologie élevée efficace pour un patient peut être trop faible pour un autre patient et qu'une fraction substantielle de patients réalise l'abstinence à une dose inférieure à la dose recommandée. Les résultats suggèrent également qu'il existe certains facteurs qui pourraient permettre de prédire si un patient aura des chances d'avoir besoin d'une posologie plus importante, comme un diagnostic de syndrome de stress post-traumatique ou de dépression. Le plus surprenant est que les résultats suggèrent que les tentatives d'arrêt de l'usage inadéquat de la méthadone peuvent en réalité, augmenter le besoin de méthadone à long terme. Il semble par conséquent raisonnable pour les médecins de surveiller les effets du traitement pour chaque patient afin de déterminer la dose la plus efficace pour cet individu. Toutefois, comme les patients des centres qui adhèrent aux directives ont en moyenne plus de succès, la posologie recommandée devrait servir de point de référence, qui peut être ajusté vers le haut ou le bas.

Etat bucco-dentaire du toxicomane et méthadone

Anne BECART, Michaël COGO

Clinique de médecine légale et de médecine en milieu pénitentiaire, pôle ambulatoire
(UCSA), CHRU de Lille

Etat bucco-dentaire de la population toxicomane

La dégradation de l'état bucco-dentaire des toxicomanes est un fait avéré comme en témoignent les études réalisées entre des groupes de toxicomanes soignés en centres de soins spécialisés d'une part et des sujets issus d'une population générale d'autre part ⁽¹⁾. Elles mettent en avant la différence significative de l'indice CAO (dents cariées, absentes, obturées), qui traduit l'état de santé bucco-dentaire, entre ces deux types de populations.

Etat bucco-dentaire de la population carcérale

Depuis la loi de 1994, les soins médicaux et dentaires sont assurés par les services hospitaliers au sein même de la prison. Les études menées dans ce secteur montrent que l'état bucco-dentaire des sujets incarcérés est extrêmement dégradé ^(2,3) et une enquête réalisée à la maison d'arrêt de Loos en 1995 auprès des personnes entrants dans l'établissement a permis de constater que seuls 2% des détenus, à leur arrivée, ne nécessitaient pas de soins dentaires. Cet établissement accueille des sujets prévenus en attente de jugement. En 2005, une étude ⁽⁴⁾ menée à la maison d'arrêt de Sequedin a retrouvé la même nécessité en soins dentaires.

Une étude réalisée entre 1998 et 2000 au centre de détention de Loos ⁽⁵⁾ sur une population de 190 sujets intégrant l'établissement a permis d'établir que la majorité (83%) des sujets avait des antécédents de soins dentaires et que des soins dentaires étaient nécessaires au jour de l'examen pour 87% des sujets. L'état bucco-dentaire pouvait être qualifié de bon pour 28%, moyen pour 32%, mauvais pour 25%, très mauvais 25%. Une prescription immédiate en rapport avec un état infectieux a été nécessaire dans 16% des cas. Parmi les 8% des sujets ayant refusé les soins proposés, la plupart présentaient déjà un mauvais état bucco-dentaire. Cette étude a été réalisée dans un centre de détention qui a donc pour vocation d'accueillir des sujets jugés, ayant déjà effectué un passage en maison d'arrêt. La proportion de sujets toxicomanes était importante au sein de ce centre de détention. L'étude a montré que même si des antécédents de soins existent, les traitements n'ont pu être menés à terme durant l'incarcération préalable en maison d'arrêt tant le nombre de dents atteintes est important dans la population toxicomane.

Etat bucco-dentaire de la population carcérale héroïnomane / la population carcérale non toxicomane

