



**HAL**  
open science

# Bénéfices et inconvénients des hauts dosages méthadone en pratique clinique : une revue de la littérature internationale

Samuel Aroudj

## ► To cite this version:

Samuel Aroudj. Bénéfices et inconvénients des hauts dosages méthadone en pratique clinique : une revue de la littérature internationale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. hal-01770631

**HAL Id: hal-01770631**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770631>**

Submitted on 29 Apr 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**2014**

**FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY**

## **THÈSE**

**Pour obtenir le grade de**

### **DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Samuel Aroudj

le 28 Mai 2014

### **BÉNÉFICES ET INCONVÉNIENTS DES HAUTS DOSAGES MÉTHADONE EN PRATIQUE CLINIQUE**

**UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE INTERNATIONALE**

**Examineurs de la thèse :**

**Monsieur le Professeur R.SCHWAN**  
**Monsieur le Professeur F.PAILLE**  
**Monsieur le Professeur B.KABUTH**  
**Monsieur le Docteur V.LAPRÉVOTE**

**Président**  
**Juge**  
**Juge**  
**Directeur**

**Vice-Doyen « Finances »** : Professeur Marc BRAUN  
**Vice-Doyen « Formation permanente »** : Professeur Hervé VESPIGNANI  
**Vice-Doyen « Vie étudiante »** : M. Pierre-Olivier BRICE

**Assesseurs**

- 1 Cycle et délégué FMN Paces :	<b>Docteur Mathias POUSSEL</b>
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER</b>
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Professeur Marc DEBOUVERIE</b>
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	
• « <i>Gestion DU – DIU</i> »	<b>Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO</b> <b>Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE</b>
- Plan campus :	<b>Professeur Bruno LEHEUP</b>
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	<b>Professeur Laurent BRESLER</b>
- Recherche :	<b>Professeur Didier MAINARD</b>
- Relations Internationales :	<b>Professeur Jacques HUBERT</b>
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	<b>Docteur Christophe NEMOS</b>
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	<b>Docteur Stéphane ZUILY</b>
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	<b>Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT</b>
- Réingénierie professions paramédicales :	<b>Mme la Professeure Annick BARBAUD</b>

**DOYENS HONORAIRES**

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

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER  
 Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS  
 Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH  
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ  
 Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE  
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN  
 Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE  
 Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN  
 Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL  
 Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND  
 René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET  
 Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT  
 Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE  
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ  
Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD  
Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER  
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET  
Professeur Michel WAYOFF

=====

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### **42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### **43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)**

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

### **44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR 2<sup>ème</sup>

#### **sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT 3<sup>ème</sup>

#### **sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Professeur Ali DALLOUL

#### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

### **45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)**

Professeure Marie MACHOUART

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

### **46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

#### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

### **47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT Professeur

Frédéric MARCHAL

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

#### **48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

#### **49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

#### **50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS **3<sup>ème</sup>**

**sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

#### **51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT **2<sup>ème</sup>**

**sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

#### **52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

#### **53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS  
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

#### **54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET  
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

#### **55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL** Professeur  
Walter BLONDEL **64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE** Professeure Sandrine  
BOSCHI-MULLER

=====

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

#### **PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

#### **MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

#### **42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

#### **43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)**

Docteur Damien MANDRY

#### **44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)** Docteure

Véronique DECOT-MAILLERET

#### **45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)**

Docteure Sandrine HENARD

#### **46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN **2<sup>ème</sup>**

**sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Docteur Nicolas JAY

#### **47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))** Docteure

Lina BOLOTINE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

#### **48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

#### **50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

#### **51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Docteur Stéphane ZUILY

#### **53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Docteure Laure JOLY

#### **54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)** Docteur

Jean-Louis CORDONNIER

=====

#### **MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteure Elisabeth STEYER

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHULLIER

### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE Madame

Joëlle KIVITS

### 60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE

MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL Monsieur Alain DURAND

### 61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL Monsieur

Jean REBSTOCK

### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE Monsieur

Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-  
PAPADOPOULOS  
(1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

**À notre Maître et Président,**

**Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier en Psychiatrie de l'adulte

**Vous nous faites le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.**

**Nous avons apprécié, tout au long de nos études, la grande qualité de votre enseignement.**

**Qu'il nous soit permis d'exprimer ici notre plus profond respect et notre gratitude.**

**À notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur François Paille,**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier en Médecine interne

**Votre présence à notre jury de thèse nous honore.**

**Nous vous sommes particulièrement reconnaissants pour votre enseignement de qualité dispensé dans le cadre du diplôme d'études spécialisées complémentaires en addictologie.**

**Qu'il nous soit permis d'exprimer ici notre reconnaissance et notre gratitude.**

**À notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Bernard Kabuth,**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier en Psychiatrie de l'enfant et de  
l'adolescent

Docteur en Psychologie

**Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites de participer à notre jury de  
thèse.**

**Votre dynamisme, vos enseignements de qualité nous ont accompagnés durant toute  
notre formation.**

**Qu'il nous soit permis d'exprimer ici notre plus profond respect et notre gratitude.**

**À notre juge et directeur,**

**Monsieur le Docteur Vincent Laprévôte**

Docteur en Psychiatrie de l'adulte

**Ton dynamisme, tes précieux conseils, ta disponibilité, ton sens clinique ont été pour moi d'un grand soutien dans les moments de doutes et d'égarement.**

**Nous te sommes reconnaissants d'avoir dirigé ce travail et admirons tes grandes qualités pédagogiques ainsi que ton écoute.**

**À nos Maîtres de stage et leurs collaborateurs qui ont participé à notre formation.**

Monsieur le Professeur J-P. Kahn, pour votre enseignement dispensé tout au long de notre formation.

Monsieur le Docteur F. Triebisch, pour vos conseils avisés et votre bienveillance, vous nous accordez votre confiance en nous accueillant au sein de votre service.

Monsieur le Docteur J-L. Senninger, pour la qualité de vos enseignements en psychiatrie légale.

Madame le Docteur M. Berthe.

Monsieur le Docteur L. Abreu.

Monsieur le Docteur E. Velasco, « Number two », Président vénéré et adulé du CHS de Sarreguemines, pour votre grand sens clinique de la psychiatrie et vos précieux conseils.

Monsieur le Docteur A. Baratta, pour ta disponibilité, ta réactivité et tes conseils avisés, notamment en psychiatrie légale.

Madame le Docteur C. Flory, pour ta disponibilité et ta bienveillance.

Monsieur le Docteur L. Defranoux, pour vos idées lumineuses et originales, vos théories en tous genres qui égayent (parfois) nos repas au self.

Monsieur le Docteur Y. Atamaniuk, pour votre sens clinique et votre disponibilité.

Madame le Docteur K. Ilyes, pour ton écoute, tes qualités cliniques, la supervision de mes premiers pas en psychiatrie.

Monsieur le Docteur C. Bucher, pour votre passion pour l'addictologie, vos conseils éclairés, recevez mon plus grand respect.

Monsieur le Docteur Kirech, pour nos longues discussions matinales post garde.

Monsieur le Docteur D. Meyer.

Monsieur le Docteur B. Scheifler.

Monsieur le Docteur A. Milocescu.

Monsieur le Docteur G. Schneider.

Monsieur le Docteur M. Medjani.

Monsieur le Docteur D. Morel.

Nous vous remercions de nous avoir accompagnés et guidés durant toute notre formation.

**Aux équipes du 4<sup>ème</sup>, 1<sup>er</sup>, 3<sup>ème</sup> service du CHS de Sarreguemines, du CMP enfants-adolescents de Sarreguemines et du CHU.**

**À Andreï,** merci pour tes conseils avisés au travail et pour les bons moments passés et futurs à taquiner le brochet!

**À mes co-internes, devenus amis pour certains,**

Julien, Aurélie, Michael, Codrut, Jilani, Charles, Marie, Julie, Anca..

pour le partage de leurs expériences, leurs conseils et les moments passés à l'internat.

**À mes amis d'enfance,**

Julian, Jean-Baptiste, Raphael, Bastien, Lionel, Benjamin

pour tous les moments inoubliables et mémorables passés ensemble..

**À mes amis de faculté,**

Sofiane, Mathieu, Cyril

pour leurs soutiens infailibles, leurs présences pendant ces longues années, et pour tous les bons souvenirs..

**À mes parents, ma sœur Amandine,**

pour leurs soutiens inconditionnels et permanents pendant toutes ces années, pour leurs présences bienveillantes et aimantes.

**À mes grands-parents, aujourd'hui disparus**

pour leur présence, leur gentillesse, vous m'avez accompagné lors de mes premiers pas et durant toute mon enfance.

**À ma famille,**

avec toute mon affection.

Je suis très heureux de vous avoir à mes côtés aujourd'hui.

## SERMENT

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

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

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

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

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

# **TABLE DES MATIÈRES**

## Table des matières

### **SECTION I : INTRODUCTION** **20**

---

<b>I) Substitution aux opiacés et méthadone</b>	<b>21</b>
1) La consommation d'opiacés en France	21
2) Les thérapies de substitution dans la dépendance aux opiacés	23
3) Impact et efficacité des thérapies de substitution	26
4) La méthadone	28
a) Historique du produit	28
b) Données pharmacologiques	31
c) Indications	32
d) Contre-indications	33
e) Effets secondaires	33
f) Mode de délivrance et règles de prescription	34
g) Existe-t-il une posologie optimale ?	35
<b>II) Etat des lieux des consommations de méthadone en Régions Lorraine et Champagne Ardenne</b>	<b>39</b>
1) Données pour le département de la Meurthe-et-Moselle	40
2) Données pour le département de la Meuse	41
3) Données pour le département des Vosges	42
4) Données pour le département de l'Aube	43
5) Données pour le département de la Haute-Marne	44
6) Données pour le département de la Marne	45
7) Données pour le département des Ardennes	46
8) Regroupement des données	47

<b>III) Problématique</b>	48
---------------------------	----

---

<b>SECTION II : REVUE DE LA LITTERATURE</b>	<b>50</b>
---	-----------

<b>I) Qu'est-ce qu'un haut dosage méthadone ?</b>	51
---	----

1) Etudes utilisant la valeur seuil de 60 mg pour définir le haut dosage	51
2) Etudes utilisant la valeur seuil de 80 mg pour définir le haut dosage	53
3) Etudes utilisant la valeur seuil de 100 mg pour définir le haut dosage	55
4) Autres valeurs seuil retrouvées	57
5) Quel constat peut-on tirer de ces études ?	59

<b>II) Quels sont les facteurs associés aux hautes doses de méthadone ?</b>	61
---	----

1) Les facteurs physiologiques	61
a) Le métabolisme	61
b) L'indice de masse corporelle	68
2) Les facteurs pathologiques	70
a) Les comorbidités psychiatriques	70
b) L'hépatite C	75

<b>III) Quels sont les bénéfices attendus de ces hauts dosages ?</b>	77
--	----

1) Une réduction des consommations d'opiacés illicites ?	77
2) L'allongement de la durée de rétention aux soins ?	81
3) Une réduction du risque infectieux et du taux de mortalité ?	84
4) Une réduction des consommations de cocaïne ?	87
5) Une réduction des consommations d'alcool ?	91

6) Une réduction des consommations de benzodiazépine ?	95
<b>IV) Quels sont les inconvénients présentés par les hauts dosages ?</b>	<b>99</b>
1) Un effet cardio-toxique dose dépendant ?	99
2) Des dysfonctions sexuelles dose dépendante ?	105
3) La dépression respiratoire ?	109
<b><u>SECTION III : DISCUSSION ET CONCLUSION</u></b>	<b><u>112</u></b>
<b>I) Résumé des résultats</b>	<b>113</b>
1) Bénéfices liés à l'utilisation des hauts dosages méthadone	113
2) Une relative sécurité d'emploi	114
3) Ce qu'il reste à explorer	115
4) Limites de notre travail	116
<b>II) Signification clinique</b>	<b>116</b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>	<b><u>118</u></b>
<b><u>ANNEXES</u></b>	<b><u>134</u></b>

**SECTION I**  
**INTRODUCTION**

## **I) Substitution aux opiacés et méthadone**

### **1) La consommation d'opiacés en France**

Les opiacés regroupent l'ensemble des produits ayant un effet morphino-mimétique, dont la morphine, dérivée de l'opium, constitue le chef de file. Ils sont utilisés de manière légale dans le cadre de la prise en charge de la douleur ou du traitement des dépendances aux opiacés (appelé traitement de substitution aux opiacés ou TSO). Bien qu'utilisés en médecine et sur prescription médicale, le mésusage ou détournement de ces médicaments restent possible.

L'héroïne, ou diacéylmorphine, opiacé semi-synthétique issu de l'acétylation de la morphine est l'opiacé illicite à l'origine du développement des TSO actuels. De demi-vie courte, elle provoque des effets euphorisants rapides et puissants avec un potentiel addictif élevé.<sup>1</sup>

Si le niveau global de consommation des opiacés est difficilement évaluable, les pouvoirs publics et les instances médicales, du fait de l'impact médical, social et économique délétère de l'usage d'héroïne, observent l'évolution de ces consommations.

En France, en 2010, on estime à 500 000 le nombre de personnes ayant consommé au moins une fois dans leur vie de l'héroïne (1,7% chez les 18-34 ans ; 1% chez les 35-64 ans), avec une prédominance masculine. Concernant le nombre de consommateurs, une hausse a été observée de 2005 à 2008, avec une tendance actuelle à la baisse, bien que l'accessibilité du produit se soit accrue.<sup>2 3</sup>

En effet, le prix moyen au gramme, de 45 euros en 2009 est passé à 40 euros en 2012. Concernant la pureté du produit, l'héroïne retrouvée sur le marché est globalement de mauvaise qualité, avec une pureté moyenne de 13% en 2010 contre 7% en 2012.<sup>4</sup>

Concernant les modes de consommation, la voie intraveineuse reste la plus utilisée chez les usagers les plus marginalisés rencontrés dans les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques chez les Usagers de Drogues (CAARUD), même si la tendance est à la baisse avec augmentation du recours à la voie nasale. Cette partie des usagers est donc la plus exposée aux risques infectieux.<sup>5</sup> La voie injectable reste également très utilisée parmi les toxicomanes les plus âgés (plus de 35 ans), qui ont recours le plus souvent à l'héroïne en alternance avec un traitement de substitution.<sup>6</sup> En médecine de ville et dans les centres spécialisés, la voie nasale est la plus usitée (environ 70%), suivie de la voie intraveineuse (environ 23%) et de la voie inhalée (environ 22%).<sup>2</sup>

En 2011, 40% des patients suivis en Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie Ambulatoire (CSAPA) avaient pour problématique principale une consommation d'opiacé, avec en tête l'héroïne (77%), puis la buprénorphine haut dosage (BHD) (12%) et enfin la méthadone et le sulfate de morphine à part égale (5.5%).<sup>2</sup>

Même si la consommation d'héroïne reste marginale en population générale comparativement aux consommations d'autres toxiques tels que l'alcool ou le tabac, les enjeux en matière de Santé Publique restent de taille puisque les consommateurs d'héroïne sont exposés aux risques infectieux et de surdose. D'un point de vue social, l'addiction à l'héroïne favorise la désocialisation, la marginalisation et pousse à la délinquance.

## **2) Les thérapies de substitution dans la dépendance aux opiacés**

Comme nous le verrons de manière plus détaillée dans un chapitre suivant, c'est devant le constat alarmant de la pandémie du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) qu'une politique de soins pour toxicomanes aux opiacés s'est mise en place. Cette politique, qui a vu le jour en France au milieu des années 90 est apparue comme une alternative aux positions dogmatiques de l'époque, le médecin prescripteur de traitements substitutifs étant considéré comme dealer, le seul traitement acceptable étant le sevrage et l'abstinence aux opiacés.

Deux molécules possèdent l'autorisation de mise sur le marché (AMM) comme TSO : la méthadone et la buprénorphine haut dosage (AMM en 1995 pour les deux médicaments).

Ces deux produits ont en commun une durée d'action longue avec absence d'effet flash donc dénués d'effet renforçateur, permettant de supprimer les signes de sevrage.<sup>1</sup>

Plusieurs objectifs ont été clairement définis concernant la prise en charge de la dépendance aux opiacés.

*Pour le patient, les objectifs sont multiples.<sup>7</sup>*

- diminuer voire supprimer un syndrome de sevrage qui peut être source d'une reprise d'opiacés illicites.
- diminuer et à terme stopper toute consommation d'opiacés illicites.
- parvenir si possible à terme à une abstinence complète de tout opiacé, y compris les traitements de substitution (le traitement pouvant cependant être nécessaire à très long terme).
- résoudre les problématiques conjointes de mésusage ou dépendance de toutes substances psycho-actives.

- améliorer la qualité de vie du patient par une réinsertion professionnelle, un accès au logement et à une couverture sociale.

***En terme de Santé Publique, des objectifs multiples également.***

- diminuer la morbi-mortalité liée à l'usage de drogues illicites en diminuant les risques infectieux (VIH, VHC, VHB), essentiellement du fait d'utilisation intraveineuse, en les prévenant, les dépistant et les traitant.
- diminuer le nombre de décès par surdose.
- détecter et prendre en charge d'éventuelles comorbidités psychiatriques.
- faciliter l'accès aux soins somatiques.

***Pour la société, des objectifs multiples également.***

- une diminution du trafic de drogues, de la délinquance et du nombre d'incarcérations.
- une diminution des coûts de prise en charge.

La philosophie des TSO repose donc sur une politique de réduction des risques sanitaires et sociaux. L'accès aux TSO s'est donc développé dans cette optique et le traitement, que ce soit la BHD ou la méthadone, n'est qu'un aspect de la prise en charge qui doit être globale et accessible au plus grand nombre de patients dépendants aux opiacés.<sup>8</sup>

De manière plus spécifique concernant les deux traitements disponibles, on dénombrait en France 145 000 patients sous TSO au premier semestre 2011 (sur la base des remboursements de la sécurité sociale, excluant les patients suivis en CSAPA ou dans une structure hospitalière). En 2010, le nombre de patients suivis en CSAPA était estimé à 18 000. La BHD, pouvant être initiée en ville par les médecins traitants, reste majoritaire (environ 102 000 patients) par rapport à la méthadone sirop (environ 30 000) et la méthadone gélule

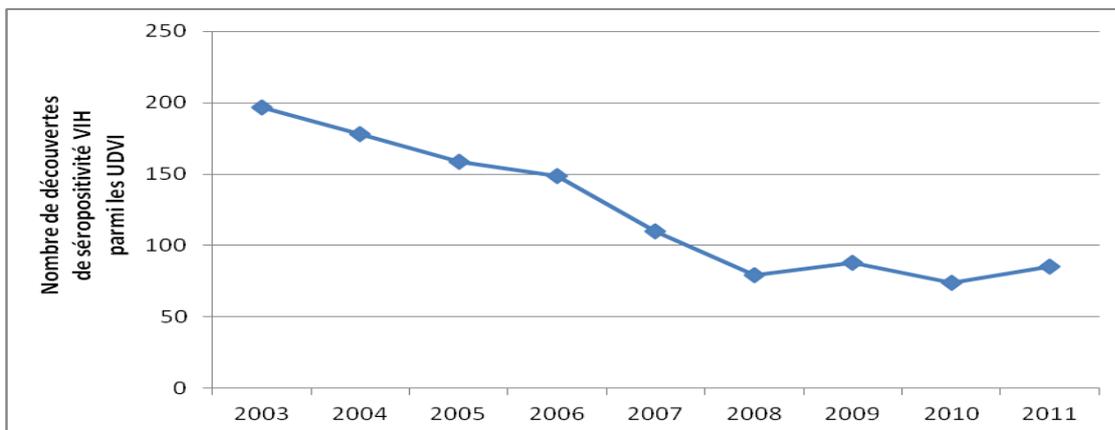
(environ 16 000). On observe toutefois depuis 2007 une augmentation de la proportion de patients traités par méthadone : 20% en 2007 contre 31% en 2011. La moyenne d'âge des patients traités en 2011 par BHD était de 36.4 ans contre 34.7 pour la méthadone. Concernant les posologies utilisées, la dose moyenne de BHD en 2011 était de 8 mg/jour et 46 mg/jour pour la méthadone. S'intéressant plus particulièrement aux posologies de méthadone : environ 2/3 des patients reçoivent une dose quotidienne inférieure à 60 mg/jour, 1/4 reçoivent des doses comprises entre 60 et 100 mg/jour et environ 7% des doses supérieures à 100 mg/jour.<sup>9</sup>

### **3) Impact et efficacité des thérapies de substitution**

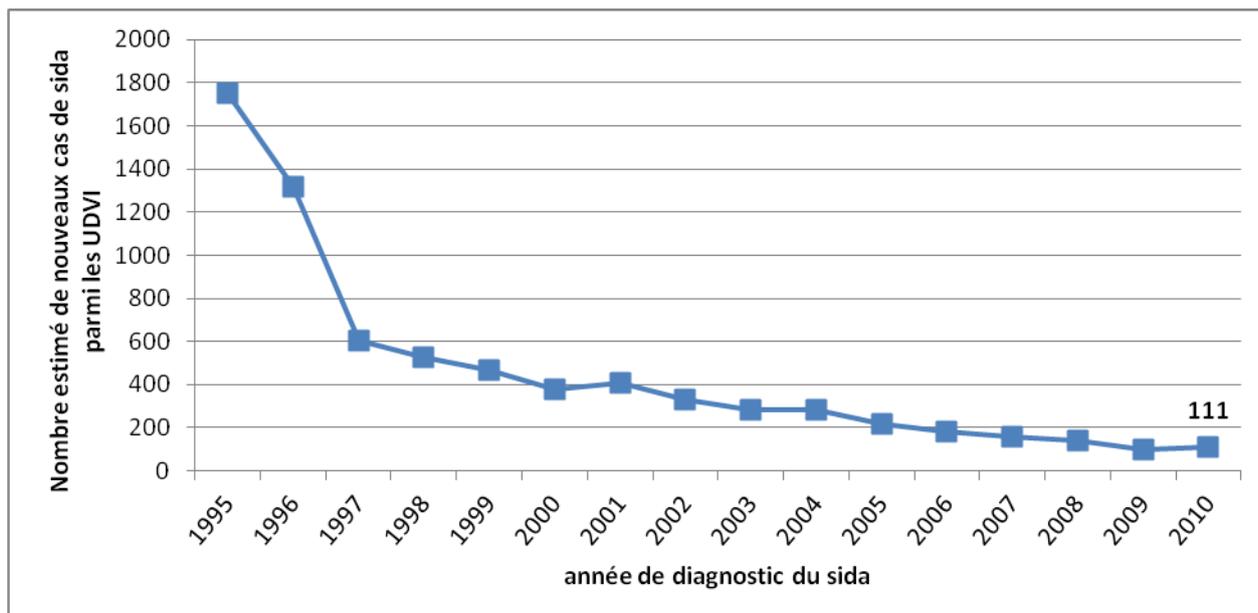
Les bénéfices sanitaires et sociaux liés à la mise sur le marché des traitements de substitution ont été rapides et spectaculaires.

Le nombre de décès par surdose à l'héroïne a diminué de 74% les quatre premières années (564 cas en 1994 contre 143 cas en 1998).<sup>10</sup>

La pratique de l'usage intraveineux de drogue a bien régressé et le nombre de contaminations par le virus du VIH de même, entraînant de ce fait une diminution de l'incidence des nouveaux cas de SIDA, comme en témoignent les deux figures suivantes.



**Figure 1 : Évolution du nombre de découvertes de séropositivité VIH liée à l'usage de drogues par voie injectable depuis 2003 (source OFDT)**



**Figure 2 : Évolution du nombre de nouveaux cas de sida liée à l’usage de drogues par voie injectable depuis 1995 (source OFDT)**

Le nombre d’interpellations liées à un usage simple d’héroïne a bien régressé entre 1994 et 2003 (passage d’environ 13 500 à 3300), avec cependant une tendance récente à l’augmentation puisqu’en 2010 on en dénombrait environ 7300.<sup>11</sup>

L’impact positif sanitaire et social n’est donc plus à démontrer et semble acquis.

## 4) La méthadone

### a) Historique du produit

C'est à l'aube de la seconde guerre mondiale que la méthadone (opiacé de synthèse) a été synthétisée pour la première fois. C'est la compagnie Allemande I-G Farbenindustrie à Hoescht, à partir de la péthidine, qui produit la méthadone en 1938 pour pallier l'absence d'opium et de morphine, avec la volonté de produire un analgésique ayant un potentiel addictogène inférieur à celui de la morphine. L'indication première a donc été le soulagement de la douleur physique.<sup>12 13</sup>

Vincent Dole en 1962, fut nommé responsable du conseil de recherche sur les toxicomanies de l'Université Rockefeller de New-York. Assisté de Marie Nyswander, Dole a cherché le meilleur agoniste opiacé permettant de stabiliser les toxicomanes à l'héroïne en supprimant leurs besoins irrépessibles de la consommer. Dole et Nyswander se sont alors intéressés à l'utilisation de la méthadone comme produit de substitution.<sup>14</sup>

En effet, Dole et al, en 1965, dans une étude portant sur 22 patients ont ouvert la voie au traitement de maintenance par méthadone. Les auteurs ont dégagé plusieurs bénéfices à l'introduction de ce traitement avec deux effets principaux constatés. On observe d'une part, une diminution de l'appétence pour les opiacés. D'autre part, par un phénomène de tolérance, qui comme le rappellent les auteurs, est variable d'un individu à l'autre, la méthadone permet de diminuer voire supprimer par blocage des récepteurs opioïdes l'effet euphorisant de l'héroïne.<sup>15</sup>

Fort de ce premier constat, Dole et al toujours, en 1966, se sont intéressés dans un essai clinique mené en double aveugle au blocage des effets euphorisants des opiacés par la prise continue de méthadone. L'étude portant sur 7 patients a montré que l'effet euphorisant d'injections intraveineuses d'héroïne diminuait voire disparaissait au bout de quelques semaines de traitement lorsque les patients étaient stabilisés. Dole et al rappelaient que la dose de méthadone était essentielle, en rapport avec la tolérance initiale des patients à l'héroïne, une dose trop élevée de méthadone pouvant avoir des effets narcotiques et euphorisants. L'équilibre et le blocage complet des effets euphorisants pouvaient être obtenus en 6 à 8 semaines avec augmentation progressive des doses de méthadone, les auteurs insistant sur le fait que des effets secondaires tels que la constipation, la dysurie, l'hypersudation, la baisse de libido pouvaient mettre plus de temps à s'atténuer. Concernant la corrélation possible entre dose de méthadone et blocage d'effet euphorisant, Dole et al estimaient que 100 mg de méthadone protégeaient des effets euphorisants de 80 mg voire plus d'héroïne.<sup>16</sup>

Dole et al ont publié en 1967 les résultats d'une étude portant sur 304 patients dépendants à l'héroïne, entrés dans le programme de traitement par méthadone de l'Unité des Maladies Métaboliques du Centre Hospitalier Universitaire Rockefeller de New York. Les auteurs rapportaient un taux de rétention de 90%, soulignant l'impact positif du traitement tant d'un point de vue médical que social. Le succès du programme de soins était d'une part lié aux caractéristiques inhérentes à la méthadone mais aussi à l'encadrement strict du traitement et du soutien social. Enfin, Dole et al ont soulevé une question: la dépendance à l'héroïne trouvait-elle son origine dans un phénomène psychopathologique, tel que la personnalité dyssociale ou une explication métabolique était-elle plus plausible? L'arrêt des comportements délictueux ou dyssociaux après stabilisation par la méthadone a conduit Dole à trancher. Pour lui, la prise en charge de la dépendance à l'héroïne s'apparentait à la prise en

charge du diabétique, souffrant d'une maladie métabolique et à qui on devait administrer des doses quotidiennes d'insuline.<sup>17</sup>

A partir de ces résultats concluants, le développement du traitement de la dépendance aux opiacés par la méthadone était lancé aux Etats-Unis et reconnu, dès 1970.<sup>14 18</sup>

En France, deux centres en 1973 proposaient un traitement de maintenance par méthadone et ce à titre expérimental : Saint-Anne et Fernand Widal. A cette époque, la méthadone ne pouvait être conçue comme un moyen de prévention contre l'épidémie de SIDA qui touchait l'Europe de plein fouet. Pourtant, la presse de l'époque rapportait des chiffres alarmants qui sont restés ignorés par les instances concernées : en 1984, 70% des toxicomanes incarcérés à Nice étaient porteurs du VIH et en 1991, les toxicomanes formaient le premier groupe victime du VIH en Europe. Entre dogmatisme et politique répressive, il a fallu attendre 1993 pour que la politique du Ministère de la Santé, devant l'ampleur de l'épidémie liée au VIH, s'oriente vers la réduction des risques, avec la création de programmes de soins par méthadone, et ce pour réduire le risque de transmission du VIH chez les injecteurs de drogue intra-veineuse, ainsi que pour réduire le nombre de décès par surdose.<sup>19</sup>

En France, la méthadone a reçu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 1995.

## **b) Données pharmacologiques**

La méthadone ou 6-diméthylamino-4,4diphényl-3-heptanone est un opiacé de synthèse, agoniste morphinique pur (agoniste fort) se liant préférentiellement aux récepteurs opiacés  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ . Son affinité est plus importante pour les récepteurs  $\mu$  (récepteurs étant impliqués essentiellement dans l'analgésie centrale, la sédation, la dépression respiratoire et le myosis), lui conférant, comme les autres opiacés des propriétés analgésiques et antitussives.<sup>1</sup>

20

Le produit, liposoluble et basique, se caractérise par un mélange racémique de R-méthadone (R-meth) et de S-méthadone (S-meth) dont l'absorption par le tube digestif varie de 70 à 95% en une à deux heures. L'organe de stockage principal est le foie, la méthadone étant libérée progressivement.<sup>20</sup>

La méthadone est principalement métabolisée au niveau hépatique par le cytochrome P 450 où elle subit une N-déméthylation conduisant à son métabolite inactif, le 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EDDP). Elle est principalement éliminée dans les urines mais également dans les selles et la sueur.<sup>21</sup>

Sa demi-vie varie de 15 à 60 heures en fonction de caractéristiques métaboliques et des traitements associés des patients, avec une moyenne de 30 heures et un pic plasmatique 3 à 4 heures après une prise orale.<sup>22</sup>

Les caractéristiques pharmacologiques de la méthadone en font un traitement de maintien de l'abstinence (différence avec un traitement de substitution vrai) : l'effet euphorisant, ou effet flash, n'est pas perçu (à la différence de l'héroïne), la demi-vie longue permet une prise orale quotidienne unique avec des concentrations plasmatiques stables (sauf cas particuliers, les variations pharmacocinétiques interindividuelles pouvant être importantes).

D'un point de vue pharmacodynamique, des interactions sont possibles avec des médicaments dépresseurs respiratoires (risque de dépression respiratoire), des agonistes partiels (cas de la BHD) ou antagonistes (cas de la naloxone) pouvant provoquer des signes de sevrage.

D'un point de vue pharmacocinétique, des interactions sont possibles, notamment avec des médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques (que nous détaillerons dans un chapitre ultérieur).

### **c) Indication**

Le traitement par méthadone est réservé uniquement à la prise en charge des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans, volontaires pour accepter les règles du traitement.<sup>23</sup> (annexe 1).

Cette indication est similaire celle du traitement par BHD et il n'existe pas de consensus clair concernant le choix d'une des deux molécules.

L'ANAES et la Fédération Française de Psychiatrie émettent tout de même une liste définissant les situations cliniques où la méthadone est particulièrement indiquée: dépendance sévère ; difficulté à renoncer à l'injection ; pathologie(s) psychiatrique(s) associée(s) ; polyconsommations ; patient dépendant aux opiacés dont un traitement antalgique morphinique est nécessaire.<sup>7</sup>

#### **d) Contre-indications**

On note dans les contre-indications absolues :

- l'insuffisance respiratoire grave.
- l'âge inférieur à 15 ans.
- l'hypersensibilité à la méthadone.
- un traitement concomitant par un agoniste-antagoniste morphinique.
- un traitement concomitant par sultopride.

#### **e) Effets secondaires**

Comme tout opiacé, la prise de méthadone peut s'accompagner d'effets secondaires à type de troubles du sommeil, d'hypersudation, de constipation, de troubles sexuels, de troubles de la concentration, de sédation qui généralement sont présents les 6 premiers mois de traitement pour s'amender progressivement. Cependant, une résurgence des symptômes peut apparaître en cas de nouvelle augmentation de posologie. Un autre effet indésirable possible et notamment au niveau cardiaque est l'allongement de l'espace QT, pouvant entraîner torsade de pointe, fibrillation ventriculaire conduisant à l'arrêt cardiaque.<sup>23</sup>

Parmi les effets secondaires les plus graves et en cas de surdosage, on retrouve :

- une hypotension sévère.
- une dépression respiratoire.
- un arrêt cardio-respiratoire.

Il existe donc un risque vital concernant la prescription de méthadone et ce par surdose. Cliniquement, le syndrome opiacé se caractérise par des troubles de la conscience, une bradypnée voire une apnée avec myosis, hypotension, tableau conduisant au coma voire au décès.

Enfin la phase d'induction du traitement semble particulièrement à risque, les effets secondaires devant être recherchés par les prescripteurs.<sup>24</sup>

#### **f) Mode de délivrance et règles de prescription**

La prescription initiale de méthadone s'effectue dans un cadre réglementaire régi par la circulaire DGS/DHOS n°2002-57 du 30 janvier 2002 qui autorise tout médecin exerçant dans un établissement de santé ou dans un CSAPA, à initier le traitement par méthadone. Au préalable, une triple évaluation médicale, sociale et psychiatrique est nécessaire, excluant toute prise en charge d'urgence. Les prescriptions s'effectuent sur ordonnances sécurisées ne pouvant être supérieures à 14 jours, sans chevauchement (sauf mention expresse du prescripteur). La délivrance s'effectue au maximum pour une durée de 7 jours, sauf mention expresse du prescripteur « délivrance en une seule fois ». Une fois le patient stabilisé, les primo-prescripteurs peuvent établir une ordonnance relais ou de délégation à un médecin de ville en accord avec le patient et le médecin relais, qui peut s'il le souhaite, adapter les posologies en fonction des besoins du patient. Concernant la méthadone gélule (disponible depuis 2008), l'indication reste la même que pour la forme sirop. Cette prescription est réservée aux patients stabilisés par la forme sirop depuis au moins un an sur le plan médical et des conduites addictives, sans que cette notion de stabilisation soit clairement établie. Fait important, un médecin de ville n'est pas autorisé à initier la forme gélule et doit

donc adresser le patient sous méthadone sirop à un primo-prescripteur pour évaluer si le passage à la forme gélule peut être envisagé. Enfin, les patients doivent accepter un protocole de prise en charge incluant un suivi et des dépistages urinaires qui au début sont très rapprochés.<sup>25</sup>

### **g) Existe-t-il une posologie optimale de méthadone ?**

La dose initiale peut varier de 10 à 40 mg et doit être administrée avec un délai d'au moins 10 heures après la dernière prise d'opiacé (selon l'AMM) mais la conférence de consensus de 2004 préconise un délai de 24 heures. L'adaptation de la posologie se fait en fonction de la réponse clinique individuelle, avec pour objectif l'absence de sédation, de craving et la suppression des symptômes de sevrage. L'augmentation des posologies s'effectue progressivement de 5 à 10 mg par palier de 1 à 3 jours, sans dépasser 50% d'augmentation de la dose initiale par semaine, la dose de stabilisation se situant habituellement dans une fourchette thérapeutique de 60 à 100mg/jour.<sup>7</sup>

L'administration se fait habituellement en une prise unique matinale. Deux formes galéniques sont disponibles. Tout d'abord la forme sirop, disponible à différents dosages est conditionnée en récipient unidose (5 ;10 ;20 ;40 ;60 mg). Cette forme contient un faible pourcentage d'alcool (14mg/ml) pouvant poser problème chez des patients dépendants à l'alcool sous traitement antabuse et une teneur en sucre (équivalent à 1 ou 2 morceaux de sucre selon le flacon), pouvant également être problématique chez des patients diabétiques. Enfin, une forme gélule est disponible à différents dosages : 1 ; 5 ; 10 ; 20 et 40 mg.

Concernant l'arrêt du traitement, il n'existe pas de protocole validé mais les auteurs recommandent une diminution lente, d'autant plus que la posologie d'entretien est élevée, par palier de 5 à 10 mg par semaine.<sup>7 26</sup>

Fait important à souligner, il n'existe pas de posologie maximale pour la méthadone, la dose létale chez un « sujet naïf » se situant entre 0.8 et 1.5 mg/kg.<sup>27</sup> Cet aspect s'explique par un effet de tolérance, que l'on peut définir par la diminution des effets d'une substance chimique ou xénobiotique lors d'administrations répétées. En effet, certains patients dépendants ayant développé une forte tolérance pourront consommer des doses d'opiacés de plusieurs dizaines à centaines de fois les doses usuelles. D'un point de vue pharmacodynamique, ce mécanisme semble complexe et s'explique en partie par une désensibilisation des récepteurs opioïdes (diminution de la réponse d'un récepteur suite à une stimulation prolongée), des modifications de transmission intracellulaire et synaptique et par une internalisation de ces récepteurs. On assiste donc dans ce cas à un véritable remaniement du système opioïde endogène par administrations prolongées d'opiacés exogènes. Les posologies de méthadone dépendront donc en partie de la tolérance développée par le patient.<sup>28</sup>

En l'absence de posologie maximale définie dans l'AMM, la dose délivrée pour chaque patient dépend donc de l'appréciation de chaque prescripteur. On retrouve en effet dans le Vidal, concernant la posologie d'entretien la mention suivante : « elle se situe habituellement entre 60 et 100 mg/jour. Des doses supérieures peuvent être nécessaires ». Pour Dole et al des posologies comprises entre 80 et 120 mg/jour sont nécessaires pour protéger des effets euphorisants de l'héroïne.<sup>16</sup>

Devant le risque de mésusage et de détournement de la méthadone, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), en concertation avec la Sécurité Sociale, a décidé de renforcer le cadre réglementaire de prescription. En effet, depuis 2008, le nom du pharmacien doit être clairement établi sur l'ordonnance. De plus, si l'Assurance Maladie constate ou suspecte un usage abusif, un mésusage (le médecin conseil se basant sur la dose prescrite et le nombre de prescripteurs), un protocole doit être rédigé entre le médecin prescripteur et le médecin conseil, que le patient sera tenu de signer.<sup>29</sup>

Dans ce contexte de lutte contre le mésusage ou l'usage détourné de la méthadone, le service médical de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) de Meurthe-et-Moselle sollicite très régulièrement des avis d'experts concernant des patients recevant de fortes posologies de méthadone. Ce point semble problématique puisque comme nous l'avons vu précédemment, il n'existe pas de posologie maximale définie par l'AMM ni de notion de haut dosage.

Partant de ce constat, notre idée première était d'observer effectivement quels étaient ces « patients suspects », quelles étaient leurs caractéristiques et quelles étaient les fourchettes posologiques les plus utilisées dans la région. Nous avons dans cette optique effectué une requête à la CPAM de Meurthe-et-Moselle, qui pour des raisons de confidentialité, n'a pas accepté de nous fournir des données complètes comprenant l'âge du patient, la posologie de méthadone, les traitements associés, le sexe, le niveau socio-culturel, le lieu de résidence (distance par rapport à un centre méthadone), le recours à des consultations spécialisées ou aux services d'urgence. Ces données auraient en effet permis de dresser un profil de ces patients recevant de fortes posologies de méthadone.

Finalement, la CPAM nous a fourni des données concernant les niveaux de consommations pour sept départements des Régions Lorraine et Champagne-Ardenne que nous détaillerons dans le chapitre suivant. Ces données nous permettront d'une part d'avoir une idée de la

fréquence d'utilisation de fortes doses de méthadone en pratique clinique et d'autre part de repérer d'éventuelles disparités entre département.

## **II) Etat des lieux des consommations de méthadone en régions**

### **Lorraine et Champagne-Ardenne**

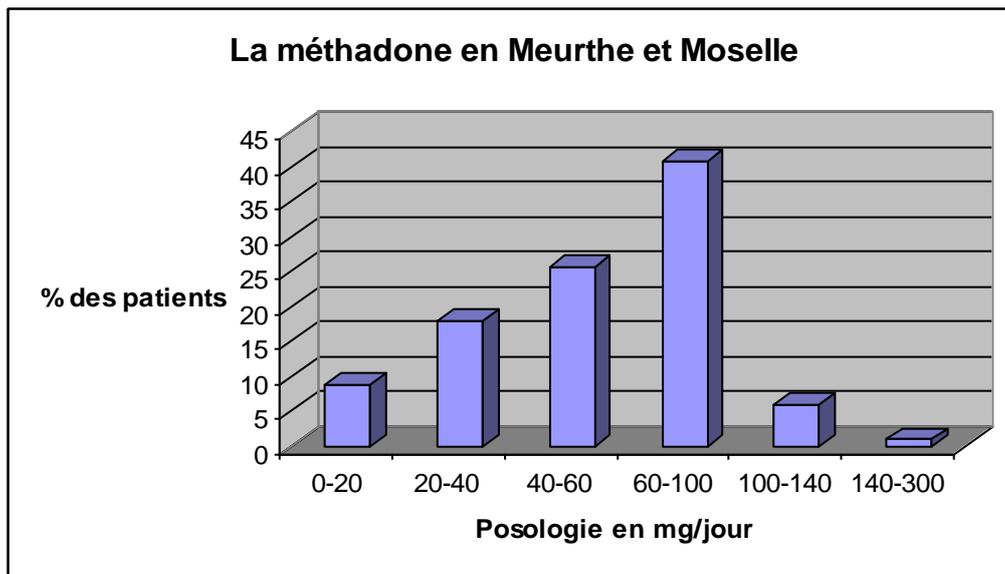
Nous avons recueilli par l'intermédiaire des médecins conseils de la CPAM les données concernant les posologies de méthadone (sirop et gélule confondus) pour chaque département des deux régions et ce pour le 2<sup>ème</sup> semestre 2012, à l'exception du département de la Moselle (les données n'étaient pas disponibles).

Nous présenterons dans un premier temps les résultats par département puis de manière globale afin d'avoir une évaluation des posologies de méthadone prescrites.

## 1) Données pour le département de Meurthe-et-Moselle

Concernant la Meurthe-et-Moselle, au total 1378 patients traités par méthadone ont été recensés.

**Figure 3**

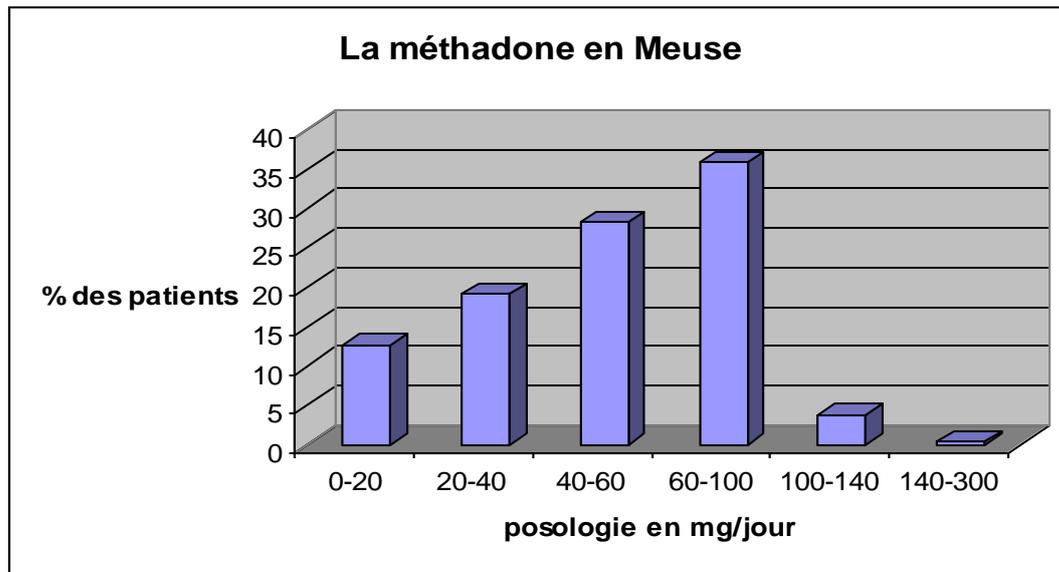


La majorité des patients traités par méthadone en Meurthe-et-Moselle reçoit des posologies comprises entre 60 et 100 mg/jour soit 561 patients, ce qui représente environ 41% de l'effectif total. Dans ce département, 96 patients bénéficient de posologies supérieures à 100 mg/jour, soit environ 7% des patients traités par méthadone.