Une autre étude ⁽⁶⁾ a été menée en 1996- 1997 à la maison d'arrêt de Loos - lez -Lille qui accueillait alors 1100 détenus, dont 120 femmes. Dans ce travail mené sur 6 mois, le statut bucco-dentaire d'un groupe de 47 sujets, ayant consommé ou consommant de l'héroïne a été comparé à celui d'un groupe témoin de 46 sujets incarcérés non toxicomanes. L'indice retenu pour évaluer ce statut était l'indice CAO. Les valeurs limites d'âge s'étendaient de 16 à 35 ans, avec un âge moyen de 25 ans dans les 2 groupes. La population toxicomane est

particulièrement jeune et 81% des toxicomanes avaient entre 21 et 30 ans. La répartition par sexe dans les 2 groupes est représentative de la population carcérale de Loos. La durée moyenne de consommation d'héroïne était de 52 mois ; les valeurs limites s'étendant entre 2 et 196 mois. Le mode de consommation était : par inhalation exclusive (57,5% des cas), par injection exclusive (19% des cas), par combinaison des 2 modes (23,5% des cas). Le CAO augmente parallèlement à l'âge du sujet dans les 2 groupes. La tranche d'âge 31-35 ans fait exception chez les sujets toxicomanes à l'héroïne. Le CAO des héroïnomanes est significativement plus élevé que celui des non toxicomanes (test t de Student pour $p < 0,005$). Le CAO moyen des héroïnomanes est de 12,98 alors que celui des non toxicomanes est de 9,28. Il existe une différence significative du nombre de dents cariées mais pas de différence significative pour le nombre de dents absentes ou obturées.

Cette étude montre donc que l'indice CAO est plus élevé pour les héroïnomanes ou anciens héroïnomanes que pour les sujets non toxicomanes dans la population carcérale de Loos. Elle a également permis de constater la fréquence élevée de caries cervicales chez les sujets toxicomanes à l'héroïne. L'examen bucco-dentaire a permis de mettre en évidence, chez les sujets du groupe « héroïnomane », de nombreuses caries vestibulaires ou buccales, plus étendues, plus larges, plus sombres et moins sensibles que les caries cervicales habituelles. Ces caries entraînent une dégradation très rapide de la dent atteinte. La carie débute par une coloration blanchâtre au collet et se transforme rapidement en atteinte carieuse. Ces caries cervicales, nommées caries de Lowenthal⁽⁷⁾ seraient pathognomoniques de la consommation d'héroïne. Elles sont, au moins, évocatrices de cette consommation. La prévalence exacte de la carie de Lowenthal est difficile à évaluer en raison du caractère rapide de son évolution. La plupart des héroïnomanes incarcérés à Loos font l'objet d'incarcérations itératives. Ils ont déjà bénéficié de soins dentaires ou subi des avulsions lors d'incarcérations précédentes et il est donc extrêmement difficile d'évaluer dans une telle population, la prévalence de caries de Lowenthal. Ceci ne serait réalisable que chez des sujets en première incarcération et n'ayant pas reçu de soins dentaires récents. Les données recueillies ont souligné que les sujets témoins recrutés en population non carcérale sont soucieux de leur état bucco-dentaire, alors qu'en population carcérale les sujets témoins et les toxicomanes présentent le même état de négligence bucco-dentaire, le même manque de couverture sociale et le même manque d'éducation sanitaire. Néanmoins, dans cette population carcérale, le CAO des héroïnomanes reste significativement plus élevé que celui des non toxicomanes.

Les études menées en population carcérale confirment donc les études menées en population générale et attestent de l'importance des pathologies carieuses chez les toxicomanes.

Etat bucco-dentaire, toxicomanie et traitements de substitution

Les populations concernées par les études précédemment citées ont pu potentiellement bénéficier d'un traitement de substitution par la méthadone. La méthadone sous forme de sirop peut favoriser le développement de caries en raison de sa haute teneur en saccharose⁽⁸⁾. L'incorporation d'un polyol substitué au saccharose permettrait de supprimer ce facteur potentiellement aggravant d'une maladie carieuse pré-existante. Une autre solution pourrait être la recherche d'une forme galénique plus adaptée, comprimé ou gélule, afin de limiter encore le risque carieux. Dans l'attente de ces solutions, le bénéfice attendu du traitement de substitution n'est en rien comparable à un potentiel effet cariogène. Les études antérieures au développement des traitements de substitution illustrent bien le caractère généralisé des pathologies carieuses chez les sujets toxicomanes. L'importance quantitative des pathologies dentaires cariées chez les toxicomanes non traités par traitement de substitution est bien avérée. Le fait que le traitement par la méthadone ait potentiellement pour effet secondaire de favoriser l'apparition de nouvelles caries ou d'aggraver les caries existantes ne saurait donc

être un argument susceptible de remettre en cause l'instauration ou le maintien de ce traitement.