## 2) Données pour le département de la Meuse

Concernant la Meuse, au total 262 patients traités par méthadone ont été recensés.

**Figure 4**

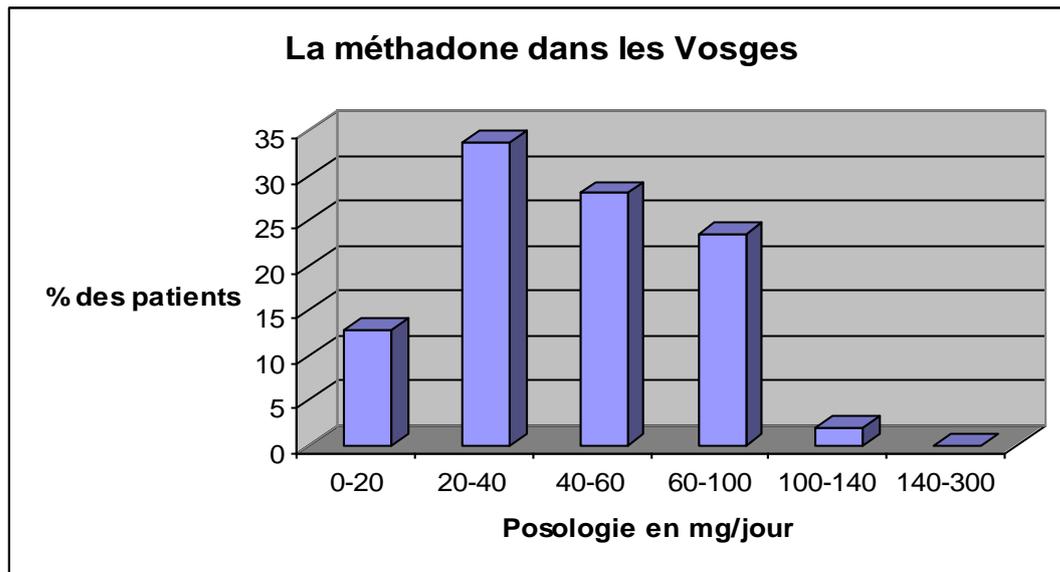


Pour le département de la Meuse, 94 patients bénéficient de posologies comprises entre 60 et 100 mg/jour, soit 36% de l'effectif total, cette fourchette étant la plus représentée. Dix patients reçoivent des posologies supérieures à 100 mg/jour, soit environ 4%. Cette distribution des fourchettes posologiques ressemble donc à celle du département de la Meurthe-et-Moselle.

### 3) Données pour le département des Vosges

Concernant les Vosges, au total 884 patients traités par méthadone ont été recensés.

**Figure 5**

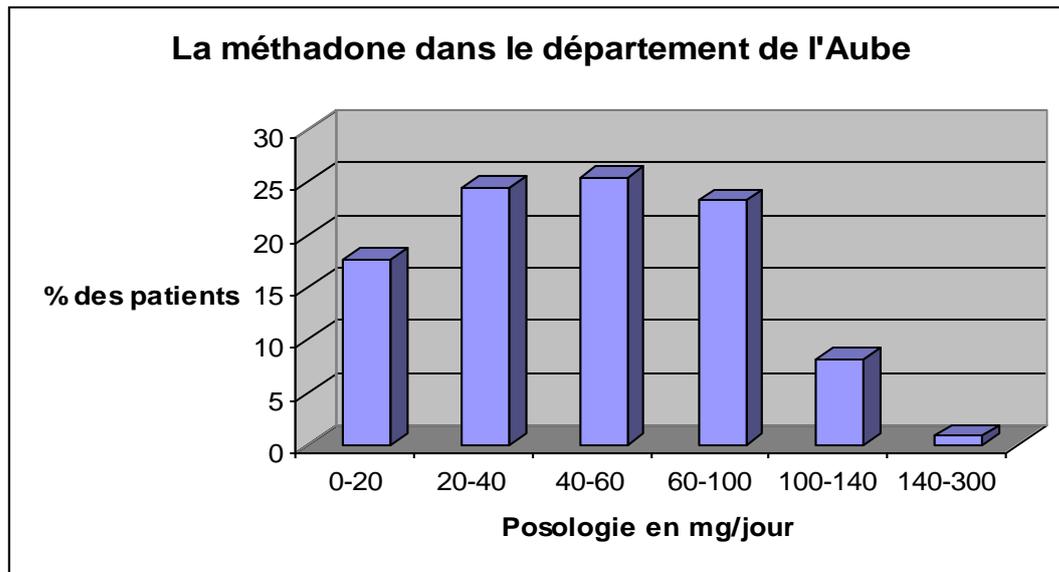


Pour le département des Vosges, 298 patients reçoivent des posologies comprises entre 20 et 40 mg/jour, soit environ 34% de l'effectif total, cette fourchette posologique étant la plus représentée. Seuls 18 patients reçoivent des posologies comprises entre 100 et 140 mg/jour, soit environ 2%.

#### **4) Données dans le département de l'Aube**

Concernant l'Aube, au total 232 patients traités par méthadone ont été recensés.

**Figure 6**

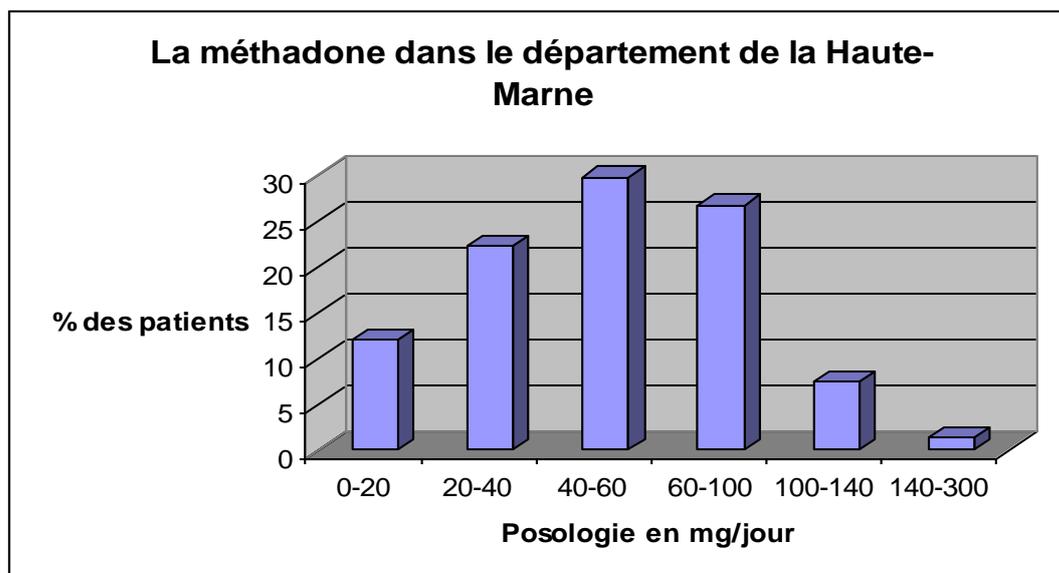


Pour le département de l'Aube, les fourchettes posologiques les plus représentées sont 20-40 ; 40-60 ; 60-100 mg/jour, quasiment à part égale avec respectivement 57, 59 et 54 patients soit 24, 25 et 23% de l'effectif global. Vingt-et-un patients reçoivent des posologies supérieures à 100 mg/jour, soit 9%.

## **5) Données pour le département de la Haute-Marne**

Concernant la Haute-Marne, au total 295 patients traités par méthadone ont été recensés.

**Figure 7**

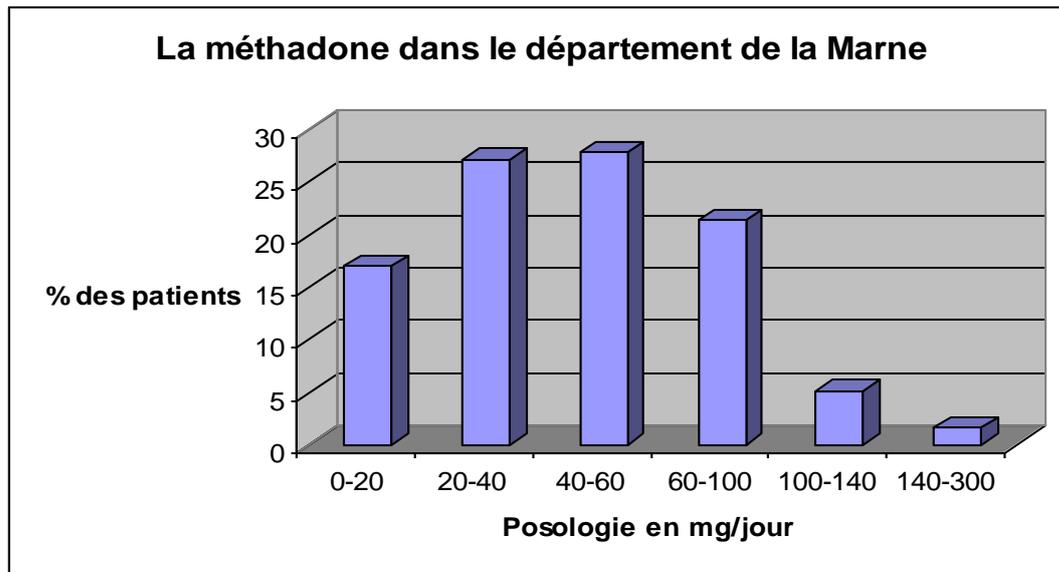


Pour le département de la Haute-Marne, les deux fourchettes posologiques les plus représentées sont 40-60 et 60-100 mg/jour avec respectivement 88 et 79 patients, soit environ 30 et 27 % de l'effectif total. Vingt-six patients bénéficient de posologies supérieures à 100 mg/jour, soit 9%.

## 6) Données pour le département de la Marne

Concernant la Marne, au total 435 patients traités par méthadone ont été recensés.

**Figure 8**

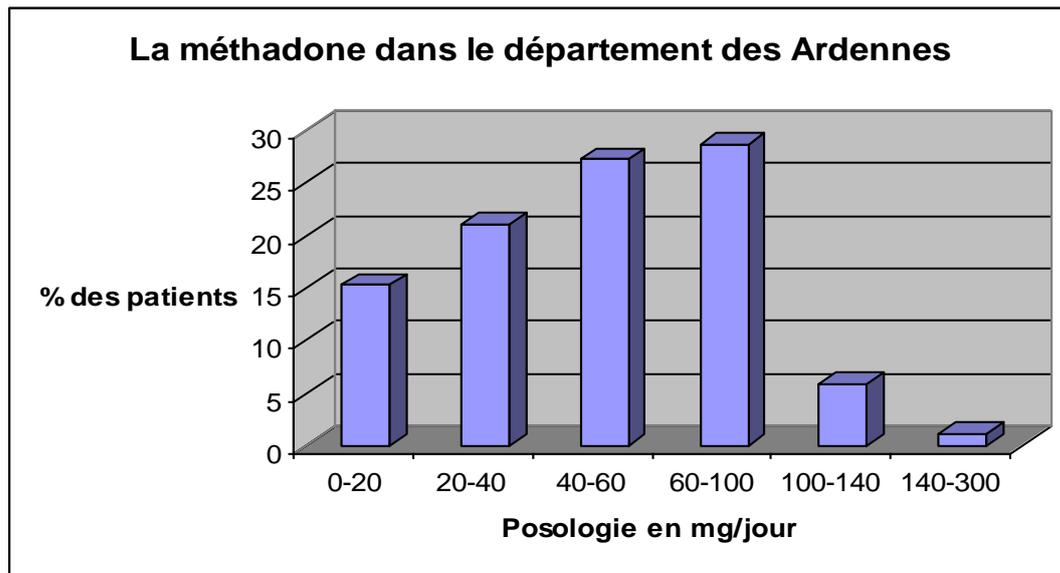


Pour le département de la Marne, les deux fourchettes posologiques les plus représentées sont 20-40 et 40-60 mg/jour, avec respectivement 118 et 121 patients, soit 27 et 28% de l'effectif total. Vingt-neuf patients bénéficient de dosages supérieurs à 100 mg/jour, soit 6 %.

## 7) Données dans le département des Ardennes

Concernant les Ardennes, au total 275 patients traités par méthadone ont été recensés.

**Figure 9**

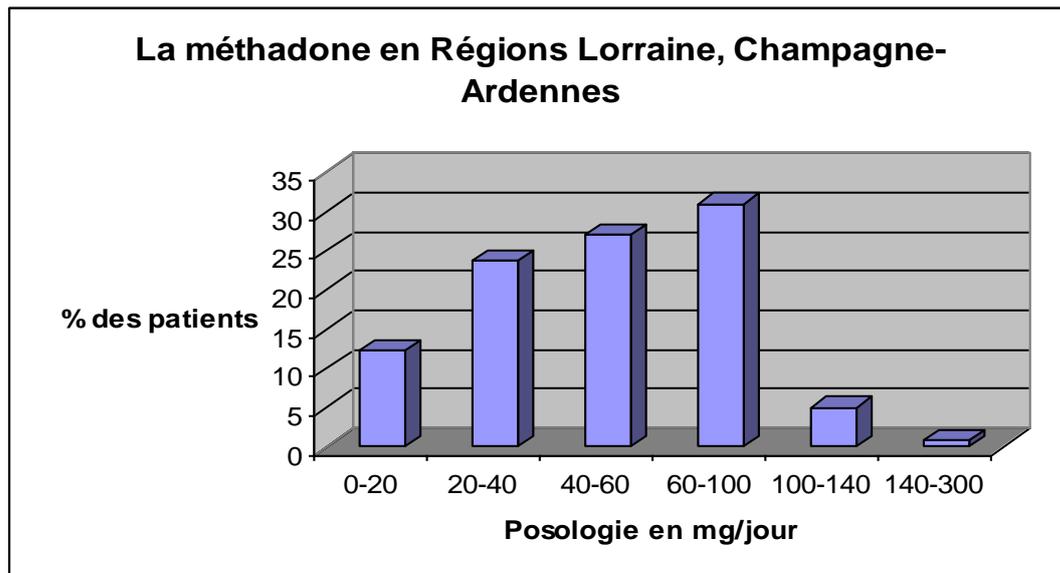


Pour le département des Ardennes, les fourchettes posologiques les plus représentées sont 40-60 et 60-100 mg/jour, avec respectivement 75 et 79 patients, soit 27 et 29 % de l'effectif total. Vingt-et-un patients bénéficient de posologies supérieures à 100 mg/jour, soit 7%.

## 8) Regroupement des données

Sur les sept départements étudiés, 3761 patients traités par méthadone ont été recensés.

**Figure 10**



Les données globales seront commentées dans le paragraphe suivant.

### **III) Problématique**

#### **Données locales**

Au vu des données locales et ce de manière globale, on remarque que la fourchette posologique la plus représentée est celle comprise entre 60 et 100 mg/jour de méthadone, les posologies dépassant les 100 mg/jour ne représentant qu'environ 5% de l'effectif global, les plus fortes doses étant de ce fait peu employées.

Il existe de grandes disparités entre départements. Seuls la Meurthe-et-Moselle, la Meuse et les Ardennes ont pour majorité des patients traités par des doses comprises entre 60 et 100 mg/jour, correspondant aux posologies d'entretien recommandées dans le Vidal. Pour trois départements (l'Aube, la Haute-Marne, la Marne), les fourchettes posologiques préférentiellement utilisées sont inférieures aux posologies d'entretien recommandées puisqu'elles sont comprises entre 40 et 60 mg/jour. Un département attire l'attention, celui des Vosges puisque les posologies utilisées semblent particulièrement basses, comprises entre 20 et 40 mg/jour, avec également la plus faible utilisation des posologies supérieures à 100 mg/jour (2%).

On peut donc dire que d'une part il existe une grande disparité dans les posologies utilisées entre les différents départements, avec parfois des posologies utilisées particulièrement basses. On ne peut malheureusement pas expliquer cette grande hétérogénéité.

D'autre part, les plus fortes posologies sont également différemment employées selon les départements et de manière générale peu utilisées.

Cet état des lieux amène plusieurs points de réflexion. Cette faible représentation des posologies supérieures à 100 mg/jour est-elle le reflet d'une réticence des cliniciens et du système de soins à prescrire de telles posologies? Cette faible représentation correspond-elle à une véritable réalité clinique, les patients nécessitant des posologies supérieures à 100 mg/jour

étant effectivement peu nombreux ? Que peut-on attendre de ces posologies élevées ? Quelle en est la sécurité d'utilisation ?

### **Objectifs**

Nous tenterons dans notre travail de dégager dans un premier temps quels sont les facteurs associés, caractérisant les patients bénéficiant des plus fortes doses de méthadone. Nous nous intéresserons par la suite aux avantages et inconvénients présentés par ces hauts dosages.

Pour ce faire, nous avons réalisé une revue de la littérature internationale.

### **Matériel et méthode**

Nous avons effectué notre revue avec les moteurs de recherche Pubmed, Sciencedirect, Google Scholar en utilisant les mots clés : "Methadone"[Mesh] AND ("high dose"[ALL Fields] OR "high dosage"[All fields]).

Nous avons sélectionné les articles parus en Anglais et en Français et avons exclu les articles n'étant pas disponibles dans leur intégralité.

**SECTION II**

**REVUE DE LA LITTÉRATURE**

## **I) Qu'est ce qu'un haut dosage méthadone?**

Il ne semble pas exister de consensus à ce sujet. Le National Institutes of Health recommande d'ailleurs des posologies supérieures ou égales à 60 mg par jour pour une efficacité optimale mais ne définit pas de plafond.<sup>30</sup>

Nous avons répertorié les études s'intéressant aux dosages de méthadone, quels que soient leurs objectifs, et les avons classées dans des tableaux récapitulatifs en fonction des valeurs seuils utilisées pour définir le haut dosage.

### **1) Etudes utilisant la valeur seuil de 60 mg par jour pour définir le haut dosage**

<b>Auteurs</b>	<b>Date</b>	<b>Pays</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Objectifs</b>
Maremmani et al <sup>31</sup>	1994	Italie	97	Comparaison des consommations d'opiacés illicites entre 3 groupes faibles/modérées/fortes doses de méthadone.
Hartel et al <sup>32</sup>	1995	USA	652	Comparaison des consommations d'opiacés illicites entre 2 groupes faibles/fortes posologies de méthadone.
D'Ippoliti et al <sup>33</sup>	1998	Italie	1503	Comparaison du taux de rétention entre 3 groupes (méthadone, naltrexone et « drug free »).
Johnson et al <sup>34</sup>	2000	USA	220	Comparaison des consommations d'opiacés illicites et du taux de rétention entre 4 groupes (levomethadyl-acetate, BHD, faibles/fortes posologies méthadone).

<b>Auteurs</b>	<b>Date</b>	<b>Pays</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Objectifs</b>
Bliesner et al <sup>35</sup>	2005	Allemagne	54	Comparaison des taux plasmatiques de testostérone entre un groupe méthadone fortes doses et un groupe BHD.
Athanasos et al <sup>36</sup>	2008	USA	71	Comparaison des QTc entre 4 groupes : faibles/fortes doses de méthadone, BHD et contrôle.

Concernant la réduction des consommations d'opiacés illicites, Johnson et al, Hartel et al ainsi que Maremmani et al concluent en un meilleur contrôle des consommations d'opiacés illicites pour les groupes bénéficiant de hauts dosages méthadone.

Concernant les taux de rétention, D'Ippoliti et al ainsi que Johnson et al retrouvent de meilleurs taux de rétention dans les groupes hauts dosages.

Pour conclure sur les études définissant le haut dosage avec comme valeur seuil 60 mg/jour, les résultats sont convergents et rapportent un meilleur contrôle des consommations d'opiacés illicites et un meilleur taux de rétention avec l'utilisation de hauts dosages.

## 2) Etudes utilisant la valeur seuil de 80 mg par jour pour définir le haut

### dosage

Auteurs	Date	Pays	Nombre de patients	Objectifs
Bellward et al <sup>37</sup>	1977	USA	12	Comparaison de la clairance rénale et du métabolisme hépatique de la méthadone entre deux groupes faibles/fortes posologies méthadone.
Tennant et al <sup>38</sup>	1987	USA	24	Comparaison des concentrations sériques entre 2 groupes « bons ou mauvais » répondeurs.
Maddux et al <sup>39</sup>	1991	USA	534	Comparaison des consommations d'opiacés illicites entre des groupes faibles/hauts dosages méthadone.
Caplehorn et al <sup>40</sup>	1991	Australie	238	Comparaison du taux de rétention entre 3 groupes faibles/modérées/fortes posologies de méthadone.
Banys et al <sup>41</sup>	1994	USA	38	Comparaison de la consommation d'opiacés illicites entre 2 groupes fortes/faibles posologies.
Ling et al <sup>42</sup>	1996	USA	225	Comparaison de la consommation d'opiacés illicites et du taux de rétention entre 2 groupes fortes/faibles posologies.
Torrens et al <sup>43</sup>	1996	USA	370	Détermination des variables ayant le plus d'impact sur le taux de rétention.
Strain et al <sup>44</sup>	1999	USA	192	Comparaison entre 2 groupes (faibles/fortes posologies méthadone) des consommations d'opiacés illicites et du taux de rétention.
Rhoades et al <sup>45</sup>	1998	USA	123	Comparaison entre 2 groupes (fortes et faibles posologies méthadone) des consommations d'opiacés, de cocaïne, du taux de rétention.
Guichard et al <sup>46</sup>	2003	France	339	Comparaison de la prévalence des consommations d'opiacés illicites et des injecteurs entre 6 groupes, faibles/modérées/fortes doses de méthadone et faibles/modérées/fortes doses de BHD.
Mohamad et al <sup>47</sup>	2010	Malaisie	64	Comparaison des taux de rétention entre deux groupes faibles/fortes doses de méthadone.

<b>Auteurs</b>	<b>Date</b>	<b>Pays</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Objectifs</b>
Bracken et al <sup>48</sup>	2012	USA	36	Comparaison des capacités cognitives entre deux groupes faibles/fortes posologies.
Adelson et al <sup>49</sup>	2013	USA	163	Etude des facteurs corrélés à la rétention, comparaison de deux groupes faibles/fortes doses de méthadone.
Mohamad et al <sup>50</sup>	2013	Malaisie	46	Comparaison des QTc entre deux groupes, faibles/fortes doses de méthadone.

Concernant les consommations d'opiacés illicites, Ling et al, Strain et al, Rhoades et al ainsi que Maddux et al retrouvent et ce de façon statistiquement significative moins de consommation dans les groupes fortes doses méthadone comparativement aux groupes faibles doses. Cependant, Banys et al ne retrouvent pas de différence statistiquement significative entre les groupes faibles et fortes doses de méthadone. On peut toutefois souligner le faible nombre de patients inclus (n=38) dans l'étude de Banys et al.

Concernant les taux de rétention, Caplehorn et al, Ling et al, Torrens et al, adelson et al, Mohamad et al retrouvent une différence statistiquement significative entre les groupes faibles et fortes doses de méthadone, le taux de rétention étant supérieur pour les groupes fortes doses. Cependant, Banys et al, Strain et al, Rhoades et al ne retrouvent pas de différence entre les groupes faibles et fortes doses.

Pour conclure sur les études ayant pour valeur seuil 80 mg/jour, on remarque que les résultats portant sur les consommations d'opiacés illicites sont plutôt convergents, à savoir que les fortes doses de méthadone permettent un meilleur contrôle des consommations d'opiacés illicites. Cependant, les résultats des études portant sur les taux de rétention sont plus mitigés. On notera enfin que la majorité des études a été réalisée aux Etats-Unis.

### 3) Etudes utilisant la valeur seuil de 100mg pour définir le haut dosage

Auteurs	Date	Pays	Nombre de patients	Objectifs
Maxwell et al <sup>51</sup>	1999	USA	265	Comparaison entre 2 groupes (fortes/faibles posologies méthadone) des consommations d'opiacés illicites, d'alcool, de benzodiazépines et des comorbidités psychiatriques
Maxwell et al <sup>52</sup>	2002	USA	245	Comparaison entre 2 groupes (fortes/faibles posologies méthadone) des consommations d'opiacés illicites, du taux de rétention et de la mortalité.
Shinderman et al <sup>53</sup>	2003	USA	32	Comparaison de l'activité du CYP350A4 entre 3 groupes faibles, hautes et très hautes posologies méthadone.
Donny et al <sup>54</sup>	2005	USA	5	Comparaison entre 3 groupes (faibles/fortes/très fortes doses) des consommations d'opiacés illicites et des effets euphorisants de l'héroïne.
Mc Carthy et al <sup>55</sup>	2005	USA	81	Comparaison entre 2 groupes (faibles/fortes posologies) des consommations d'opiacés illicites à l'accouchement et du syndrome de sevrage néonatal.
Peles et al <sup>56</sup>	2005	Israël	492	Détermination des facteurs prédictifs de rétention.
Routhier et al <sup>57</sup>	2007	USA	1	Cas d'un patient développant une torsade de pointe par allongement du QTc.
Epstein et al <sup>58</sup>	2009	USA	252	Comparaison des consommations d'opiacés illicites et de cocaïne entre 2 groupes faibles et fortes posologies méthadone.
Peles et al <sup>59</sup>	2009	Israël	613	Etude des facteurs prédictifs de rétention et de mortalité.
Fareed et al <sup>60</sup>	2009	USA	59	Comparaison entre 2 groupes (faibles/fortes posologies méthadone) des consommations d'opiacés illicites, de cocaïne et du taux de rétention.
Krantz et al <sup>61</sup>	2009	USA	—————	Revue de littérature pour l'élaboration de recommandations sur la surveillance cardiaque des patients sous méthadone.

<b>Auteurs</b>	<b>Date</b>	<b>Pays</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Objectifs</b>
Farred et al <sup>30</sup>	2010	USA	_____	Revue de littérature sur les dosages méthadone
Pizzaro et al <sup>62</sup>	2011	USA	174	Comparaison du syndrome de sevrage néonatal chez le nouveau né entre 3 groupes (mères avec posologies faibles, modérées et fortes de méthadone).
Mayet et al <sup>63</sup>	2011	Angleterre	155	Détermination de facteurs allongeant le QTc.
Hung et al <sup>64</sup>	2011	Chine	523	Impact du polymorphisme génétique sur les dosages méthadone.
Kennedy et al <sup>65</sup>	2012	USA	58	Comparaison entre 2 groupes (faibles/fortes posologies méthadone) des consommations d'opiacés illicites et de cocaïne.
Eiden et al <sup>66</sup>	2012	France	78	Analyse rétrospective des profils de patients recevant de fortes posologies de méthadone

Concernant la valeur seuil de 100 mg/jour, les études ont principalement pour objectifs la comparaison des consommations d'opiacés illicites, des taux de rétention et du métabolisme.

Nous intéressant par la suite à cette valeur seuil de 100 mg, nous détaillerons les articles suscités dans un chapitre ultérieur.

#### 4) Autres valeurs seuils retrouvées

Auteurs	Date	Pays	Nombre de patients	Objectifs	Valeurs
Stine et al <sup>67</sup>	1994	USA	125	Comparaison entre 4 groupes (faibles/fortes posologies de méthadone et BHD) des effets de la cocaïne sur les symptômes de sevrage.	65 mg/jour
Schottenfeld et al <sup>68</sup>	1997	USA	116	Comparaison des consommations d'opiacés illicites et de cocaïne entre 4 groupes (faibles/fortes posologies méthadone et BHD).	65 mg/jour
Blaney et al <sup>69</sup>	1999	USA	265	Comparaison entre 3 groupes (faibles/modérées/fortes doses méthadone) des consommations de substances illicites et des taux de rétention.	55 mg/jour
Farré et al <sup>70</sup>	2002	Espagne	1944	Comparaison des consommations d'opiacés illicites, du taux de rétention entre 4 groupes : faibles/fortes doses méthadone et BHD.	50 mg/jour
Donny et al <sup>71</sup>	2002	USA	11	Comparaison entre 3 groupes (faibles, modérées et fortes posologies méthadone) des consommations d'héroïne et de ses effets euphorisants.	120 mg/jour
Prieto et al <sup>72</sup>	2003	Espagne	8	Description d'une technique de détoxification « ultra-rapide » aux opiacés.	150 mg/jour
Peles et al <sup>73</sup>	2007	Israël	153	Etude de la corrélation entre posologies de méthadone, concentrations sériques de méthadone et allongement du QTc.	120 mg/jour
Peles et al <sup>74</sup>	2008	Israël	303	Prévalence de l'abus d'antidépresseurs tricycliques et de benzodiazépines chez des patients sous MMT.	150 mg/jour
Kamien et al <sup>75</sup>	2008	USA	268	Comparaison des consommations d'opiacés illicites, de cocaïne, des taux de rétention entre 4 groupes : faibles/fortes doses BHD et méthadone.	90 mg/jour

<b>Auteurs</b>	<b>Date</b>	<b>Pays</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Objectifs</b>	<b>Valeurs</b>
Lim et al <sup>76</sup>	2009	USA	68	Comparaison du syndrome de sevrage néonatal entre trois groupes dont les mères ont des posologies faibles/modérées/fortes	140 mg/jour

Indépendamment du seuil utilisé, la majorité des études s'intéressant aux consommations d'opiacés illicites retrouve un impact positif des hautes doses de méthadone. En effet, Schottenfeld et al, Farré et al, Donny et al et Kamien et al retrouvent des consommations d'héroïne moins importantes dans leurs groupes hauts dosages. Seul Blaney et al ne retrouvent pas d'impact positif des hautes doses sur les consommations d'héroïne.

Concernant les taux de rétention, Blaney et al, Kamien et al ne retrouvent pas de différence entre les groupes faibles/fortes doses. Pour leur part, Farré et al retrouvent une supériorité du groupe haut dosage mais qui n'est pas statistiquement significative.

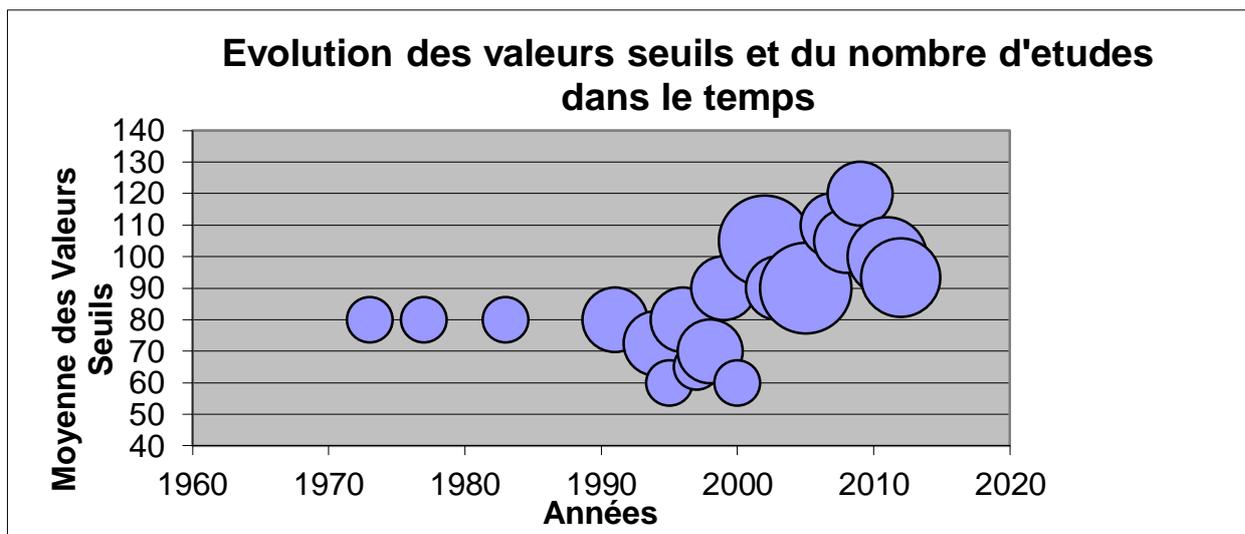
Deux études s'intéressent aux consommations de cocaïne et ne retrouvent pas de supériorité des hautes doses de méthadone (Kamien et al ; Schottenfeld et al).

Pour conclure ce chapitre, les résultats des études sont convergents et en faveur d'un impact positif des hauts dosages sur les consommations d'opiacés illicites, ce qui n'est cependant pas le cas pour les taux de rétention.

## 5) Quel constat peut-on tirer de ces études ?

D'un point de vue temporel, un fait marquant se dégage de cette revue de littérature : toutes les études définissant le haut dosage par des valeurs supérieures à 100 mg/jour ont été réalisées après 2000 (à l'exception de l'étude de Maxwell et al en 1999).

Comme le souligne Fareed dans son article de 2010, beaucoup d'études effectuées entre 1990 et 2000 s'intéressent à des doses comprises entre 60 et 100 mg par jour.<sup>30</sup> Depuis la fin des années 90 et le début des années 2000, la tendance est à l'étude de posologies supérieures à 100 mg par jour, la notion de haut dosage tendant à la hausse, comme nous l'illustrons dans la figure suivante.



**Figure 12 : Évolution des valeurs seuils dans le temps pondérée en fonction du nombre d'études (la surface des disques étant représentative du nombre d'études).**

Cependant, nous remarquons que bon nombre d'études réalisées après 2000 utilisent encore des valeurs seuils basses, traduisant probablement une certaine réticence des cliniciens à prescrire de fortes doses de méthadone.

Leavitt et al, dans un article publié en 2000, illustrent cette hypothèse par le terme de Glass Ceiling, que l'on peut traduire de façon littérale par « le plafond de verre », exprimant l'idée qu'en pratique clinique, les posologies dépassant le seuil de 100 mg/jour sont peu utilisées, et donc peu explorées.<sup>77</sup>

Nous nous intéresserons dans la suite de notre discussion aux posologies supérieures ou égales à 100 mg par jour et définirons ainsi notre valeur seuil pour les hautes doses (HD) de méthadone, brisant ainsi le « Glass Ceiling » évoqué par Leavitt.

## **II) Quels sont les facteurs associés aux hautes doses de méthadone ?**

### **1) Les facteurs physiologiques.**

#### **a) Le métabolisme.**

Plusieurs facteurs influencent le métabolisme de la méthadone, dont les principaux connus sont les complexes enzymatiques du cytochrome P450 par l'intermédiaire de ses isoformes, la protéine de transport glycoprotéine-P et les interactions médicamenteuses.

Plusieurs isoformes du cytochrome P450 ont été mis en évidence dans le métabolisme de la méthadone<sup>77</sup> :

- *2D6* : sa variabilité génétique est importante, avec des phénomènes de réplication du gène codant, pouvant provoquer chez les sujets porteurs un métabolisme accéléré.
- *1A2* : son activité varie d'un facteur 1 à 40 selon les patients mais n'est pas expliquée du fait d'un polymorphisme génétique.
- *3A4* : c'est l'isoforme le plus abondant retrouvé dans le foie et l'intestin, une grande variabilité d'action est retrouvée, sans polymorphisme génétique associé (facteur 1 à 30 au niveau hépatique et 1 à 11 au niveau

de l'intestin). Il est également impliqué dans le métabolisme d'autres médicaments tels que les benzodiazépines, antidépresseurs, anticonvulsivants, antibiotiques et antirétroviraux.

Shindermann et al, dans une étude de 2003, comparent de façon indirecte l'activité du cytochrome P450 3A4 sur 2 groupes de patients (faibles doses <110 mg/jour ; hautes doses  $\geq$ 110 mg/jour). Cette étude retrouve 50% de métaboliseur rapide dans le groupe hautes doses avec une activité du cytochrome P450 3A4 plus intense.<sup>53</sup>

D'autres isoformes sont retrouvés dans la littérature et semblent jouer un rôle secondaire dans le métabolisme de la méthadone :1A2, 2C9,2C19, 2B6, 2D6 et 2C8.<sup>53</sup>

Des variations interindividuelles existent dans l'activité de ces enzymes. Eap et al rapportent, en l'absence de toute co-médication, des variations de concentration sériques variant d'un facteur 1 à 17 entre deux patients recevant la même dose de méthadone.<sup>78</sup>

A ces variations physiologiques peuvent s'ajouter des interactions pharmacocinétiques par l'action de médication(s) pouvant inhiber ou induire l'activité des complexes enzymatiques que nous résumons dans le tableau suivant.<sup>22 78 79</sup>

Liste non exhaustive d'inducteur/ inhibiteur enzymatiques :

<b>Inducteurs enzymatiques</b>	<b>Inhibiteurs enzymatiques</b>
Anticonvulsivants : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, oxcarbazépine	Psychotropes : Fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine, quétiapine
Antirétroviraux : ritonavir, nelfinavir, névirapine,	Autres : Ciprofloxacine, kétoconazol, fluconazol
Autres : rifampicine, rifabutine, griséofulvine	

Cette liste, bien que non exhaustive doit attirer l'attention des cliniciens, la prévalence des comorbidités psychiatriques, somatiques à type d'infections étant élevée dans la population cible des patients sous traitement méthadone. En effet, l'utilisation d'inducteur(s) enzymatique(s) peut diminuer les concentrations sériques de méthadone, induisant des signes de sous dosage à type de recrudescence de symptômes de sevrage ou réveil de l'appétence pour l'héroïne. Inversement, l'utilisation d'inhibiteur(s) enzymatique(s) peut augmenter les concentrations sériques de méthadone, induisant des signes de surdosage à type de sédation voire de détresse respiratoire. Il semble donc important d'anticiper l'ajout ou l'arrêt d'un de ces médicaments et de réévaluer les posologies de méthadone en conséquence.

Le métabolisme de la méthadone fait également intervenir la glycoprotéine-P dans l'absorption et la distribution :

La méthadone est un substrat de cette glycoprotéine-P qui est codée par le gène ABCB1 situé sur le chromosome 7.

Levrain et al en 2008 ont étudié chez 98 patients traités par méthadone l'association entre polymorphisme du gène ABCB1 et posologies requises entre 2 groupes, hautes doses > 150mg/jour et faibles doses ≤ 150 mg/jour. L'étude a démontré une différence statistiquement significative entre les génotypes des 2 groupes. Un génotype particulier a été identifié et pour lequel les porteurs ont 5 fois plus de chance de nécessiter un haut dosage que les non porteurs. Les auteurs concluent que les variations génétiques du gène ABCB1 codant pour la glycoprotéine-P influencent le métabolisme et les doses de méthadone requises pour stabiliser les patients.<sup>80</sup>

De même, Hung et al, dans une étude de 2011 portant sur 523 patients, ont observé l'impact du polymorphisme génétique sur la dose de méthadone nécessaire à la stabilisation des patients en programme de soins par méthadone (MMT). Les auteurs ont comparé les génotypes de 3 groupes de patients en MMT (LD : dose <55mg ; MD : 55 ≤dose≤ 99mg ; HD : 100 ≤dose≤ 150mg) avec un groupe contrôle. Les auteurs retrouvent une différence significative pour le groupe HD par rapport au groupe contrôle pour les gènes ABCB1, CYP2B6, OPRM1, ANKM1 et DRD2. L'action synergique de ces génotypes explique, selon les auteurs, 53% des variations de doses. Pour le gène ABCB1 pris de manière isolée, un patient hétérozygote pour l'allèle en question (ABCB1 3435C>T) a 2,58 fois plus de chance de nécessiter un haut dosage méthadone (par rapport à un non porteur) et 7,95 fois plus pour un homozygote.<sup>64</sup>

S'intéressant également au gène ABCB1, Coller et al ont montré dans une étude comparative entre un groupe de patients en MMT (n=60) et un groupe contrôle (n=60), qu'un génotype particulier influençait la posologie de méthadone nécessaire à la stabilisation des patients en MMT. Les patients présentant deux copies d'une séquence codante identifiée recevaient une

dose moyenne de 98,3 mg/jour contre 58,6 mg/jour chez les porteurs d'une copie. Les auteurs émettent l'hypothèse d'une possible identification pour adapter au mieux les posologies en pratique clinique.<sup>81</sup>

Cependant, Barratt et al en 2012, dans une étude rétrospective (n=119), ont isolé 5 variantes du gène ABCB1 et ont comparé les doses de méthadone nécessaires à la stabilisation. Les auteurs ne retrouvent pas de différence significative entre les groupes.<sup>82</sup>

De même, Crettol et al, dans une étude prospective menée en 2006, ont comparé les génotypes entre 3 groupes de patients admis en MMT : un groupe stabilisé avec des doses comprises entre 40 et 80 mg/jour ; un groupe stabilisé avec des doses  $\geq 120$  mg/jour et un groupe non stabilisé avec des doses  $\geq 120$  mg/jour. Les auteurs concluent à une faible contribution du polymorphisme du gène ABCB1, ainsi que pour les isoformes du cytochrome P450, les doses de méthadone étant de ce fait peu influencées par un polymorphisme génétique.<sup>83</sup>

Enfin, Brittany et al, dans une récente méta-analyse, concluent à l'absence d'influence du polymorphisme génétique du gène ABCB1 et du CYP2B6.<sup>84</sup>

La variabilité interindividuelle du métabolisme de la méthadone semble marquée, quel que soit le mécanisme. Leavitt et al avancent le chiffre d'une variabilité d'un facteur 1 à 100 pour la clairance de la méthadone, ce qui engendre des situations cliniques parfois discordantes entre posologie élevée et non stabilisation du patient.<sup>77</sup>

Face à ces discordances et pour objectiver l'éventuel sous-dosage, plusieurs auteurs recommandent le dosage de méthadonémies.<sup>77 85</sup>

Strain, quant à lui, recommande le dosage de méthadonémies pour de très hautes doses de méthadone (>200 mg/jour) et ce afin de rassurer le prescripteur dans sa démarche clinique.<sup>86</sup>

Deux mesures sont possibles, d'une part la méthadonémie résiduelle, 24 heures environ après la dernière prise, d'autre part la méthadonémie 3 à 4 heures après la prise pour évaluer le pic plasmatique. Le dosage, exprimé en ng/ml peut prendre en compte soit uniquement la forme R, soit les formes R et S dans leur totalité.

Eap et al, dans une étude de 2000 portant sur 180 patients, ont montré qu'une méthadonémie résiduelle de 400 ng/ml (dosage des formes R et S) était la plus adéquate pour la stabilisation des patients. La grande variabilité interindividuelle du métabolisme a été démontrée puisque des posologies variant de 55 à 921 mg/jour de méthadone ont été nécessaires pour atteindre cette valeur de 400ng/ml.<sup>85</sup>

Il existe une corrélation entre posologie de méthadone et méthadonémie résiduelle mais qui, selon Leavitt et al, ne semble pas linéaire.<sup>77</sup>

**Tenor et al dans un article paru en 2003 émettent des corrélations entre méthadonémie résiduelle et clinique (signe(s) de sevrage) que nous résumons dans le tableau suivant.**<sup>87</sup>

Méthadonémie résiduelle (MR) en ng/ml.	Signes cliniques.
< 200ng/ml	Signes de sevrage, inefficacité thérapeutique.
200<MR<400	Atténuation ou disparition des signes de sevrage, blocage incomplet des récepteurs aux opiacés.
Méthadonémie résiduelle (MR) en ng/ml.	Signes cliniques.
400<MR<500	Pas de signe de sevrage, blocage complet des récepteurs aux opiacés.