La pathologie carieuse se développe au sein d'un ensemble de facteurs prédisposants dont la prédisposition familiale, un régime alimentaire non équilibré et l'absence d'hygiène font également partie. Les sujets toxicomanes cumulent ces divers facteurs de risque en y ajoutant une dégradation des tissus durs de la dent par un processus physio-pathologique mal connu mais dont les conséquences délétères sont indéniables. En détention, les toxicomanes subissent un stress lié à l'incarcération, très souvent de nature à nécessiter un traitement par médicaments psychotropes. Ces traitements ont notamment pour effet secondaire de provoquer une asialie ou une diminution du flux salivaire venant s'ajouter aux conditions favorisant l'apparition de la carie par une diminution du pH salivaire. La balance bénéfice-risque ne peut donc être étudiée en fonction d'un éventuel effet secondaire, non déterminé quantitativement mais qui serait dans tous les cas négligeable face aux nombreux autres facteurs de risque carieux induits à la fois par la toxicomanie et par l'incarcération. Si ces patients traités par la méthadone sont attentifs à l'obtention d'une dentition saine par une compliance aux soins dentaires, par la recherche d'une hygiène bucco-dentaire correcte et un brossage des dents régulier, par l'observation d'un régime alimentaire équilibré et la limitation d'aliments ou de boissons sucrés, le risque de dégradation de l'état bucco-dentaire induit par l'excipient sucré de la méthadone devient acceptable.

La meilleure stratégie à envisager est de favoriser l'accès aux soins dentaires pour l'ensemble des patients incarcérés en autorisant une adéquation entre les effectifs de praticiens dentistes et les populations réelles des établissements pénitentiaires ; ces effectifs étant trop souvent encore corrélés à une capacité d'accueil théorique bien éloignée des réalités de la sur-population. L'optimisation des effectifs de chirurgie dentaire permettrait aux praticiens de remplir leur mission de prévention et d'éducation à la santé, trop souvent écartée, faute de temps pour accomplir les soins. L'amélioration de la santé bucco-dentaire des personnes incarcérées passe obligatoirement par ce renfort en praticiens

Bibliographie

- 1- Bernardini A.M., Camus J.P. Etat bucco-dentaire chez le toxicomane. Revue d'Odonto-Stomatologie, 1983, XII, 3 : 169-173
- 2- Cunningham M. A., Glenn R.E., Field H.M., Jakobsen J.R. Dental disease prevalence in a prison population. Journal of Public Health Dentistry, 1985, 45, 1: 49-52
- 3- Salive M.E., Carolla J.M., Brewer T.F. Dental health of male inmates in a state prison system. Journal of Public Health Dentistry, 1989, 49, 2: 83- 86
- 4- A.Bécart-Robert, M.Cogo, F.Wemeau, C.Vendel, V.Hédouin, D.Gosset . Besoins en soins et prothèses dentaires des entrants en prison. Evaluation par analyse des bilans dentaires d'arrivants sur 6 mois à la maison d'arrêt de Sequedin. Communication 3^{ème} congrès européen de médecine en milieu pénitentiaire. Strasbourg, octobre 2005.
- 5- A. Bécart-Robert, M. Cogo, G.Tournel, G. Moutel, V. Hédouin, D. Gosset. Activité dentaire à l'UCSA de Loos. Bilan de 9 années d'exercice. Communication orale 4^{ème} congrès des UCSA de l'Est. Nancy, octobre 2000
- 6- A. Bécart-Robert, V. Hédouin, M. Deveaux, D. Gosset Oral state of health in drugs addicts : a carceral survey in Lille. The Journal of Forensic Odonto-Stomatology 1997 ; 15 : 27-29
- 7- Lowenthal A.H. Atypical caries of the narcotic addict. Dental Survey, 1967, 43 : 44-47
- 8- C. H. Graham, J.G. Meechan. Dental management of patients taking methadone. Dental Update 2005; 32 : 477-485

a.becart-robert@netcourrier.com

UCSA de Loos-Sequedin, pôle ambulatoire, Clinique de médecine légale et de médecine en milieu pénitentiaire, CHRU de Lille

Moments forts du 16^e congrès annuel de l'APAA (Académie Américaine de Psychiatrie des addictions)