Méthadonémie résiduelle (MR) en ng/ml	Signes cliniques.
MR>500	Signe de sevrage improbable

Pour Maxwell et Shindermann, des méthadonémies résiduelles de 800 à 1200 ng/ml sont parfois nécessaires pour stabiliser ces patients métaboliseurs rapides mais ces valeurs ne semblent pas faire consensus.<sup>51</sup>

Payte et al suggèrent que le pic plasmatique ne doit pas dépasser 2 fois la valeur de méthadonémie résiduelle, soit une fourchette de concentration sérique variant de 400 à 800 ng/ml.<sup>88</sup>

En conséquence, et comme le suggèrent Eap et al, des posologies supérieures à 100 mg/jour sont souvent nécessaires pour stabiliser les patients métaboliseurs rapides.<sup>85</sup>

De plus, le fractionnement des doses peut permettre l'obtention de taux sériques au pic n'induisant pas de signe de surdose et de taux sériques résiduels suffisants afin de prévenir les signes de sevrage.<sup>89</sup>

### **Synthèse des données**

*Si la variabilité interindividuelle du métabolisme de la méthadone semble indiscutable au vu de la littérature, nous ne pouvons cependant identifier de façon précise tous les mécanismes en jeu et quels en sont leurs poids. D'un point de vue génétique, les études sont divergentes et nous ne pouvons conclure à l'impact d'un gène et d'un allèle précis sur les dosages méthadone. Les tests génétiques semblent donc, à ce stade de la recherche, très peu utiles en pratique clinique. La pratique des méthadonémies peut se justifier lorsque des situations*

*cliniques discordantes apparaissent mais ne semble pas de rigueur en pratique clinique courante. Nous retiendrons enfin que les patients métaboliseurs rapides, quel que soit le mécanisme, peuvent nécessiter de hauts dosages méthadone avec parfois fractionnement des prises.*

### **b) L'indice de masse corporelle**

La littérature à ce sujet est très peu répandue et nous n'avons retrouvé qu'un article paru en 2002 dans Le Flyer où le Docteur Gerbaud rapportait les résultats préliminaires d'une étude du Docteur Wollf, présentée au Congrès Europad de 2002 à Oslo. Cette étude s'intéressait à une possible corrélation indice de masse corporelle, taux sériques de méthadone et donc adaptation posologique en fonction du poids. Pour ce faire, 48 patients ont été répartis en 4 groupes en fonction de leur IMC, que nous résumons dans le tableau suivant.

<b>Indice de Masse corporelle</b>	<b>Posologies</b>	<b>Nombre de patients</b>
IMC<18.5	20 à 90 mg/ jour	12
18.5<IMC<24.9	30 à 120 mg/ jour	12
25<IMC<29.9	50 à 160 mg/ jour	12
IMC>30	40 à 200 mg/ jour	12

Des méthadonémies résiduelles ont été réalisées pour chaque patient, celles-ci se révélant plus faibles dans les 2 groupes ayant un IMC > 25 comparés à celles des 2 groupes ayant des IMC plus faibles. Les auteurs soulignent le fait que les 2 groupes aux méthadonémies les plus

basses correspondent aux posologies de méthadone les plus élevées. Les auteurs ont conclu que, la méthadone étant lipophile et les tissus adipeux plus abondants chez les sujets obèses, les méthadonémies plus basses étaient expliquées par le stockage de la méthadone dans le tissu graisseux.<sup>90</sup>

Dole en 1973 avait soutenu cette hypothèse d'un stock tissulaire de la méthadone, agissant comme un régulateur des concentrations sériques. Il avait également évoqué l'hypothèse qu'un agoniste opioïde ayant une meilleure affinité tissulaire pourrait d'une part limiter l'effet d'une surdose par captation, et d'autre part limiter les symptômes de sevrage à distance de la dernière prise par relargage, permettant par la même occasion d'espacer les prises de produit de substitution.<sup>91</sup>

### **Synthèse des données**

*La littérature soutenant l'hypothèse d'une corrélation positive entre l'IMC et dose de méthadone est très limitée. D'autres études devraient être menées pour appuyer cette hypothèse. Malgré ce faible niveau de preuve, on peut toutefois, en pratique clinique, être attentif aux possibles fluctuations pondérales, qu'elles soient d'origine somatique ou psychiatrique, avec en perspective la possible nécessité de hauts dosages chez les patients ayant les plus forts IMC.*

## **2) Les facteurs pathologiques**

### **a) Les comorbidités psychiatriques**

Dans un article paru en 2008, Tenor et al rapportent qu'environ 50% des patients en MMT présentent une comorbidité psychiatrique de l'axe I ou II du DSM IV.<sup>92</sup>

Qu'en est-il des posologies de méthadone nécessaires à la stabilisation de ces patients ? Nous avons passé en revue les études comparatives s'intéressant aux posologies de ces patients particuliers, ayant bien souvent des prises en charge conjointes par des structures spécialisées en addictologies et des structures de psychiatrie de secteur, qu'elles soient intra ou extra hospitalières.

Dans une étude incluant 90 patients menée en 2000 par Maremmani et al, les posologies de méthadone nécessaires à la stabilisation (selon un critère de dépistage urinaire négatif pour l'héroïne) ont été comparées entre 2 groupes de patients : un premier groupe composé de 52 patients ne présentant pas de comorbidité psychiatrique et un deuxième composé de 38 patients présentant une comorbidité psychiatrique sur l'axe I du DSM IV. La posologie moyenne retrouvée dans le premier groupe était de 99 mg/jour (99+/-49) et de 154 mg/jour (154+/-84) dans le second groupe. Une différence statistiquement significative a été retrouvée entre les deux groupes.<sup>93</sup>

De même, Bleich et al, dans une étude prospective menée en 1999, ont comparé les posologies de méthadone à 12 mois après inclusion en MMT entre un groupe abuseur de benzodiazépine (n= 63) et un groupe non abuseur (n=85). Une différence significative a été

retrouvée entre les 2 groupes, avec des posologies moyennes respectives de 116,5 mg/jour et 99,4 mg/jour.<sup>94</sup>

Bleich et al toujours, en 2002, dans une étude portant sur 107 patients, ont comparé deux groupes, l'un abuseur de benzodiazépines et l'autre non abuseur. Les posologies moyennes retrouvées ont été respectivement de 145 mg/jour dans le premier groupe contre 90 mg/jour dans le deuxième.<sup>95</sup>

Peles et al, en 2007, dans une étude portant sur 90 patients en MMT, ont étudié les facteurs corrélés à la dépression. Une corrélation entre dose de méthadone et dépression a été retrouvée mais uniquement chez les patients abuseurs d'autres substances telles que la cocaïne, le cannabis, les benzodiazépines ou l'héroïne. Par ailleurs, les principaux facteurs de risque de dépression retrouvés étaient le sexe féminin, l'existence d'une comorbidité psychiatrique de l'axe I du DSM IV, l'abus ou l'usage de benzodiazépines et une posologie de méthadone supérieure à 120 mg/jour.<sup>96</sup>

De même, Schreiber et al ont comparé les scores de dépression à l'aide de l'échelle de Hamilton à l'inclusion dans une étude menée sur 75 patients dépendants à l'héroïne admis en MMT. Les scores étaient significativement plus élevés pour le groupe stabilisé par la suite avec des doses supérieures à 120 mg/jour (n=44) par rapport au groupe recevant des doses comprises entre 40 et 120 mg/jour.<sup>97</sup>

Maremmani et al en 2008, dans une étude portant sur 129 patients en MMT, divisés en deux groupes (avec ou sans comorbidité(s) psychiatrique(s)), comparent les taux de rétention, les consommations d'opiacés illicites et les posologies d'entretien de méthadone. Les auteurs

retrouvent des posologies moyennes plus élevées de façon statistiquement significative dans le groupe avec comorbidité(s) psychiatrique(s): 150 mg/jour dans ce groupe contre 120 mg/jour dans le groupe sans comorbidité psychiatrique. Par ailleurs, les consommations d'opiacés illicites sont moins importantes dans le groupe avec comorbidité(s) psychiatrique(s), dont les posologies sont plus élevées que dans l'autre groupe. Enfin, les taux de rétention sont meilleurs dans le groupe avec comorbidité(s) psychiatrique(s) que dans le groupe sans comorbidité.<sup>98</sup>

De même, Eiden et al en 2012, retrouvent dans une étude portant sur 78 patients que les hauts dosages méthadone (seuil de 130mg dans l'étude) sont de façon statistiquement significative associés à des comorbidités psychiatriques.<sup>66</sup>

Cependant, Wedekind et al, dans une étude prospective incluant 60 patients en MMT, ont comparé les posologies de méthadone entre un groupe avec comorbidité(s) psychiatrique(s) de l'axe I du DSM (n=30 ; 15 patients traités par D-L méthadone et 15 traités par L-méthadone) et un groupe sans comorbidité psychiatrique (n=28 ; 16 patients traités par D-L méthadone et 12 traités par L-méthadone). Une différence significative a été retrouvée entre le groupe « D-L méthadone avec comorbidité(s) psychiatrique(s) » (posologie moyenne=54,7 mg/j) et le groupe « D-L méthadone sans comorbidité » (posologie moyenne=84,1 mg/j). Les consommations de benzodiazépines, d'alcool et de cannabis étaient plus importantes dans le groupe avec comorbidité(s). On remarquera que la taille de l'échantillon est très faible et donc les résultats peu significatifs.<sup>99</sup>

Pour terminer ce chapitre et pour tenter d'apporter une explication à ces observations, Pacini et al dans une étude prospective parue en 2005 font l'hypothèse de propriétés

antipsychotiques et stabilisatrices de l'humeur de la méthadone. Les auteurs ont comparé trois groupes de patients (n=114) (un groupe sans TSO, un groupe méthadone à dose fixe et un groupe avec augmentation de dose), tous dépendants aux opiacés, hospitalisés pour épisodes psychotiques ou maniaques. Les patients dont la posologie de méthadone va être augmentée reçoivent, pour être stabilisés sur le plan psychiatrique, des doses moins élevées d'antipsychotiques et de thymorégulateurs.<sup>100</sup>

Enfin, Tenore et al dans une revue de littérature parue en 2008, rapportent des propriétés anxiolytiques et anti-dépressives de la méthadone, et font également le constat que les patients avec comorbidité(s) psychiatrique(s) reçoivent des posologies supérieures de 20 à 50 % comparativement aux patients sans comorbidité psychiatrique.<sup>92</sup>

**Tableau récapitulatif d'études portant sur les posologies de méthadone et la présence de comorbidités psychiatriques :**

Auteurs	Date	Nombre de patients	Objectif de l'étude	Posologies moyennes avec comorbidité(s)	Posologies moyennes sans comorbidité
Bleich et al	1999	148	Caractériser les patients abuseurs de benzodiazépine sous MMT.	116,5 mg/jour	99,4 mg/jour
Maremanni et al	2000	90	Comparaison des posologies et du taux de rétention entre 2 groupes.	154 mg/jour	99 mg/jour
Bleich et al	2002	107	Comparaison des posologies de méthadone entre 2 groupes : un groupe abuseur de benzodiazépines et un groupe non abuseur de benzodiazépines.	145 mg/jour	90 mg/jour

Auteurs	Date	Nombre de patients	Objectif de l'étude	Posologies moyennes avec comorbidité(s)	Posologies moyennes sans comorbidité
Peles et al	2007	90	Détermination des facteurs de risque de dépression dans un groupe de patients sous MMT.	> 120 mg/jour	< 120 mg/jour
Tenore et al	2006	286	Comparaison des posologies méthadone entre 2 groupes.	145 mg/jour	99 mg/jour
Maremmani et al	2008	129	Comparaison entre 2 groupes des posologies de méthadone, des taux de rétention, des consommations d'opiacés illicites.	150 mg/jour	120 mg/jour
Wedekind et al	2010	60	Etude des consommations de drogue chez les patients avec comorbidités psychiatriques.	54,1 mg/jour	84,1 mg/jour
Eiden et al	2012	78	Analyse rétrospective des profils de patients recevant de fortes posologies de méthadone	> 130 mg/jour	< 130 mg/jour

### **Synthèse des données**

*A l'exception d'une étude (Wedekind et al), tous les auteurs s'étant intéressés à une corrélation entre dosage méthadone et comorbidité(s) psychiatrique(s) de l'axe I du DSM retrouvent des doses plus élevées chez les patients au double diagnostic.*

*Nous soutenons donc l'idée que ces patients aux profils particuliers doivent faire envisager au clinicien la prescription de hauts dosages méthadone. Par ailleurs, une prise en charge conjointe entre structures spécialisées en addictologie et structures psychiatriques semble indispensable.*

## **b) L'hépatite C**

Dans une étude prospective portant sur 352 patients sous MMT, Wu et al se sont intéressés à l'impact du virus de l'hépatite C sur le métabolisme de la méthadone. Parmi l'ensemble de l'échantillon, 334 patients avaient une sérologie positive pour le virus de l'hépatite C (HCV+) et 18 patients avaient une sérologie négative (HCV-). Sans préciser les fourchettes posologiques, les auteurs retrouvent une différence statistiquement significative entre les groupes, le groupe HCV+ recevant des posologies de méthadone supérieures au groupe HCV- (+ 14,13mg/jour). Les auteurs émettent l'hypothèse d'un effet inducteur enzymatique du virus de l'hépatite C sur certains isoformes du CYP450.<sup>101</sup>

Dans une étude portant sur 1163 patients, Maxwell et al ont comparé les posologies moyennes de méthadone entre un groupe au sérodiagnostic positif pour le virus de l'hépatite C (HCV+) et un groupe au sérodiagnostic négatif (HCV-). Les posologies moyennes retrouvées sont plus élevées de façon statistiquement significative dans le groupe HCV+ (169mg/jour) que dans le groupe HCV- (100mg/jour). D'autres variables ont été testées et les auteurs retrouvent que cette différence de posologie moyenne en fonction du statut sérologique est indépendante de l'âge des patients, de l'ancienneté de leur dépendance, et de la durée de leur inclusion à un protocole méthadone. Les auteurs font, à ce sujet, l'hypothèse que l'infection par le virus de l'hépatite C, affection très répandue parmi la population de patients en MMT (transmission de l'infection par voie IV lors d'injections d'opiacés illicites, de cocaïne, mais aussi par voie sexuelle) pourrait modifier le métabolisme hépatique de la méthadone par l'intermédiaire du cytochrome P450 en agissant comme un inducteur enzymatique.<sup>102</sup>

De même, Okruhlica et al, dans une étude rétrospective portant sur 105 patients ont comparé les posologies moyennes de méthadone entre deux groupes de patients HCV+ et HCV-. Les résultats obtenus sont concordants avec ceux retrouvés par l'équipe de Maxwell, à savoir que le groupe HCV+ avait une posologie moyenne de 136 mg/ jour contre 105 mg/ jour pour le groupe HCV-. A ce jour aucune étude n'a démontré de manière formelle quel est le mécanisme exact qui semble augmenter le métabolisme de la méthadone.<sup>103</sup>

### **Synthèse des données**

*Les trois études retrouvées sont en faveur d'une corrélation entre infection par le virus de l'hépatite C et fortes doses de méthadone.*

*Nous soutenons l'idée que l'infection par le virus de l'hépatite C, affection très répandue parmi la population cible doit faire envisager au clinicien la prescription de hauts dosages.*

*La possible utilisation d'anti-retroviraux (effet inducteur enzymatique) et une hypothétique action directe du virus sur le métabolisme en sont les causes à ce jour identifiées.*

### **III) Quels sont les bénéfices attendus des hauts dosages ?**

#### **1) Une réduction des consommations d'opiacés illicites ?**

Comme nous l'avons vu précédemment, la réduction voire l'arrêt total des consommations est un des objectifs majeurs du traitement de substitution par méthadone. La littérature est relativement abondante à ce sujet et de nombreuses études ont comparé des posologies comprises entre 60 et 100 mg/jour (fourchette définie pour le haut dosage) à des posologies inférieures et concluent à une supériorité des hauts dosages pour le contrôle des consommations d'opiacés illicites. Nous passerons en revue dans ce chapitre les études s'intéressant à des posologies supérieures à 100 mg.

Maxwell et al, en 1999, dans une étude prospective portant sur 265 patients ont comparé les consommations d'opiacés illicites entre un groupe haut dosage = HD (n=164 ; augmentation des posologies >100 mg/j) et un groupe contrôle = C (n=101 ; posologies < 100 mg/j). La posologie moyenne du groupe HD était de 211 mg/jour tandis que la posologie du groupe C était de 69 mg/jour. Les auteurs ont effectué des dépistages urinaires de toxiques avant et après augmentation des posologies pour le groupe HD ainsi que pour le groupe LD. Les auteurs retrouvent un meilleur contrôle des consommations d'opiacés illicites dans le groupe HD que dans le groupe C.<sup>51</sup>

Maxwell et al toujours, en 2002, dans une étude prospective portant sur 245 patients ont comparé les consommations de produits illicites (héroïne, cocaïne, amphétamines,

barbituriques) entre 2 groupes de patients, le premier groupe recevant des posologies de méthadone supérieures à 100 mg/jour (groupe HD), le second recevant des posologies inférieures à 100 mg/jour (groupe LD). Les auteurs retrouvent une différence statistiquement significative entre les groupes avec 16% de dépistages urinaires (DU) positifs dans le groupe HD contre 36,6 % dans le groupe LD. Une différence statistiquement significative a également été retrouvée au sein du groupe HD, la dose moyenne de méthadone pour les patients avec DU négatif étant de 307 mg/jour contre 167 mg/ jour chez les patients avec DU positif.<sup>52</sup>

Donny et al, dans une étude prospective portant sur 11 patients, ont comparé les effets euphorisants de l'héroïne avec différents dosages de méthadone : 30, 60 puis 120 mg/j, chaque patient recevant successivement ces 3 dosages. Les auteurs retrouvent un meilleur contrôle des effets euphorisants de l'héroïne pour la posologie de 120 mg/j comparativement aux deux autres dosages. Les auteurs n'ont pas observé de différence sur les symptômes de sevrage aux 3 dosages, soutenant l'idée que des doses élevées de méthadone sont plus efficaces sur les consommations d'héroïne du fait d'un blocage des effets euphorisants par saturation des récepteurs pour des doses >100 mg/j.<sup>71</sup>

Donny et al toujours, dans une étude prospective portant sur 5 patients recevant successivement des posologies de 50, 100 puis 150 mg de méthadone, ont étudié les consommations d'héroïne, ses effets euphorisants et de renforcement positif aux 3 dosages méthadone. Les auteurs retrouvent une diminution des consommations d'héroïne, des effets euphorisants et renforçateurs pour les doses de 100 et 150 mg comparativement à la dose de 50 mg/j. Ces résultats confortent les résultats de la première étude de 2002 mais comme les

auteurs le soulignent et à juste titre, la taille de l'échantillon de cette étude est vraiment faible pour que ces conclusions apportent vraiment crédit à la première étude.<sup>54</sup>

McCarthy et al, dans une étude rétrospective de 2005 portant sur 81 femmes enceintes dépendantes aux opiacés, ont comparé les consommations de drogues illicites à l'accouchement et le syndrome de sevrage néonatal entre 2 groupes (HD= posologies  $\geq$  100 mg/j et LD= posologies  $<$  100 mg/j). Les auteurs retrouvent un meilleur contrôle des consommations d'opiacés illicites à l'accouchement dans le groupe HD que dans le groupe LD, sans différence sur le risque de survenue ou d'intensité d'un syndrome de sevrage néonatal.<sup>55</sup>

Hallinan et al, dans une étude rétrospective en 2006, ont comparé les posologies de méthadone entre deux groupes : un groupe dit répondeur (dépistages urinaires négatifs pour l'héroïne ; n=57) et un groupe non répondeur (dépistages urinaires positifs ; n=37). Les posologies retrouvées chez les répondeurs étaient plus élevées que chez les non répondeurs (143,2 vs 72,8 mg/jour). De même, le ratio dose/poids corporel était plus élevé chez les répondeurs (1,9 vs 1,1 mg/kg/jour).<sup>104</sup>

Fareed et al, dans une étude rétrospective portant sur 59 patients ont comparé les consommations d'opiacés illicites entre 2 groupes (HD= posologies  $\geq$  100 mg/j et LD= posologies  $<$  100mg/j). Les auteurs retrouvent un meilleur contrôle des consommations d'opiacés illicites dans le groupe HD que dans le groupe LD et ce de manière statistiquement significative. Par ailleurs, les auteurs ont utilisé un index de sévérité des addictions (Addiction Severity Index= ASI, score à l'admission et score en fin d'étude). Seul le groupe

HD présente une différence statistiquement significative pour l'ASI consommation de drogue (ASI=0.26 à l'admission ; ASI= 0.17 en fin d'étude ; p=0.0002).<sup>60</sup>

Epstein et al en 2009, dans une étude prospective randomisée menée en double aveugle portant sur 252 patients entrés en MMT, ont comparé les consommations d'héroïne entre deux groupes : un groupe LD= dose fixe de 70 mg/jour de méthadone (n=126) et un groupe HD= dose fixe de 100 mg/jour de méthadone (n=126). Les auteurs concluent à une différence statistiquement significative entre les 2 groupes, avec un meilleur contrôle des consommations d'opiacés illicites dans le groupe HD.<sup>58</sup>

De la même façon, Kennedy et al, dans une étude prospective portant sur 58 patients ont comparé deux groupes : un groupe LD= dose fixe de 100 mg/jour de méthadone (n=45) et un groupe HD= doses variables comprises entre 100 et 190 mg/jour. Aucune différence entre les groupes concernant les consommations d'opiacés illicites n'a été retrouvée. Cependant, les auteurs appellent à la prudence quant à ces résultats, soulignant le faible nombre de patients inclus dans l'étude.<sup>65</sup>

### **Synthèse des données**

*Nous avons répertorié neuf études s'intéressant à l'impact des hauts dosages méthadone sur les consommations d'opiacés illicites. Six de ces études sont prospectives et cinq parmi celles-ci concluent à une diminution des consommations d'opiacés illicites avec des doses supérieures ou égales à 100 mg/j. Enfin, trois études rétrospectives apportent les mêmes conclusions. Au vu de la littérature, bien que peu étoffée et relativement récente (7 études sur 8 parues après 2000), nous soutenons l'idée d'un bénéfice des hauts dosages méthadone sur le contrôle des consommations d'opiacés illicites.*

## **2) L'allongement de la durée de rétention aux soins ?**

Comme nous l'avons déjà vu, plusieurs études ont été menées pour comparer les taux de rétention entre différents groupes de patients, faibles et fortes doses, avec comme valeur seuil 80 mg/ jour de méthadone pour définir le haut dosage. Les résultats étaient pour le moins mitigés, certaines études rapportant une supériorité des posologies supérieures à 80 mg, d'autres études ne retrouvant pas de bénéfice. Nous nous intéresserons donc dans ce chapitre aux études utilisant la valeur seuil de 100 mg/ jour.

Caplehorn et al, dans une étude rétrospective portant sur 307 héroïnomanes entrés dans un programme de soins par méthadone (MMT), ont comparé les durées de rétention au programme de soins entre deux groupes (groupe HD= dose fixe de 120 mg/j ; groupe LD= dose fixe de 80 mg/j). Les auteurs retrouvent une meilleure durée de rétention et ce de façon statistiquement significative pour le groupe HD que pour le groupe LD avec respectivement 1150 et 660 jours.<sup>105</sup>

Maxwell et al en 1999, dans une étude prospective portant sur 265 patients retrouvent une corrélation positive entre dose de méthadone et taux de rétention, 86% des patients appartenant au groupe HD étaient encore dans le programme à 12 mois (taux de rétention à 65% pour l'ensemble des patients traités dans la clinique).<sup>51</sup>

Maxwell et al toujours, dans une étude prospective portant sur 245 patients sur une période de 152 semaines ont comparé les taux de rétention entre 2 groupes HD et LD. Les auteurs retrouvent une durée de rétention supérieure pour le groupe HD (moyenne de 123,5 semaines) comparativement au groupe LD (moyenne de 94,2 semaines).<sup>52</sup>

Peles et al, dans une étude rétrospective portant sur 492 patients admis en MMT entre 1993 et 2003 se sont intéressés aux facteurs prédictifs de rétention. Deux groupes ont été comparés: un groupe A (n=366 ; durée de rétention >13 mois) et un groupe B (n=76 ; 4< durée de rétention< 14 mois). Les auteurs retrouvent un taux de rétention à un an de 45% en 1993 contre 90.9% en 2003 pour les 2 groupes confondus. La posologie moyenne retrouvée en 1993 était de 90 mg/jour contre 126 mg/jour en 2003. La posologie moyenne était plus élevée dans le groupe A (132,6 +/-51.6 mg/jour) que dans le groupe B (108.6 +/-46.5 mg/jour).<sup>106</sup>

Peles et al toujours, ont poursuivi l'étude précédemment citée pour étendre sa durée à 15 ans. Le total de patients inclus était porté cette fois à 613 patients. Les résultats obtenus ont été similaires. Les prédicteurs de rétention étaient la dose de méthadone supérieure ou égale à 100 mg/jour, l'âge supérieur à 30 ans à l'admission, l'absence de consommation de cocaïne et de benzodiazépine à 1 an après l'admission, être marié ou vivre en concubinage.<sup>59</sup>

Ces 2 études, menées par Peles et al, se chevauchent sur 2 décades et permettent d'une part d'observer une tendance à la hausse dans les posologies de méthadone utilisées et d'autre part de corréler cette hausse à une amélioration des taux de rétention à 1 an, soutenant l'hypothèse que les hauts dosages méthadone permettent de retenir les patients dans le circuit de soins.

Fareed et al, dans une étude rétrospective portant sur 59 patients, ont comparé les taux de rétention entre un groupe HD= doses  $\geq$  100 mg/j (n=25) et un groupe LD= doses < 100 mg/j (n=34). Les auteurs ne retrouvent pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes.<sup>60</sup>

Enfin, et de manière générale concernant le taux de rétention, Roux et al ont étudié les facteurs prédictifs de non adhésion aux soins dans un groupe de 145 patients entrés dans un programme méthadone et ce de manière prospective. Les auteurs retrouvent 4 facteurs prédictifs de mauvaise adhésion présents en prétraitement qui sont : le sexe féminin, l'usage de cocaïne, d'alcool et des difficultés socio-économiques comme l'absence de logement stable. Un facteur est retrouvé comme prédictif d'une mauvaise adhésion aux soins et ce après induction du traitement par méthadone, à savoir une posologie inadéquate de méthadone.<sup>107</sup>

### **Synthèse des données**

*La littérature s'intéressant aux hauts dosages méthadone est peu étoffée. Deux études prospectives et trois études rétrospectives retrouvent un bénéfice des hauts dosages sur le taux de rétention. Une étude rétrospective bénéficiant d'un faible échantillon ne retrouve pas de bénéfice. La littérature s'intéressant aux doses comprises entre 60 et 100 mg/j était plus mitigée sur ce point. Au vu de la littérature existante, nous soutenons l'idée d'une amélioration des taux de rétention avec les fortes doses de méthadone.*

### **3) Une réduction du risque infectieux et du taux de mortalité ?**

Comme nous l'avons vu dans notre partie introductive, l'utilisation des TSO permet de réduire le risque infectieux et diminue les taux de mortalité parmi la population des patients dépendants aux opiacés mais existe-t-il un effet dose protecteur de la méthadone ?

Connock et al, dans une revue de littérature mettent en évidence une réduction du taux de mortalité, des comportements à risque d'infection par le HIV et de la criminalité avec la mise en place du traitement par méthadone mais la question d'un effet dose n'est pas abordée.<sup>108</sup>

Hartel et al dans une étude rétrospective menée sur 622 patients entrés en MMT ont comparé la prévalence du HIV en fonction des dosages méthadone entre trois groupes et retrouvent une prévalence moins élevée de manière statistiquement significative dans le groupe ayant le plus fort dosage (>80 mg/j). Les auteurs concluent à un effet dose protecteur. La durée du traitement et donc le taux de rétention est également défini comme étant un facteur protecteur.<sup>109</sup>

Deux études effectuées par Maxwell et al ont comparé les taux de mortalité entre 2 groupes, faibles (<100 mg/jour) et fortes (>100mg/jour) doses de méthadone. Les auteurs n'ont pas retrouvé de différence entre les 2 groupes sur le taux de mortalité.<sup>51 52</sup>

Caplehorn et al quant à eux ont mis en évidence une diminution du risque de mortalité de manière indirecte, par augmentation des taux de rétention du fait de hauts dosages méthadone. Le taux de mortalité était de 5,6/1000 pour les patients en MMT contre 15,8/1000 pour les patients sortis du programme de soins. De même, les patients appartenant au groupe HD

avaient deux fois plus de chance d'être en vie pendant les 3 premières années d'entrée en MMT comparativement aux patients du groupe LD.<sup>105</sup>

De même, Van Ameijden et al, dans une étude prospective, ont étudié la corrélation entre dosage méthadone et risque de mortalité. Dans un programme méthadone bas seuil, les auteurs ont comparé la mortalité entre un groupe témoin (n=466 ; pas de méthadone) et trois autres groupes :  $5 < \text{dose} < 50$  mg/j (n=822) ;  $55 < \text{dose} < 70$ mg/j (n=362) ;  $\text{dose} > 75$  mg/j (n=316). Les auteurs retrouvent respectivement pour ces 3 groupes des risques relatifs de mortalité, comparativement au groupe témoin, de 0,49, 0,18 et 0,21. Les auteurs concluent à un effet dose protecteur sur le risque de mortalité.<sup>110</sup>

Enfin, Liao et al, dans une étude rétrospective portant sur 33549 patients retrouvent une corrélation entre dosage méthadone et réduction du taux de mortalité, le taux de mortalité retrouvé le plus faible étant celui des patients appartenant au groupe ayant le plus haut dosage ( $>60$  mg/j). Les auteurs rapportent des résultats similaires pour des dosages méthadone supérieurs à 100 mg/jour mais ne présentent pas leurs résultats de façon claire.<sup>111</sup>

### **Synthèse des données**

*Très peu d'études s'intéressent à l'impact des hauts dosages sur la mortalité des patients traités par méthadone. Deux études prospectives ne retrouvent pas de bénéfice des hautes doses sur la mortalité tandis qu'une étude rétrospective retrouve une diminution significative. Une étude conclue en une corrélation positive entre dose de méthadone et diminution du risque de mortalité.*

*Nous n'avons pas retrouvé d'étude s'intéressant spécifiquement à une corrélation entre fortes doses de méthadone et risque infectieux.*

*Le niveau de preuve pour soutenir des conclusions est donc très faible. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, les hauts dosages permettent d'améliorer les taux de rétention et diminuent l'usage d'opiacés illicites. On peut donc penser et ce de façon indirecte, que les hauts dosages permettent de diminuer le risque infectieux et le risque de mortalité chez les patients dépendants aux opiacés sous MMT.*

#### **4) Une réduction des consommations de cocaïne ?**

La consommation de cocaïne chez les patients dépendants aux opiacés reste problématique puisqu'il n'existe à ce jour aucun traitement spécifique validé de la dépendance ou du mésusage de cocaïne.

Nous citerons à ce sujet Karila et al, qui dans une revue de littérature de 2011 émettent l'hypothèse de plusieurs molécules ciblant la dépendance à la cocaïne telles que la N-acétylcystéine, le topiramate (agents glutamatergiques), le vigabatrin (agent gabaergic), le méthylphénidate (traitement de substitution dans ce cas) et le disulfiram. Les auteurs soulignent que des études futures devront être menées pour supporter ces résultats qui semblent préliminaires.<sup>112</sup>

La méthadone permet-elle, avec un effet dose de réduire ces consommations ?

Avant de s'intéresser à l'impact des hauts dosages de méthadone sur les consommations de cocaïne, nous passerons en revue la littérature existante sur l'impact du traitement par méthadone à des posologies plus faibles, que nous résumons dans le tableau suivant.

<b>Auteurs</b>	<b>Date</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Résultats</b>
Dunteman et al <sup>113</sup>	1992	526	Diminution des consommations de cocaïne chez les patients admis en MMT.
Strain et al <sup>114</sup>	1993	247	Diminution des consommations de cocaïne corrélée à la posologie de méthadone.
Strain et al <sup>115</sup>	1994	51	Diminution des consommations corrélée à l'augmentation de posologie de méthadone.
Borg et al <sup>116</sup>	1995	109	Diminution des consommations de cocaïne à 6 et 53 mois après inclusion dans l'étude.
Schottenfeld et al <sup>68</sup>	1997	116	Pas de diminution des consommations de cocaïne avec la mise sous méthadone, sans effet dose.

<b>Auteurs</b>	<b>Date</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Résultats</b>
Magura et al <sup>117</sup>	1998	1038	Diminution ou arrêt des consommations de cocaïne chez environ 50% des patients admis en MMT
Borg et al <sup>118</sup>	1999	133	Diminution des consommations de cocaïne chez les patients admis en MMT, avec un effet temps dépendant.
De Maria et al <sup>119</sup>	2000	167	Diminution des consommations de cocaïne chez les patients admis en MMT mais très faible taux de rétention à 12 mois donc résultats peu significatifs.
Kamien et al <sup>75</sup>	2008	268	Pas de différence de consommation de cocaïne entre un groupe forte dose (90mg/jour) et un groupe faible dose (45mg/jour).

Cinq études prospectives (Strain et al ; Borg et al ; De Maria et al) et deux études rétrospectives (Dunteman et al ; Magura et al) retrouvent une diminution des consommations de cocaïne sous méthadone.

Une étude prospective (Schottenfeld et al) ne retrouve pas de diminution des consommations de cocaïne avec la mise sous méthadone. Une étude prospective ne retrouve pas d'effet dose de la méthadone sur les consommations de cocaïne mais ne s'intéresse pas à l'impact de l'admission en MMT (Kamien et al).

La littérature semble donc en faveur d'un impact positif du traitement par méthadone pour réduire les consommations de cocaïne, certaines études rapportant un effet dose de la méthadone.

Les hauts dosages méthadone ont-ils un intérêt supplémentaire sur ces consommations ?

Fareed et al, dans leur étude rétrospective de 2009 (seuil de 100mg/jour) ne retrouvent pas de diminution statistiquement significative dans le groupe forte dose de méthadone, comparativement au groupe faible dose.<sup>60</sup>

De même, Epstein et al dans leur étude prospective de 2009 portant sur 252 patients, ont comparé l'impact de la posologie de méthadone sur les consommations de cocaïne. Les auteurs ne retrouvent pas de différence entre un groupe de patients traités par 70 mg/j de méthadone et un autre groupe traité par 100 mg/j.<sup>58</sup>

Supportant ces résultats, Kennedy et al, dans leur étude prospective de 2012 (seuil de 100 mg/jour) portant sur 58 patients ne retrouvent pas de diminution des consommations de cocaïne en lien avec une forte dose de méthadone. Cependant et comme nous l'avons vu précédemment, les auteurs appellent à la prudence en raison de la taille de l'échantillon.<sup>65</sup>

A contrario, Tennant et al, dans une étude prospective portant sur 74 patients traités par méthadone et abuseurs de cocaïne ont comparé les consommations de cocaïne après augmentation de la posologie journalière de méthadone (jusqu'à 160 mg/jour). Les auteurs retrouvent une diminution significative des consommations de cocaïne après augmentation. Des méthadonémies résiduelles ont été effectuées après une prise de 100 mg de méthadone et les auteurs rapportent des valeurs inférieures à 100 ng/ml, la cocaïne apparaissant ici comme accélérant la cinétique d'élimination de la méthadone.<sup>120</sup>

Peles et al, dans une étude rétrospective portant sur 421 patients, ont comparé les dosages de méthadone (après 13 mois d'inclusion en MMT) entre 4 groupes : un groupe A (cocaïne positive à l'admission, arrêt à 13 mois) ; un groupe B (cocaïne positive à l'admission et à 13 mois) ; un groupe C (cocaïne négative à l'admission, positive à 13 mois) ; un groupe D (cocaïne négative à l'admission, négative à 13 mois). Les posologies moyennes du groupe A (176 mg/j) étaient supérieures aux groupes B (161 mg/j), C (122mg/j) et D (119 mg/j). Les auteurs concluent à un effet dose dépendant de la méthadone sur l'arrêt de la cocaïne.<sup>121</sup>

Peles et al toujours, dans une étude rétrospective portant sur 492 patients retrouvent une nette diminution des consommations de cocaïne chez les patients en MMT recevant de hautes doses de méthadone (>100 mg/jour).<sup>106</sup>

### **Synthèse des données**

*Une étude prospective et deux études rétrospectives concluent à l'intérêt des hauts dosages sur la consommation de cocaïne. Cependant, une étude rétrospective et deux études prospectives ne retrouvent pas d'impact des hauts dosages sur la diminution des consommations de cocaïne. La littérature est donc très mitigée à ce sujet, nous ne pouvons donc conclure concernant ce point. La question reste donc ouverte et d'autres études devraient compléter ces recherches.*

## **5) Une réduction des consommations d'alcool ?**

D'un point de vue épidémiologique, Laqueil et al rappellent que la polyconsommation, et notamment la consommation d'alcool parmi les patients en MMT est sous-estimée par les soignants et bien souvent sous verbalisée par les patients.<sup>122</sup>

Backmund et al rapportent qu'environ 30% des patients traités par méthadone présentent une dépendance à l'alcool.<sup>123</sup>

Srivastava et al, quant à eux, dans une revue de littérature, retrouvent selon les études une prévalence concernant la dépendance à l'alcool variant entre 13 et 31% chez les patients traités par méthadone.<sup>124</sup>

Enfin, les consommations dans cette population semblent avoir débuté plus tôt dans l'adolescence, sont plus graves en intensité et fréquemment associées à des comorbidités de l'axe 1 du DSM et des personnalités pathologiques de type antisocial. La dépendance à l'alcool est un facteur d'échec du traitement par méthadone, avec des taux de rétention plus faibles et des rechutes plus fréquentes parmi cette population.<sup>122</sup>

D'un point de vue pharmacocinétique, l'alcool accentue le pic plasmatique de méthadone à 3-4 heures post prise puis accentue la pente d'élimination (pharmacocinétique en cloche).

Tennant et al préconisent la réalisation de méthadonémies résiduelles lorsqu'une consommation d'alcool est associée du fait d'un possible sous dosage par accentuation de la pente d'élimination.<sup>125</sup>

D'un point de vue clinique, Laqueil et al rapportent une modification de l'efficacité de la méthadone avec une sensation euphorisante au pic plasmatique (effet turbo), recherchée chez des patients possiblement sous dosés ou à la recherche de sensation.<sup>122</sup>

Nous nous intéresserons dans un premier temps à la littérature existante concernant l'impact du traitement par méthadone sur les consommations d'alcool que nous résumerons dans le tableau suivant.

<b>Auteurs</b>	<b>Date</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Résultats</b>
Schut et al <sup>126</sup>	1973	100	Augmentation de la consommation d'alcool après 18 mois d'instauration d'un traitement par méthadone.
Marcovici et al <sup>127</sup>	1980	60	Pas de modification des consommations d'alcool après 6 mois d'instauration d'un traitement par méthadone.
Stimmel et al <sup>128</sup>	1982	625	Diminution des consommations d'alcool après 29 mois d'instauration d'un traitement par méthadone.
Rounsaville et al <sup>129</sup>	1982	533	Pas de modification des consommations d'alcool après 6 mois d'instauration d'un traitement par méthadone.
Fairbank et al <sup>130</sup>	1993	513	Pas de modification des consommations d'alcool après 1 an d'instauration d'un traitement par méthadone.
Gossop et al <sup>131</sup>	2000	753	Pas ou très peu d'évolution des consommations d'alcool après 1 an d'instauration d'un traitement par méthadone
Rittmannsberger et al <sup>132</sup>	2000	68	Augmentation non significative des consommations d'alcool après 50 mois d'instauration d'un traitement par méthadone.
Caputo et al <sup>133</sup>	2002	359	Diminution des consommations d'alcool à 4 semaines après instauration du traitement.
Lubrano et al <sup>134</sup>	2002	84	Corrélation entre faible posologie de méthadone et craving pour l'alcool et l'héroïne, les deux étant liés.

Comme nous pouvons le constater, les résultats des études sont divergents concernant d'une part l'impact de l'instauration d'un traitement par méthadone et d'autre part concernant un possible effet dose sur les consommations d'alcool.

Les deux études retrouvant une augmentation des consommations d'alcool sous MMT sont rétrospectives (Schut et al ; Rittmannsberg et al), contrairement aux études retrouvant une diminution des consommations d'alcool qui sont prospectives (Stimmel et al, Caputo et al) et utilisent une méthodologie plus solide.

Contrairement aux études s'intéressant aux consommations d'héroïne ou de cocaïne (variable qualitative : dépistage positif ou négatif), l'alcool est une variable quantitative. En effet, il existe des confusions dans certaines études entre abus, dépendance, seuil de consommation excessive, ce qui rend les résultats difficiles à interpréter. On peut émettre l'idée que cette difficulté tient au fait que l'usage d'alcool soit socialement acceptable, contrairement à l'usage de cocaïne ou d'héroïne. En effet, les études portant sur les consommations de produits illicites ne s'attachent pas à différencier l'usage simple, le mésusage ou la dépendance et se basent sur un système binaire : positif ou négatif au dépistage urinaire.

La littérature concernant l'impact de hauts dosages méthadone sur les consommations d'alcool semble être limitée.

Maxwell et al, rapportent une possible diminution du craving pour l'alcool avec la prescription de hauts dosages méthadone mais ces propos, tirés de l'expérience clinique des auteurs, ne sont soutenus par aucun chiffre à l'appui.<sup>51</sup>

Nava et al en 2008 ont réalisé une étude prospective portant sur 218 patients dépendants à l'héroïne et dépendants à l'alcool et se sont intéressés à l'impact de l'instauration d'un TSO

(méthadone et BHD à différents dosages) sur les consommations et le craving pour l'alcool. Les auteurs retrouvent pour la méthadone une diminution des consommations d'alcool avec une supériorité pour les hauts dosages à 1 et 3 mois après instauration du traitement. La BHD était par ailleurs plus efficace à la posologie de 32 mg/jour comparativement à la méthadone à la dose de 200 mg/jour sur le craving et les consommations d'alcool.<sup>135</sup>

Contrairement aux résultats rapportés précédemment, Fareed et al, dans une étude rétrospective portant sur 59 patients ont comparé les ASI pour l'alcool entre 2 groupes, doses modérées et fortes doses et ne retrouvent pas de supériorité pour le groupe fortes doses, l'introduction de méthadone ne permettant pas d'améliorer l'ASI alcool, quelle que soit la dose de méthadone utilisée.<sup>60</sup>

De même, Eiden et al dans une étude rétrospective étudiant le profil de patients traités par des hauts dosages ne retrouvent pas de différence significative pour les consommations d'alcool entre 2 groupes faibles et fortes doses de méthadone.<sup>66</sup>

### **Synthèse des données**

*La littérature concernant l'efficacité des hauts dosages méthadone est peu étoffée. De plus, pour la majorité de ces études, la consommation d'alcool n'est pas l'objet principal de recherche. Seule une étude prospective randomisée retrouve un bénéfice des hauts dosages méthadone sur les consommations et le craving pour l'alcool, avec en perspective la possible utilisation préférentielle de la buprénorphine. Deux études rétrospectives ne retrouvent pas de supériorité des hauts dosages. Nous ne pouvons donc conclure à l'intérêt des fortes doses de méthadone dans la réduction des consommations d'alcool.*

## **6) Une réduction des consommations de benzodiazépine ?**

D'un point de vue épidémiologique, les consommations de benzodiazépines (abus ou dépendance) chez les patients traités par méthadone semblent être un problème majeur puisque les prévalences retrouvées dans différentes études sont élevées.