*Isabelle CELERIER, d'après un article de David C. Lott,
Medscape Psychiatry & Mental Health. 2006;11(1)*

Dépendance alcoolique

Quatre interventions portaient sur le traitement de la dépendance alcoolique. L'abstinence étant historiquement le premier résultat attendu du traitement de la dépendance à l'alcool et autres drogues, Richard N. Rosenthal (Columbia University, New York) a, tout d'abord, souligné que de nombreux traitements permettent désormais de réduire la consommation, même si l'abstinence totale n'est pas atteinte. **Le nombre de jours passés à boire ou à boire beaucoup devrait donc, selon lui, être pris en compte pour évaluer l'efficacité des traitements.**

Roger D. Weiss (Harvard Medical School, Cambridge, Massachusetts) s'est, pour sa part, intéressé à la compliance au traitement qui, si elle est trop faible, peut réduire l'efficacité des médicaments. Il importe donc de la surveiller d'une manière ou d'une autre, la plus simple étant d'interroger les patients sur leur prise de traitement, une autre consistant, par exemple, à vérifier les renouvellements de prescription ou à compter le nombre de comprimés. D'autres stratégies impliquent la famille ou les proches, par exemple en leur demandant d'assister à la prise du médicament, comme c'est souvent recommandé pour le disulfiram. Enfin, certains facteurs, comme les effets secondaires, les dosages compliqués ou le prix des médicaments, peuvent également diminuer la compliance au traitement. D'où l'importance d'arriver à réduire ces différents problèmes.

Henri Kranzler (University of Connecticut School of Medicine, Farmington) a, de son côté, présenté les 3 molécules agréées par la FDA pour le traitement de l'alcoolodépendance : le disulfiram, approuvé depuis plus de 50 ans, qui provoque une sensation de dégoût en cas de consommation d'alcool mais dont l'utilisation est limitée par des problèmes de compliance et les risques d'effets inverses en cas de consommation ; l'acamprosate, autorisé récemment, qui a montré de meilleurs taux d'abstinence contre placebo et la naltrexone, un opiacé antagoniste approuvé en 1994, dont l'efficacité varie mais qui semble limiter la sévérité des rechutes lorsqu'il y en a. Un dosage injectable, présentant l'avantage d'une seule administration mensuelle, est actuellement à l'étude à la FDA.

Trois traitements qui permettent de réduire la consommation d'alcool, sans forcément parvenir à l'abstinence totale.

Enfin, Edward Nunes (Columbia University, New York) a évoqué l'importance des comorbidités psychiatriques chez les consommateurs, en soulignant la nécessité de déterminer si ces pathologies préexistaient ou si elles étaient induites par la consommation. Il a ainsi montré comment utiliser les critères du DSM-IV pour faire cette distinction, en s'intéressant, par exemple, à l'histoire des symptômes pendant les périodes d'abstinence.

Différents essais se sont, par ailleurs, penchés sur le rôle des antidépresseurs dans la dépression associée à l'alcool, et bien que plusieurs études suggèrent le rôle efficace d'antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la recapture de sérotonine (SSRIs) leur sont généralement préférés en raison d'effets secondaires moins importants.

Génétique de l'addiction

Plusieurs généticiens de renom ont fait part de leur expérience lors du symposium consacré à la génétique de la dépendance à l'alcool ou aux drogues, à commencer par Carol A. Prescott (University of Southern California, San Diego), qui a passé en revue les données historiques, dont les études familiales, les études animales et les premières études de génétique moléculaire. Celles portant sur l'adoption et les jumeaux ont par la suite permis de confirmer l'importance de facteurs héréditaires (environ 50%) dans les usages abusifs d'alcool ou de drogues.