En effet, Lintzeris et al rapportent des chiffres de prévalence (abus et dépendance confondus) variant de 18 à 50%.<sup>136</sup>

De même, Gelkopf et al rapportent des prévalences encore plus élevées puisqu'ils estiment la dépendance aux benzodiazépines chez les patients en MMT à 66.3% vie entière et à 50.8% de dépendance actuelle.<sup>137</sup>

Toujours concernant la prévalence, Brand et al rapportent 32% de consommateurs occasionnels contre 52% de consommateurs réguliers. Les benzodiazépines les plus consommées répertoriées sont : le diazépam, le flunitrazépam et l'alprazolam. De plus, les patients abuseurs ou dépendants aux benzodiazépines présentent plus de troubles psychiatriques associés tels que des symptômes anxieux, dépressifs, des troubles du sommeil. Cependant, les auteurs ne peuvent se prononcer sur le lien de causalité qu'il existe entre consommations de benzodiazépines et troubles psychiatriques associés (benzodiazépine comme réponse à ces symptômes ou symptômes induits par l'utilisation prolongée ?).<sup>138</sup> Quel que soit le lien de causalité, il semble que les benzodiazépines sont dans cette population particulière utilisées pour gérer des symptômes tels que l'anxiété, l'insomnie, la dysphorie, le

sevrage ou la gestion d'effets déplaisants induits par d'autres substances psychoactives telle que la cocaïne.<sup>139</sup>

Backmund et al rapportent chez les abuseurs de benzodiazépines en MMT une plus forte prévalence de polyconsommations (héroïne, cocaïne, cannabis et alcool).<sup>123</sup>

D'un point de vue pharmacologique et clinique, Stitzer et al rapportent un effet « boost » une heure après la prise du TSO chez les consommateurs de benzodiazépines.<sup>140</sup>

Lintzeris et al rapportent des effets sédatifs et euphorisants chez les patients en MMT pour des doses de 10 à 20 mg de diazépam.<sup>141</sup>

Lintzeris et al toujours, soulignent dans un article de 2009 que certaines études rapportent un possible effet inhibiteur enzymatique des benzodiazépines sur le CYP450 et notamment l'isoforme 3A4, accentuant le pic plasmatique de la méthadone et renforçant donc ses effets.<sup>136</sup>

Cependant, Preston et al, Pond et al ne retrouvent pas d'interaction cinétique.<sup>142 143</sup>

La littérature s'intéressant à l'évolution des consommations de benzodiazépines après introduction d'un traitement par méthadone semble très restreinte, la plupart des études décrivant la prévalence de ces consommateurs.

Gelkopf et al, dans une étude rétrospective portant sur 213 patients entrés en MMT, ont comparé les consommations de benzodiazépines à l'initiation et à 12 mois après instauration

de la méthadone : 44.6% des patients abuseurs ont stoppé les benzodiazépines à 12 mois mais 27,4% des patients non abuseurs à l'entrée le sont à 12 mois. Les auteurs concluent à une réduction significative des consommations de benzodiazépines à l'instauration de la méthadone mais ne se sont pas intéressés à un possible effet dose dépendant de méthadone.<sup>137</sup>

De même, Specka et al, dans une étude prospective sur 2 ans portant sur 345 patients ont comparé les consommations de benzodiazépines à l'entrée dans le programme de soins et à la fin de l'étude. Les auteurs rapportent de manière générale une décroissance légère des consommations de benzodiazépines la première année et qui se stabilise par la suite. Les auteurs rapportent un effet dose dépendant de la méthadone sur les consommations de benzodiazépines uniquement pour les 9 premiers mois de l'étude.<sup>144</sup>

Bleich et al, dans une étude rétrospective portant sur 196 patients retrouvent également une diminution des consommations de benzodiazépines après l'introduction de la méthadone à 1 an : passage de 55 à 43% d'abuseurs. Les auteurs n'ont pas étudié une possible corrélation entre posologie de méthadone et réduction des consommations.<sup>95</sup>

Seuls Maxwell et al rapportent une diminution des consommations de benzodiazépines avec de hauts dosages méthadone. Les auteurs expliquent l'abus de benzodiazépines par un sous dosage méthadone. Cependant, ces conclusions sont tirées de l'expérience clinique des auteurs qui n'apportent aucun chiffre à l'appui.<sup>51</sup>

### Synthèse des données

*Seule une étude rapporte une diminution des consommations de benzodiazépines avec de hauts dosages mais le niveau de preuve semble très insuffisant. Deux études concluent à une diminution des consommations à l'instauration du traitement mais ne s'intéressent pas à un effet dose dépendant. Enfin, une étude prospective retrouve une corrélation positive entre dose de méthadone et diminution des consommations de benzodiazépines mais de manière limitée dans le temps.*

*Nous ne pouvons donc tirer de conclusion concernant l'intérêt des hauts dosages. La question reste donc ouverte.*

## **IV) Quels sont les inconvénients présentés par les hauts dosages ?**

### **1) Un effet cardio-toxique dose dépendant ?**

La méthadone telle qu'elle est commercialisée contient un mélange racémique de R et S méthadone, la forme S étant la plus impliquée dans le principal effet cardio-toxique, l'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme.<sup>145 146 147</sup>

Crettol et al ont par ailleurs mis en évidence un génotype codant pour l'iso forme 2B6 du CYP 450 responsable d'un métabolisme lent de la forme S de la méthadone. Cet isoforme serait par conséquent un facteur de risque d'allongement du QTc.<sup>83</sup>

D'un point de vue physiologique, l'intervalle QT correspond à la dépolarisation et à la repolarisation ventriculaire. La mesure de cet intervalle doit être corrigée par une formule (formule de Bazett :  $QTc = QT \text{ mesuré} / \sqrt{RR}$ ) pour aboutir au QT corrigé (QTc). La Food and Drug Administration définit une valeur seuil de 450 ms, indépendamment du sexe.<sup>148</sup> On peut toutefois retrouver des variations selon les auteurs, certains définissant différents seuil en fonction du sexe.<sup>149 150</sup> Au-delà de 500ms, le risque de développer une torsade de pointe conduisant à une fibrillation ventriculaire est élevé. Si les allongements du QT sont asymptomatiques, les torsades de pointe et arythmies ventriculaires peuvent se traduire sur le plan clinique par des vertiges, syncopes, palpitations voire des arrêts cardiorespiratoires. Les symptômes d'alerte peuvent être absents et conduirent à une mort subite dans certains cas.

D'un point de vue physiopathologique, ces troubles sont provoqués par blocage de canaux potassiques codés par le gène HERG K.<sup>150</sup>

D'un point de vue épidémiologique, Pani et al, dans un article paru en 2009 estiment la prévalence d'allongement du QTc chez les patients en MMT entre 2 et 4%, avec un taux de mortalité extrêmement faible.<sup>151</sup> Cependant, Chou et al, dans une revue de la littérature rapportent des prévalences variant de 0 à 37% selon les études.<sup>152</sup>

Bien qu'utilisée depuis les années 60, les effets cardio-toxiques de la méthadone ont été peu étudiés et ce jusqu'au début des années 90, avec un intérêt grandissant dans les années 2000.

Pour illustrer ce propos, Pearson et al, dans une étude rétrospective publiée en 2005, se sont intéressés aux effets secondaires liés à la méthadone rapportés à la Food and Drug Administration ou FDA. Entre 1969 et 2002, seuls 59 cas d'allongement du QTc ou de torsade de pointe ont été enregistrés (posologie moyenne de 345 mg/j). Seuls 3 cas ont été rapportés avant 2000 contre 56 après 2000. Les auteurs ont émis plusieurs hypothèses à ce sujet évoquant la possibilité d'une sous-évaluation de ce risque avant les années 2000, d'une évolution à la hausse des posologies ou de possibles interactions avec de nouvelles molécules (médication ou drogues illicites).<sup>153</sup>

Les études rapportant un allongement du QTc pour des posologies de méthadone comprises entre 60 et 100mg/jour sont en faveur d'une surveillance électrocardiographique, mais existe-t-il un effet dose dépendant ? Qu'en est-il pour les hauts dosages méthadone ?

Peles et al, dans une étude portant sur 138 patients en MMT, ont étudié la corrélation entre dose de méthadone et QTc. Les auteurs ont trouvé une corrélation positive entre dose de

méthadone et augmentation du QTc pour le groupe abuseur de cocaïne, mais n'ont pas retrouvé cette corrélation chez les patients non abuseurs de cocaïne.<sup>73</sup>

Roy et al quant à eux, dans une étude rétrospective incluant 180 patients en MMT, ne retrouvent pas de corrélation entre consommation de cocaïne et allongement du QTc. Par ailleurs, 20 patients ont présenté une augmentation du QTc > 450ms, sans effet dose de la méthadone retrouvé.<sup>154</sup>

De même, Maremmani et al ont étudié parmi un échantillon de 83 patients en MMT (dose moyenne 170,9 mg/j) l'incidence d'allongement de QT et la possible corrélation avec la dose de méthadone. Parmi l'échantillon, 83.1% des sujets présentaient une augmentation du QTc, sans dépasser 500ms, sans effet dose dépendant retrouvé.<sup>155</sup>

Cependant, Martell et al, dans une étude prospective portant sur 132 patients en MMT retrouvent une corrélation entre dose de méthadone et augmentation du QTc, l'allongement le plus significatif du QTc ayant été retrouvé pour le groupe haut dosage (doses comprises entre 110 et 150 mg/jour).<sup>156</sup>

Martel et al toujours, en 2005, dans une étude prospective regroupant 160 patients admis en MMT, ont étudié la corrélation entre dose de méthadone et augmentation du QTc. A 6 mois en analyse univariée, seule l'augmentation de dose est corrélée à l'allongement du QTc (posologie moyenne de 80 mg/j). A 12 mois, la dose de méthadone était faiblement corrélée à l'allongement du QTc (posologie moyenne de 90 mg/j).<sup>157</sup>

De même, Anchersen et al, dans une étude prospective incluant 173 patients en MMT, retrouvent une corrélation entre posologie moyenne de méthadone et allongement du QTc. Huit patients présentaient un QTc > 500 ms, aucun ne recevait une dose < 120 mg/jour (posologie moyenne de 150 mg/jour).<sup>158</sup>

Krantz et al, dans une étude rétrospective portant sur 17 patients sous MMT traités par de fortes doses (dose moyenne 397 mg/j) ayant présenté une torsade de pointe retrouvent une corrélation positive modérée entre augmentation du QTc et dose de méthadone.<sup>159</sup>

De même, Fanoë et al, dans une étude rétrospective, ont étudié la corrélation entre dosage de méthadone, allongement du QTc et survenue de syncope sur un échantillon de 450 patients en MMT. Les auteurs retrouvent une corrélation positive entre l'augmentation de dose de méthadone et l'augmentation du QTc. Les auteurs concluent que les hauts dosages méthadone sont corrélés avec une augmentation du QTc et la survenue de syncope mais ne définissent pas de seuil pour le haut dosage.<sup>160</sup>

Ehret et al, dans une étude rétrospective menée sur 247 patients dépendants aux opiacés, ont comparé un groupe méthadone (n=167 ; groupe M) et un groupe non traité par méthadone injecteur d'opiacés illicites (n=80 ; groupe C). Les QTc retrouvés dans le groupe M sont significativement plus longs que dans le groupe C, avec une faible corrélation positive entre hautes doses de méthadone et allongement du QTc (dose moyenne= 100 mg/j). Trois autres variables sont associées à l'allongement significatif du QTc : l'hypokaliémie, l'abaissement du taux de prothrombine et la présence de médicaments inhibiteurs du CYP450 3A4.<sup>161</sup>

Mayet et al, sur un échantillon de 89 patients en MMT ont étudié la prévalence des QTc allongés et les variables associées à cet allongement. La prévalence de l'augmentation du QTc était de 18.1%. Aucune variable testée n'a été associée seule à l'augmentation du QTc mais l'association cocaïne et posologie élevée de méthadone était prédictive de l'allongement du QTc.<sup>63</sup>

Devant le grand nombre de facteurs de risques à prendre en compte dans la pratique clinique et devant l'absence de protocole de surveillance validé, Krantz et al dans une revue de littérature ont émis plusieurs recommandations concernant la surveillance du QTc. Les experts préconisent un ECG pré-thérapeutique, puis à 30 jours après induction, puis annuel. En cas de posologie > 100 mg/jour, de survenue de syncope, des ECG supplémentaires doivent être réalisés. En cas de QTc compris entre 450 et 500 ms, la balance bénéfice risque doit être réévaluée. En cas de QTc > 500 ms, les experts recommandent une diminution de posologie de méthadone (donc admettent implicitement un effet dose dépendant), l'élimination de facteur concomitant allongeant le QTc et si besoin, envisager une thérapie alternative telle que la BHD, qui n'a pas d'incidence sur le QTc.<sup>61</sup>

Cependant, Pani et al, dans une revue de littérature de 2013, ne retrouvent pas de stratégie de surveillance du risque cardiaque ayant prouvé son efficacité. Ils insistent sur le fait que les possibles contraintes liées à la surveillance électrocardiographique systématique ne doit pas être un frein au traitement par méthadone. De plus, les auteurs soulignent le fait qu'il n'existe pas de plafond clairement défini à partir duquel le risque d'allongement et de torsade de pointe sont avérés.<sup>162</sup>

### Synthèse des données

*D'une part, quelle que soit la posologie, la méthadone est un facteur de risque d'allongement du QTc. Concernant un effet dose dépendant induisant de ce fait un risque pour les hauts dosages, la littérature est mitigée. Selon les études, on retrouve une corrélation variant d'absente à modérée entre augmentation des doses et augmentation du QTc. De plus, bon nombre d'études ne donnent pas d'information sur les QTc de référence (avant instauration du traitement par méthadone) permettant de suivre une évolution et d'autres facteurs associés à de possibles allongements du QTc ne sont pas renseignés. La recherche d'association(s) synergique(s) de ces facteurs de risques d'allongements semble essentielle. Il est donc important pour le prescripteur de connaître et repérer ces facteurs de risques. La communication entre les différents acteurs médicaux (prescripteurs), intervenant dans la prise en charge de patients en MMT, semble donc primordiale. (annexe 2).*

## 2) Des dysfonctions sexuelles doses dépendantes ?

La prévalence de la dysfonction sexuelle chez les patients traités par méthadone varie selon les études de 30 à 100%.<sup>163</sup>

Cet effet secondaire, particulièrement fréquent demande donc de la part du clinicien sa recherche active, le sujet n'étant pas forcément abordé de façon aisée par le patient.

Nous n'avons retrouvé aucune étude spécifique aux dysfonctions sexuelles en lien avec les hauts dosages méthadone. Cependant, une partie de la littérature s'intéresse à un potentiel effet dose dépendant corrélé aux dysfonctions sexuelles chez les patients en MMT.

Etudiant la relation entre dose de méthadone et taux plasmatique de testostérone, Mendelson al ont comparé deux groupes de patients (n=38) : groupe faible dosage (doses comprises entre 10 et 60mg/jour) et groupe fort dosage (doses comprises entre 80 et 150mg/jour). Les taux de testostérone ont été mesurés et les auteurs ont retrouvé des taux plasmatiques plus faibles pour le groupe fortes doses. Par ailleurs, une réduction des doses permettait d'obtenir des taux de testostérone en norme.<sup>164</sup>

De même, Cicero et al ont comparé les taux plasmatiques de testostérone et les volumes éjaculatoires entre 3 groupes de patients : un groupe en MMT (n=29), un groupe consommateur d'héroïne (n=16) et un groupe non consommateur d'opiacé (n=43). Les auteurs retrouvent des taux plasmatiques de testostérone moins élevés dans le groupe MMT comparativement aux deux autres groupes ainsi qu'un volume éjaculatoire moins élevé.<sup>165</sup>

Teusch et al, quant à eux, ont comparé la dysfonction sexuelle entre un groupe MMT (n=37), un groupe « psychotique » et un groupe « névrotique » avec un groupe contrôle. Les auteurs retrouvent une baisse de libido ainsi qu'une dysfonction orgasmique plus fréquentes dans le groupe MMT par rapport au groupe contrôle. Par ailleurs, les auteurs ne retrouvent pas d'effet dose de la méthadone.<sup>166</sup>

Chekuri et al ont étudié la prévalence de dysfonctions sexuelles dans un groupe de 66 patients en MMT, en comparaison avec un groupe contrôle (population générale). Les auteurs retrouvent des troubles de la fonction érectile chez 55% des patients, une diminution du désir sexuel chez 84% des patients. Concernant l'éjaculation précoce, les auteurs retrouvent une prévalence trois fois plus élevée que dans la population générale et fait important, soulignent que pour 63% des patients éjaculateurs précoces, l'héroïne les a aidés à améliorer cette fonction, ceci étant potentiellement un risque de rechute.<sup>167</sup>

De même, Zhang et al, dans une étude portant sur 612 sujets de sexe masculin, ont trouvé une détérioration des fonctions sexuelles après entrée en MMT et un effet dose dépendant. L'âge apparaît également comme facteur péjoratif. Les principaux troubles observés (comparaison avant/après entrée en MMT) étaient la dysfonction érectile et l'anéjaculation. La baisse de libido et l'éjaculation précoce ne sont pas apparues comme statistiquement significatives.<sup>168</sup>

Jaafar et al, dans une étude de 2013, retrouvent une prévalence de dysfonction érectile chez les patients traités par méthadone (68%) supérieure à la population générale, avec comme facteur de risque principal parmi cette population l'âge avancé. La dose de méthadone n'était pas corrélée à la dysfonction érectile.<sup>169</sup>

Brown et al quant à eux, dans une étude portant sur 92 patients en MMT, ne retrouvent pas d'association entre trouble de la fonction érectile, trouble de la libido chez ces patients comparativement à la population générale. De plus, les auteurs n'ont pas observé de baisse des taux plasmatiques de testostérone et de prolactine liée à la mise sous méthadone. Seule la fonction orgasmique était altérée avec un effet dose du fait de la méthadone.<sup>170</sup>

Contrairement à Brown, Quaglio et al, dans une étude portant sur 212 patients de sexe masculin bénéficiant d'un traitement de substitution aux opiacés (méthadone ou BHD), retrouvent une plus forte prévalence de la dysfonction érectile dans le groupe méthadone.<sup>171</sup>

Une étude ne retrouve cependant aucun lien entre traitement par méthadone et dysfonction sexuelle. En effet, Pagin et al ont étudié sur 24 patients traités par méthadone la survenue de dysfonction sexuelle et n'ont fait état d'aucun trouble pour des posologies variant de 40 à 120 mg/jour. On remarquera toutefois le faible échantillon de cette étude, rendant les résultats moins significatifs.<sup>172</sup>

Comme le rappellent Brown et al dans un article paru en 2007, la dysfonction sexuelle induite par la méthadone semble admise au vu de la littérature, l'effet dose étant par ailleurs mitigé. Cependant, d'autres étiologies doivent être recherchées avec en premier lieu une iatrogénie par de possibles autres médications. Nombreux traitements psychotropes peuvent en effet provoquer une dysfonction sexuelle, ce qui semble être aussi le cas d'antihypertenseurs. Des comorbidités psychiatriques telle que la dépression doivent aussi être recherchées.<sup>163</sup>

De façon plus détaillée, un faible taux plasmatique de testostérone induit une baisse de libido et les auteurs rappellent que des patchs hormonaux peuvent dans ce cas trouver leurs indications. D'un point de vue hormonal, la bromocriptine pourrait également améliorer la

fonction sexuelle par régulation du taux de prolactine (possiblement augmenté sous méthadone).

De plus, un trouble de la fonction érectile devra faire rechercher une étiologie organique au trouble : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, athérosclérose, diabète, maladie pulmonaire chronique obstructive (liste non exhaustive).

### **Synthèse des données**

*La littérature est convergente pour dire que le traitement par méthadone provoque des dysfonctions sexuelles (quelle qu'en soit la nature). Nous n'avons pas retrouvé d'étude s'intéressant spécifiquement à l'impact des hauts dosages. Deux études retrouvent un effet dose de la méthadone dans la survenue de dysfonction(s) sexuelle(s) et deux études ne retrouvent pas de corrélation.*

*Le traitement par méthadone provoque des dysfonctions sexuelles mais nous ne pouvons conclure à un effet dose dépendant, l'impact des hauts dosages restant à être exploré.*

### **3) La dépression respiratoire**

Effet secondaire potentiellement létal, la dépression respiratoire peut se développer après ingestion de méthadone, particulièrement chez les sujets ayant une faible tolérance aux opiacés.<sup>27</sup>

D'un point de vue physiopathologique, la méthadone induit une diminution dose dépendante de la pression artérielle en oxygène (PaO<sub>2</sub>), avec augmentation des temps inspiratoires et expiratoires.<sup>173</sup>

Santiago et al, dans une étude publiée en 1980, rapportent une diminution de la sensibilité des chémorécepteurs au dioxyde de carbone et à l'oxygène pendant les deux premiers mois de traitement par méthadone. La tolérance semble par la suite complète en ce qui concerne la régulation des récepteurs au dioxyde de carbone, mais reste incomplète pour les récepteurs périphériques sensibles à l'hypoxie.<sup>174</sup>

Cette tolérance respiratoire incomplète pourra entraîner, même chez les patients traités au long cours par méthadone, une dépression respiratoire en cas d'augmentation élevée et brutale des taux plasmatiques, quel que soit le mécanisme.<sup>27</sup>

Cependant, la période la plus à risque de développer une dépression respiratoire semble la phase d'induction de la méthadone. En effet, Zador et al, dans une étude rétrospective portant sur 238 patients décédés traités par méthadone, retrouvent un risque majoré dans la première semaine de traitement. La majorité des cas de décès était liée à des polyconsommations de substances psychoactives ayant un effet dépresseur sur le système nerveux central

(benzodiazépine, héroïne, alcool, antidépresseur). Seuls 7 cas ont été attribués à la méthadone uniquement. Les auteurs appellent à la prudence dans l'augmentation des doses. De par la demi-vie longue de la méthadone, une toxicité par effet cumulatif peut entraîner une dépression respiratoire.<sup>175</sup>

De même, Hugbart et al, dans une étude rétrospective portant sur 25 sujets décédés ayant été exposés à la méthadone rapportent dans 72 % des cas une association concomitante de benzodiazépine, d'alcool, d'opiacés ou de cannabis (plusieurs associations fréquentes). Les auteurs rapportent comme facteur de risque de décès par dépression respiratoire : une pathologie pulmonaire existante, la prise de substance ayant une action dépressive sur le système respiratoire, une forte dose de méthadone (pas de précision sur le seuil), une faible tolérance (risque maximum dans les 2 semaines post induction), une pathologie hépatique ou la prise de substance ayant une interaction avec le CYP 450 (3A4, 2B6 et 2D6).<sup>176</sup>

Cousins et al définissent également la phase d'induction comme étant particulièrement à risque (les deux premières semaines) mais rapportent également un risque majoré dans le mois suivant une sortie du circuit de soins avec arrêt de la méthadone.<sup>177</sup>

Crettol et al rappellent que la dépression respiratoire est la principale cause de décès liés aux surdoses de méthadone, celle-ci étant favorisée par la prise concomitante de benzodiazépine, d'alcool ou d'autres opiacés.<sup>178</sup>

Heinzer, dans un article paru en 2009, s'intéresse aux troubles respiratoires nocturnes liés à la prise chronique d'opiacés et rapporte une possible survenue de troubles respiratoires pouvant s'apparenter aux apnées du sommeil avec hypopnées voire pauses respiratoires. L'auteur

recommande de dépister les symptômes évocateurs comme un sommeil fragmenté, des étouffements nocturnes ou une somnolence diurne.<sup>179</sup>

### **Synthèse des données**

*Nous n'avons pas retrouvé d'étude s'intéressant à l'impact des hauts dosages sur la dépression respiratoire.*

*Cependant, l'effet dépresseur respiratoire de la méthadone semble être potentiellement dose dépendant. Il conviendra donc au prescripteur d'augmenter les doses progressivement, en fonction de la tolérance et de surveiller particulièrement les patients bénéficiant de hauts dosages en repérant les facteurs pouvant faire varier de façon brutale à la hausse les taux plasmatiques.*

**SECTION III**

**DISCUSSION ET CONCLUSION**

## **I) Résumé des résultats**

### **1) Bénéfices liés à l'utilisation des hauts dosages méthadone**

Cette revue de la littérature internationale nous permet de tirer plusieurs conclusions concernant l'utilisation de hauts dosages.