Plus récemment, la « Virginia Adult Twin Study of Psychiatric and Substance Use Disorders » (VATSPSUD) réalisée sur plus de 3 600 paires de jumeaux, a permis de clarifier le rôle de facteurs génétiques et environnementaux. Cherchant à évaluer le rôle de différents facteurs lors du début de la consommation, puis lors de l'abus et de la dépendance, le Dr Prescott et ses collègues ont ainsi trouvé des facteurs génétiques et environnementaux différents à chacune de ces étapes bien que certains d'entre eux soient présents aux deux. D'autres analyses de ces mêmes paires de jumeaux ont, par ailleurs, révélé que si les hommes et les femmes avaient une sensibilité génétique similaire au développement de l'alcoolisme, certains facteurs génétiques spécifiques n'étaient pas les mêmes d'un sexe à l'autre. Enfin, des résultats plus récents de la « Virginia Twin Registry Study » ont également montré que les principales influences génétiques de l'addiction étaient liées au processus même de l'addiction et non pas spécifiques à chaque substance.

Deborah S. Hasin (Columbia University, New York) a étudié les interactions entre gènes et environnement à l'aide de facteurs macro et micro environnementaux, les premiers étant, par exemple, la disponibilité des produits dans la société, les différences géographiques, les législations et les prix. Autant de facteurs qui peuvent entraîner des différences de consommation. Weitzman et ses collègues ont, par exemple, montré que plus les points de vente d'alcool sont nombreux, plus les problèmes d'alcoolisation sont importants, tandis que d'autres études ont démontré l'impact des lois pour réduire la consommation. Les facteurs intermédiaires incluent différents stress, l'attrait pour la religion ou les influences sociales. Chez les animaux, le stress néonatal est, par exemple, associé à un risque plus important de dépendance à l'âge adulte. Chez les humains, le stress et la pression sont également associés à un usage accru de drogue ou d'alcool. À l'inverse, la religiosité apparaît comme un facteur diminuant les taux d'usage et de dépendance aux substances. Enfin, les micro-facteurs, comme les variables cognitives ou personnelles, influencent également les consommations. Pour conclure, le Dr Hasin a présenté les résultats d'une étude réalisée chez des jumeaux néerlandais qui a notamment montré qu'en l'absence d'éducation religieuse, l'influence de facteurs héréditaires sur le début de la consommation d'alcool était plus importante chez les femmes.

D'autres études sur la génétique ont été présentées (voir le texte original sur <http://www.medscape.com/viewarticle/520560> , ou disponible à la rédaction du Flyer).

Usage d'opiacés chez le adolescents

Le congrès proposait également un atelier consacré à l'usage d'opiacés chez les adolescents et à leur prise en charge. Après avoir passé en revue les tendances concernant l'usage d'héroïne chez les adolescents et les données antérieures, Philip Clemmey (Potomac Healthcare Foundation et Mountain Manor Treatment Center) a présenté les résultats d'une étude comparant des adolescents consommant de l'héroïne à ceux n'en ayant jamais pris. Inclus après un traitement résidentiel, les participants étaient suivis pendant 12 mois. Si l'amélioration était la même au regard de nombreux critères psychiatriques et sociaux (dont le Beck Depression Inventory et le Gain Behavioral Complex Index) et de la fréquence de comportements illicites, le groupe héroïne a enregistré de moins bons résultats dans différents domaines : ils sont ainsi plus souvent passés à l'usage d'autres drogues (cannabis et alcool essentiellement), leur statut psychiatrique et d'usage de substance de départ était généralement pire lors des contrôles, et même lorsqu'ils s'amélioraient grâce au traitement, ils présentaient toujours des problèmes plus sévères à 12 mois sur différentes variables.

Geeta Subramaniam (Johns Hopkins University School of Medicine et Mountain Manor Treatment Center) a, pour sa part, présenté les résultats préliminaires d'une étude comparant les demandes de traitement d'adolescents pour usage abusif d'opiacés à celles pour usage de cannabis et/ou d'alcool. **Chez les premiers, la drogue de choix était l'oxycodone pour 15%, l'héroïne pour 47%, la cocaïne pour 19%** et d'autres drogues pour 8%. Comparés au groupe contrôle, les consommateurs d'opiacés consommaient également plus de cocaïne, de sédatifs et de substances non opiacées, présentant, du même coup, plus de comorbidités liées à ces consommations. Fait intéressant, les taux de comorbidités psychiatriques non liées à l'usage de substance étaient similaires chez les consommateurs d'alcool, de cannabis, et d'opiacés. La seule drogue d'abus n'est donc pas forcément un bon indicateur du niveau de détérioration du patient, ce qui contraste avec la notion généralement admise selon laquelle une consommation isolée de marijuana ou d'alcool aurait des conséquences plus bénignes. Les seules différences notables entre les 2 groupes portaient ainsi sur des taux significativement plus élevés d'injecteurs (43%), de partage de seringue et de relations sexuelles non protégées (38%) chez les consommateurs d'opiacés.

Soulignant que les connaissances reposaient jusqu'à présent sur des études réalisées chez les adultes, **le Dr Subramaniam a, par ailleurs, présenté les résultats d'une étude menée récemment chez des consommateurs d'opiacés âgés de 13 à 17 ans, qui a permis de montrer qu'une cure de sevrage de 28 jours à la buprénorphine sublinguale permettait d'obtenir de meilleurs taux de rétention en traitement et moins d'urines positives au contrôle d'opiacés qu'une cure de 28 jours à la clonidine.** Le Mountain Manor Treatment Center propose un traitement résidentiel de 7 jours avec mesure des symptômes sur la « Clinical opiate withdrawal scale » avant la première prise et pendant le sevrage. Le premier jour, les patients reçoivent une dose de 4 mg d'un mélange buprénorphine/naloxone (Suboxone®), avec ajustement 2 à 3 heures plus tard et possibilité de recevoir une dose additionnelle. Si nécessaire, les doses sont augmentées de la même manière les jours suivants jusqu'au jour 4 (dose maximale : 12 mg). Puis les doses diminuent progressivement jusqu'au jour 7, jour de la dernière dose. Des médicaments comme l'ibuprofène, la dicyclomine et l'hydroxyzine sont également donnés à la demande. A la suite de ce sevrage, la prise en charge proposée

comprend d'autres possibilités incluant généralement un traitement de maintenance à la buprénorphine ou à la naltrexone, ou un suivi psychosocial intensif.

Dernières données du Réseau d'essais cliniques

Enfin, trois chercheurs ont présenté les dernières données du Réseau d'essais cliniques (CTN) créé par le National Institute of Drug Abuse (NIDA) afin de fournir aux programmes et centres de recherche une structure pour la réalisation d'essais multisites. Maxine Stitzer (Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland) a, tout d'abord, évoqué les techniques de thérapie motivationnelle comme celle du « Fishbowl » de Nancy M. Petry, qui permet de réduire les coûts grâce à des « pêches à la ligne » permettant de gagner un prix lors de séances de remotivation. Dans l'étude MEDIAR (Motivational Incentives for Enhanced Drug Abuse Recovery), un essai randomisé de 3 mois réalisé dans 8 cliniques auprès de 415 patients abusant de stimulants (méthamphétamines et cocaïne), les sujets ont ainsi reçu des soins courants avec ou sans programme d'encouragements de la méthode Fishbowl. À 12 semaines, le groupe bénéficiant du programme présentait un meilleur taux de rétention (50%) que le groupe contrôle (35%), tandis que les 2 groupes présentaient des taux importants de contrôles urinaires négatifs. Dans le sous-groupe de consommateurs de méthamphétamine, les encouragements motivationnels ont cependant amélioré le pourcentage de tests urinaires négatifs et celui des sujets restant abstinents pendant la durée de l'essai. Pour le Dr Stitzer, ces méthodes sont donc efficaces dans le traitement de l'usage abusif de cocaïne ou de méthamphétamine.

Soulignant l'importance des demandes de sevrage d'opiacés aux États-Unis, Leslie Amass (Friends Research Institute, Baltimore, Maryland) a, pour sa part, présenté les résultats d'un essai comparant un sevrage rapide de 13 jours à la buprénorphine (n=234) *versus* clonidine (n=110). Le premier groupe a enregistré de meilleurs taux de rétention en traitement et de tests urinaires négatifs, un peu moins d'évènements négatifs, et moins de craving. Dans l'ensemble, le groupe buprénorphine est apparu 22 fois plus à même de terminer le traitement. Des résultats qui suggèrent, avec d'autres, que la buprénorphine pourrait permettre (sous certaines conditions) d'améliorer le passage du sevrage à une prise en charge à plus long terme chez les adolescents.

Pour finir, Robert F. Forman (University of Pennsylvania, Philadelphia) a évoqué une étude au cours de laquelle des questionnaires avaient été distribués aux patients de 41 cliniques et 6 centres de traitement afin d'obtenir leurs réactions sur l'alliance thérapeutique et de mesurer leur satisfaction en matière de traitement. Une fois faxés à un bureau central, les questionnaires étaient analysés et les résultats mis en ligne sur un site Web sécurisé où ils pouvaient être consultés par les cliniciens et les responsables des programmes de traitement. Si les investigateurs ont constaté une diminution de l'usage de drogue entre le début et la fin de l'étude, ce changement n'a concerné qu'un seul site de traitement. Or, peu de cliniciens de ce site avaient consulté en ligne les résultats des questionnaires distribués aux patients. Les améliorations semblent donc plutôt liées à l'existence d'un système de recueil des réactions sur place qu'à leur transmission aux seuls cliniciens.

Info brèves :

La vigabatrine, une aide efficace contre l'abus de cocaïne et de méthamphétamine

L'agence Reuters Health de New-York a informé en septembre dernier des résultats d'une étude récente faisant état de résultats encourageants de cette molécule pour bloquer le craving et les effets de la méthamphétamine et de la cocaïne. Il s'agit d'une étude ouverte sur 9 semaines. Les participants, tous abuseurs d'une des deux substances ou des deux à la fois, ont reçu une dose croissante de vigabatrine pendant 6 semaines, avant d'entamer une baisse progressive de la posologie pendant les 3 semaines restantes. **Au total, 18 sujets ont terminé l'étude, dont 16 étaient négatifs pour l'usage de cocaïne et de méthamphétamine.** Les patients ont tous bénéficié d'un suivi ophtalmologique. Aucun n'a présenté d'altération de la vision. Cette précision est importante, car cette molécule a fait l'objet d'une remise en question de sa place dans le traitement de l'épilepsie, suite à une étude publiée dans le Lancet (*Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine. CPMP. The Committee for Proprietary Medicinal Products. Lancet. 1999 Oct 16;354(9187):1387-8*). Celle-ci a conclu à une efficacité moindre que la carbamazépine, et par ailleurs, la pharmacovigilance a alerté sur le risque d'anomalies du champ visuel. Le communiqué de l'agence Reuters, citant le Dr Fechtner, un des investigateurs, rappelle que cette étude présente des résultats préliminaires intéressants, et qu'ils doivent être confirmés par des études plus importantes. (Ndlr : la vigabatrine est commercialisée en France sous la marque SABRIL®. En raison de ses effets secondaires, elle n'est pas un traitement de première intention dans l'épilepsie, et sa prescription est réservée aux spécialistes de l'épilepsie, neurologues, neuropsychiatres et pédiatres).

Référence de l'étude : Fechtner RD. And al.. Short-term treatment of cocaine and/or methamphetamine abuse with vigabatrin: ocular safety pilot results. Arch Ophthalmol. 2006 Sep;124(9):1257-62.

Fluoxétine et Ecstasy, association dangereuse !

Toujours, l'agence Reuters Health de Boston, cette fois. Dans une dépêche du 21 septembre, il est fait mention d'une communication au 35^{ème} congrès de l'American College of Clinical Pharmacology qui s'est tenu à Baltimore. Une équipe de pharmacologues a présenté une étude sur l'interaction entre l'Ecstasy (MDMA ou 3,4-méthylendioxyamphétamine) et la fluoxétine (Prozac® et génériques) qui augmenteraient la toxicité aiguë de l'Ecstasy, et qui pourrait expliquer l'augmentation du nombre de décès imputés à l'Ecstasy. L'un des auteurs, le Dr Vijav V. Upreti rappelle, en substance, qu'un nombre croissant d'utilisateurs d'Ecstasy utilisent la fluoxétine pour contre-carrer le syndrome dépressif qui suit généralement la prise d'Ecstasy. Les recherches qu'il a menées avec son équipe ont montré une augmentation des concentrations plasmatiques de MDMA (de plus de 40%), ainsi qu'une augmentation de sa demi-vie (2 à 5 heures), notamment lorsque la fluoxétine est administrée avant. Ces variations significatives augmenteraient les effets toxiques de l'Ecstasy.

La nouvelle pilule anti-tabac bientôt disponible en Europe

L'agence européenne du médicament a donné l'autorisation de mise sur le marché par Pfizer de CHAMPIX®. La varénicline, le principe actif de CHAMPIX® a déjà été commercialisée aux Etats-Unis, comme médicament d'aide à l'arrêt du tabac. La panoplie actuelle composée de substituts nicotiques et de ZYBAN® s'enrichit d'une nouvelle arme. Pfizer annonce une commercialisation pour le début de l'année 2007, ainsi que sa volonté d'obtenir un coût de traitement journalier équivalent à celui obtenu sur le marché américain, soit 3,20 \$. La varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotergiques. Reste à savoir quel va être le positionnement de cette nouvelle modalité thérapeutique. CHAMPIX® sera-t-il présenté

comme un traitement de substitution, à l'instar des médicaments de substitution opiacée, notamment en considérant son mode d'action, rappelant celui de la buprénorphine ? Ou sera-t-il positionné comme un médicament anti-craving comme Zyban®, voire comme un médicament de sevrage. Si, dans la prise en charge des pharmacodépendances aux opiacés, les termes de 'traitement de substitution' sont largement admis, il faut reconnaître que dans la dépendance au tabac, on parle plus volontiers de sevrage tabagique, y compris quand celui-ci fait appel aux 'substituts nicotiques' ! Qu'en sera-t-il quand il reposera sur un agoniste nicotinérgique !

Réf : Nides M. and al.. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. Arch Intern Med. 2006 Aug 14-28;166(15):1561-8.

Nombre de patients recevant un traitement par la méthadone, toujours en évolution

Le nombre de patients recevant un traitement par la méthadone se situe, en fin 2006, autour de 25 000. C'est 15 000 de plus qu'au début de l'année 2000. Cette augmentation, sensible et constante, est le fait d'une pratique de relais croissante vers les médecins de ville et pharmaciens d'officine. Ces relais sont mis en œuvre par les Centres de soins spécialisés, et depuis 2002 par une cinquantaine de services hospitaliers qui assurent également la primo-prescription de méthadone.

Le nombre de patients traités ainsi par un médecin généraliste et dont le traitement est délivré par un pharmacien d'officine, avoisine, quant à lui, les 17 000 patients. Pour la plupart, il s'agit de patients en échec thérapeutique avec un premier médicament de substitution, souvent injecteurs de ce traitement, et qui, en seconde intention, se rendent ou sont adressés à un centre ou service primo-prescripteur. Même s'il y a des différences considérables d'un centre à l'autre dans la pratique des relais, ces patients

sont pour la plupart, tôt ou tard, réadressés à leur médecin traitant.

Cela a pour conséquence que la majorité des patients arrivant à l'entrée des services spécialisés pour être traités par la méthadone, sont des patients souvent plus lourds, avec des problématiques psycho-sociales plus aiguës et des comorbidités psychiatriques plus importantes. Ils viennent en seconde intention, plaçant ainsi la méthadone en position de médicament de seconde ligne. Les résultats obtenus avec la méthadone doivent être analysés à l'aune de cette situation, en considérant le fait qu'il s'agissait souvent de prendre en charge des patients en échec thérapeutique.

A l'autre bout du spectre, il y aussi des usagers très bien insérés, sans fortes comorbidités, et dont la demande consiste seulement en un changement de thérapeutique, pour des raisons d'inefficacité ou d'effets secondaires.

Si les premiers ont parfois du mal à intégrer des structures à haut seuil d'exigence, les seconds rechignent à se présenter dans des établissements qui ne leur paraissent pas adaptés. C'est probablement à ceux-ci que pensent les experts du groupe Méthaville, mis en place par l'ANRS pour réfléchir à un futur cadre de primo-prescription de méthadone en ville. Pour les premiers, ceux en échec avec un premier traitement, il est peut-être raisonnable de considérer qu'une prise en charge dans un service spécialisé puisse rester la meilleure solution.

Quelles que soient les solutions retenues, il faut probablement arriver à ce que chaque patient puisse bénéficier du médicament dont il a besoin, dans le cadre de soins le mieux adapté à sa situation. Et il doit pouvoir en changer à chaque fois que nécessaire, tester l'alternative, dans les deux sens, comme dans d'autres pathologies.

La rédaction du Flyer

Y 20981
Nov. 2006