Certains facteurs tels que les comorbidités psychiatriques, le surpoids, l'infection par l'hépatite C, un métabolisme élevé peuvent imposer la prescription de hauts dosages.

La littérature est en faveur d'un impact positif de posologies de méthadone parfois très largement supérieures à 100 mg/j pour diminuer les consommations d'opiacés illicites. Deux mécanismes semblent impliqués : la suppression des symptômes de sevrage et surtout le blocage des récepteurs opioïdes. La poursuite de ces consommations chez les patients en MMT ne présentant pas forcément de symptôme de sevrage semble donc constituer l'indication idéale à une utilisation de hauts dosages méthadone. Un plafond, fixé de manière arbitraire et dogmatique par les prescripteurs semble donc être un frein au succès du traitement par méthadone, dont un des objectifs principaux reste l'arrêt des consommations d'opiacés illicites.

Le succès de ce traitement reste très dépendant de l'adhésion aux soins, chez des patients souvent peu compliants et peu observants. La littérature rapporte une amélioration de cette adhésion (taux de rétention) avec l'utilisation de hauts dosages. Aucune recommandation

claire n'est d'ailleurs fixée quant à la durée du traitement par méthadone qui dans certains cas devra être prolongé de nombreuses années voire prescrit de façon illimitée.

Comme nous l'avons vu dans cette revue de littérature, le métabolisme de la méthadone est très variable d'un individu à l'autre, les hauts dosages méthadone étant nécessaires parfois pour stabiliser les patients métaboliseurs rapides. L'intérêt des méthadonémies reste limité en pratique courante mais peut aider le clinicien dans des situations cliniques nécessitant de fortes voire très fortes doses de méthadone pour supprimer les symptômes de sevrage.

Enfin, une meilleure adhésion aux soins et une diminution des consommations d'opiacés illicites permettent de réduire le risque infectieux et le risque de mortalité.

## **2) Une relative sécurité d'emploi**

La prescription de méthadone à de fortes doses, au vu des données de la littérature est relativement sûre si l'on respecte l'installation progressive d'une tolérance physique aux opiacés, le principal risque étant la dépression respiratoire.

Concernant le risque cardiaque, une surveillance est nécessaire, surtout chez les patients ayant des facteurs de risques allongeant le QT qu'il conviendra de corriger, ceci ne devant pas entraver l'instauration d'un traitement par méthadone ou une augmentation de posologie.

Enfin, il conviendra au clinicien de repérer et de rechercher, de façon active si besoin, l'apparition de dysfonction sexuelle pouvant être facteur d'arrêt du traitement.

### **3) Ce qu'il reste à explorer :**

L'intérêt des hauts dosages méthadone reste mitigé concernant les sujets polyconsommateurs. Ce point reste problématique puisque les substances les plus souvent impliquées, à savoir l'alcool, la cocaïne, les benzodiazépines, peuvent avoir un impact d'une part sur le métabolisme de la méthadone, d'autre part potentialiser les effets secondaires à type de dépression respiratoire et allongement du QTc.

Plusieurs études se sont intéressées à un effet dose dépendant de la méthadone sur les consommations de cocaïne et de benzodiazépines mais les résultats de ces études ne sont pas homogènes. D'autres études, prospectives, randomisées, menées en double aveugle devraient être réalisées pour pouvoir tirer des conclusions.

Concernant l'alcool, une confusion fréquente est retrouvée dans les études concernant les niveaux de consommation, la distinction entre dépendance et mésusage étant souvent peu claire. Comme pour la cocaïne et les benzodiazépines, les résultats des études sont hétérogènes et nous ne pouvons donc pas tirer de conclusions sur l'impact des hauts dosages.

Concernant le contrôle des effets secondaires liés aux hautes doses, il n'existe pas de recommandation internationale faisant consensus, ce qui potentiellement peut priver certains patients nécessitant ces hautes doses, par réticence des cliniciens.

Enfin, la mise en place de programmes de soins par méthadone permet de réduire la criminalité, de favoriser la réinsertion. Cependant, l'impact des hauts dosages sur ces questions d'ordre social n'a pas été étudié.

#### **4) Limites de notre travail :**

L'exploration des effets des hauts dosages méthadone étant relativement récente, nous n'avons retrouvé que peu d'études s'intéressant spécifiquement à des posologies supérieures à 100 mg/jour. A ce faible nombre d'études s'ajoute une méthodologie souvent rétrospective, avec parfois peu de patients inclus, altérant donc de ce fait la puissance statistique des résultats obtenus.

## **II) Signification clinique**

L'utilisation de hauts dosages méthadone ne correspond pas aux besoins de la majorité des patients en MMT. La mise en place de plafonds posologiques, qu'ils soient dictés par le prescripteur ou les instances médicales, peut mettre en échec la réussite du traitement chez certains patients, avec les conséquences désastreuses que cela peut engendrer.

Certaines situations cliniques doivent donc attirer l'attention du prescripteur et lui faire envisager, au cas par cas la prescription de hautes doses de méthadone :

- les patients poursuivant la consommation d'opiacés illicites sous traitement.
- les patients présentant un double diagnostic : dépendance aux opiacés et comorbidité psychiatrique.

- les patients en surpoids.

- les patients infectés par le virus de l'hépatite C.

- les patients métaboliseurs rapides ou recevant un traitement inducteur du CYP 450.

Lorsque les posologies nécessaires pour la stabilisation dépassent largement le seuil de 100 mg/jour, des méthadonémies peuvent être pratiquées afin de contrôler les taux sériques et guider le prescripteur dans l'obtention de la dose adéquate.

La part du nombre de patients traités par méthadone (comparativement à la BHD) augmente en France. Cependant, la méthadone reste encore bien souvent prescrite en seconde intention, après échec du traitement par BHD. Cette plus faible utilisation peut être expliquée d'une part par les modalités de prescription plus contraignantes de la méthadone, dictées par les politiques de santé, mais aussi par une réticence des cliniciens du fait de possibles effets secondaires. Afin de maximiser les chances de réussite de la mise en place de ce traitement, la recherche d'une posologie adéquate, sans plafond imposé de façon dogmatique semble indispensable. Cette prescription devra bien sûr faire l'objet d'une surveillance adéquate, bien que non codifiée de façon claire. La connaissance des différents facteurs influençant le métabolisme, la survenue d'effets secondaires semble donc essentielle pour mener à bien cette surveillance et prescrire le traitement avec un maximum de sécurité. Les échanges entre professionnels de santé sont également primordiaux, puisque l'ajout ou le retrait de certaines thérapeutiques peuvent modifier le métabolisme, et de ce fait induire des effets secondaires ou être facteurs de rechute en cas de sous dosage.

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Michel Reynaud. *Traité d'addictologie*. Médecine-Science Flammarion, Paris (2006).
2. Cadet-Taïrou A, Dambélé S. Héroïne et autres opiacés. Disponible en ligne sur <<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/da13her.pdf>>.
3. Beck F, Legleye S, Spilka S, Briffault X, Gautier A, Lamboy B, Léon C, Wilkin JC. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2005. Tendances: Point sur la Recherche en cours OFDT (2006). Disponible en ligne sur <<http://www.hal.inserm.fr/halshs-00584226/>>
4. Cadet-Taïrou A, Gandilhon M. Marchés, substances, usagers: les tendances récentes (2011-2012). Disponible en ligne sur <[http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/publi/tend/tend86.html?utm\\_source=feedburner&utm\\_medium=feed&utm\\_campaign=Feed%3A+OFDT-Nouveautes+\(OFDT+Nouveaut%C3%A9s\)](http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/publi/tend/tend86.html?utm_source=feedburner&utm_medium=feed&utm_campaign=Feed%3A+OFDT-Nouveautes+(OFDT+Nouveaut%C3%A9s))>
5. Toufik A, Cadet-Taïrou A, Janssen E, Gandilhon, M. Première enquête nationale sur les usagers des CAARUD. Tendances 61, 1–4 (2008).
6. Cadet-Taïrou A, Gandilhon M, Lahaie, E. Phénomènes marquants et émergents en matière de drogues illicites. Tendances (2012).
7. ANAES & Fédération Française de Psychiatrie. Conférence de consensus, Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés: place des traitements de substitution. (2004). Disponible en ligne sur <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TSO\\_%20long.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TSO_%20long.pdf)>
8. Wieviorka S. La réduction des risques. Toxibase. 1240–2494 (1996).
9. Brisacier A, Collin C. Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés. Analyse des données de remboursement concernant l'échantillon généraliste des bénéficiaires en 2011. (2013). Disponible en ligne sur <<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxabtb.pdf>>
10. Lepere B, Gourarier L, Sanchez M, Adda C, Peyret E, Nordmann F, Ben Soussen P, Gisselbrecht M, Lowenstein W. Diminution du nombre de surdoses mortelles à l'héroïne, en France, depuis 1994. A propos du rôle des traitements de substitution. Annales de Médecine Interne 152, 1–1s12 (Masson, 2001).
11. Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants (OCRTIS), données 2010 à 2012.
12. Strang J, Tober G. Methadone Matters: Evolving Community Methadone Treatment of Opiate Addiction. (CRC Press, 2003).
13. Lowenstein W. La méthadone et les traitements de substitution. (Wolters Kluwer France, 1995).
14. Touzeau D, Bouchez J. La méthadone. Toxibase, (1998).

15. Dole V.P, Nyswander M. A Medical Treatment for Diacetylmorphine (Heroin) Addiction A Clinical Trial With Methadone Hydrochloride. *The Journal of the American Medical Association* 193, 646–650 (1965).
16. Dole V.P, Nyswander M, Kreek M.J. Narcotic blockade. *Archives of Internal Medicine*. 118, 304 (1966).
17. Dole V.P, Nyswander M. Heroin addiction: a metabolic disease. *Archives of Internal Medicine*. 120, 19–24 (1967).
18. Joseph H, Stancliff S, Langrod J. Methadone Maintenance Treatment (MMT). *The Mount Sinai Journal of Medicine* (2000). Disponible sur <<https://www.drugpolicy.org/docUploads/meth347.pdf>>
19. Coppel A. Dans quel contexte historique et institutionnel ont été mis en place les traitements de substitution aux opiacés en France, et comment notre pays se situe-t-il aujourd'hui dans ce domaine par rapport aux pays comparables? *Alcoologie et Addictologie* . 26, 17S–26S (2004).
20. Garrido M.J, Trocóniz I.F. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 42, 61–66 (1999).
21. Ferrari A, Coccia C.P, Bertolini A, Sternieri E. Methadone: metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacological Research*. 50, 551–559 (2004).
22. Vazquez V, Gury C, Laqueille X. Méthadone : de la pharmacocinétique à la pharmacologie clinique. *L'Encéphale* 32, 478–486 (2006).
23. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de transparence relative à la méthadone. (2012). disponible sur <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/chlorhydrate\\_de\\_methadone\\_29022012\\_avis\\_ct11413.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/chlorhydrate_de_methadone_29022012_avis_ct11413.pdf)>
24. Baxter L.E, Campbell A, Deshields M, Levounis P, Martin J.A, McNicholas L, Payte J.T, Salsitz E.A, Taylor T, Wilford B. Safe methadone induction and stabilization: report of an expert panel. *Journal of Addiction Medicine*. 7, 377–386 (2013).
25. Authier N, Bonnet N, Pfau G, Robinet S, Sarram S, Fournier G. Prescription et dispensation de la méthadone (sirop et gélule): questions-réponses. (2011). Disponible sur: <<http://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/substitut-methadone/690-prescription-et-dispensation-de-la-methadone-sirop-et-gelule-questions-reponses.html>>
26. Déglon J.J. Bilan de quarante ans de traitement de substitution par méthadone. *Fondation Phenix* (2008).
27. Corkery J.M, Schifano, F, Ghodse A.H, Oyefeso A. The effects of methadone and its role in fatalities. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 19, 565–576 (2004).
28. Christie M.J. Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. *British Journal of Pharmacology*. 154, 384–396 (2008).

29. Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Lutte contre le mésusage et le détournement de certains médicaments. (2008). Disponible sur: <<http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/METHADONE-AP-HP-sirop-et-gelules>>
30. Fareed A, Casarella J, Amar R, Vayalapalli S, Drexler K. Methadone maintenance dosing guideline for opioid dependence, a literature review. *Journal of Addictive Diseases* 29, 1–14 (2010).
31. Maremmani I, Nardini R, Zolesi O, Castrogiovanni P. Methadone dosages and therapeutic compliance during a methadone maintenance program. *Drug and Alcohol Dependence*. 34, 163–166 (1994).
32. Hartel D.M, Schoenbaum E.E, Selwyn P.A, Kline J, Davenny K, Klein R.S, Friedland G.H. Heroin use during methadone maintenance treatment: the importance of methadone dose and cocaine use. *American Journal of Public Health*. 85, 83–88 (1995).
33. D’Ippoliti D, Davoli M, Perucci C.A, Pasqualini F, Bargagli A.M. Retention in treatment of heroin users in Italy: the role of treatment type and of methadone maintenance dosage. *Drug and Alcohol Dependence*. 52, 167–171 (1998).
34. Johnson R.E, Chutuape M.A, Strain E.C, Walsh S.L, Stitzer M.L, Bigelow G.E. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *The New England Journal of Medicine*. 343, 1290–1297 (2000).
35. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmüller D. Plasma Testosterone and Sexual Function in Men Receiving Buprenorphine Maintenance for Opioid Dependence. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 90, 203–206 (2005).
36. Athanasos P, Farquharson A.L, Compton P, Psaltis P, Hay J. Electrocardiogram Characteristics of Methadone and Buprenorphine Maintained Subjects. *Journal of Addictive Diseases*. 27, 31–35 (2008).
37. Bellward G.D, Warren P.M., Howald W, Axelson J.E, Abbott F.S. Methadone maintenance: effect of urinary pH on renal clearance in chronic high and low doses. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 22, 92–99 (1977).
38. Tennant F.S. Inadequate plasma concentrations in some high-dose methadone maintenance patients. *American Journal of Psychiatry*. 144, 1349–1350 (1987).
39. Maddux J.F, Esquivel M, Vogtsberger K.N, Desmond D.P. Methadone dose and urine morphine. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 8, 195–201 (1991).
40. Caplehorn J.R, Bell J. Methadone dosage and retention of patients in maintenance treatment. *The Medical Journal of Australia*. 154, 195–199 (1991).

41. Banys P, Tusel D.J, Sees K.L, Reilly P.M, Delucchi K.L. Low (40 mg) versus high (80 mg) dose methadone in a 180-day heroin detoxification program. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 11, 225–232 (1994).
42. Ling W, Wesson D.R, Charuvastra C, Klett C.J. A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Archives of General Psychiatry*. 53, 401–407 (1996).
43. Torrens M, Castillo C, Pérez-Solá V. Retention in a low-threshold methadone maintenance program. *Drug and Alcohol Dependence*. 41, 55–59 (1996).
44. Strain E.C, Bigelow G.E, Liebson I.A, Stitzer M.L. Moderate-vs high-dose methadone in the treatment of opioid dependence. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*. 281, 1000–1005 (1999).
45. Rhoades H.M, Creson D, Elk R, Schmitz J, Grabowski J. Retention, HIV risk, and illicit drug use during treatment: Methadone dose and visit frequency. *American Journal of Public Health*. 88, 34–39 (1998).
46. Guichard A, Lert F, Calderon C, Gaigi H, Maguet O, Soletti J, Brodeur J.M, Richard L, Benigeri M, Zunzunegui M. Illicit drug use and injection practices among drug users on methadone and buprenorphine maintenance treatment in France. *Addiction* 98, 1585 (2003).
47. Mohamad N, Bakar N.H, Musa N, Talib N, Ismail R. Better retention of Malaysian opiate dependents treated with high dose methadone in methadone maintenance therapy. *Harm Reduction Journal*. 7, 30 (2010).
48. Bracken B.K, Trksak G.H, Penetar D.M, Tartarini W.L, Maywalt M.A, Dorsey C.M, Lukas S.E. Response inhibition and psychomotor speed during methadone maintenance: impact of treatment duration, dose, and sleep deprivation. *Drug and Alcohol Dependence*. 125, 132–139 (2012).
49. Adelson M, Wilson H.W, Celeste V.Y, Linzy S, Kreek M.J, Peles E. Methadone maintenance treatment experience in Macao, prospective follow-up for initial 4.5 years. *Journal of Psychoactive Drugs*. 45, 313–321 (2013).
50. Mohamad N, Abdul Jalal M, Hassan A, Abdulkarim Ibrahim M, Salehuddin R. Pattern of QTc prolongation in Methadone Maintenance Therapy (MMT) subjects receiving different methadone dosages: A prospective cohort study. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 29, 1132–1136 (2013).
51. Maxwell S, Shinderman M. Optimizing response to methadone maintenance treatment: use of higher-dose methadone. *Journal of Psychoactive Drugs*. 31, 95–102 (1999).
52. Maxwell S, Shinderman M. Optimizing long-term response to methadone maintenance treatment: a 152-week follow-up using higher-dose methadone. *Journal of Addictive Diseases*. 21, 1–12 (2002).

53. Shinderman M, Maxwell S, Brawand-Amey M, Golay K.P, Baumann P, Eap C. Cytochrome P4503A4 metabolic activity, methadone blood concentrations, and methadone doses. *Drug and Alcohol Dependence*. 69, 205–211 (2003).
54. Donny E.C, Brassler S.M, Bigelow G.E, Stitzer M.L, Walsh S.L. Methadone doses of 100 mg or greater are more effective than lower doses at suppressing heroin self-administration in opioid-dependent volunteers. *Addiction (Abingdon, England)*. 100, 1496–1509 (2005).
55. McCarthy J.J, Leamon M.H, Parr M.S, Anania B. High-dose methadone maintenance in pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 193, 606–10 (2005).
56. Peles E, Schreiber S, Gordon J, Adelson M. Significantly higher methadone dose for methadone maintenance treatment (MMT) patients with chronic pain. *Pain*. 113, 340–346 (2005).
57. Routhier D.D, Katz K.D, Brooks D.E. QTc Prolongation and Torsades de Pointes Associated with Methadone Therapy. *The Journal of Emergency Medicine*. 32, 275–278 (2007).
58. Epstein D.H, Schmittner J, Umbricht A, Schroeder J, Moolchan E, Preston K. Promoting abstinence from cocaine and heroin with a methadone dose increase and a novel contingency. *Drug and Alcohol Dependence*. 101, 92–100 (2009).
59. Peles E, Schreiber S, Adelson M. 15-Year survival and retention of patients in a general hospital-affiliated methadone maintenance treatment (MMT) center in Israel. *Drug and Alcohol Dependence*. 107, 141–148 (2010).
60. Fareed A, Casarella J, Roberts M, Sleboda M, Amar R, Vayalapalli S, Drexler K. High dose versus moderate dose methadone maintenance: is there a better outcome? *Journal of Addictive Diseases*. 28, 399–405 (2009).
61. Krantz M.J, Martin J, Stimmel B, Mehta D, Haigney M.C. QTc Interval Screening in Methadone Treatment. *Annals of Internal Medicine*. 150, 387–395 (2009).
62. Pizarro D, Habli M, Grier M, Bombrys A, Sibai B, Livingston J. Higher maternal doses of methadone does not increase neonatal abstinence syndrome. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 40, 295–298 (2011).
63. Mayet S, Gossop M, Lintzeris N, Markides V, Strang J. Methadone maintenance, QTc and torsade de pointes: who needs an electrocardiogram and what is the prevalence of QTc prolongation? *Drug and Alcohol Review*. 30, 388–396 (2011).
64. Hung C.C, Chiou M.H, Huang B.H, Hsieh Y.W, . Hsieh T.J, Huang C.L, Lane H.Y. Impact of genetic polymorphisms in ABCB1, CYP2B6, OPRM1, ANKK1 and DRD2 genes on methadone therapy in Han Chinese patients. *Pharmacogenomics* 12, 1525–1533 (2011).

65. Kennedy A.P, Phillips K.A, Epstein D, Reamer D.A, Schmittner J, Preston K. A randomized investigation of methadone doses at or over 100mg/day, combined with contingency management. *Drug and Alcohol Dependence*. (2012). doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.10.025
66. Eiden C, Leglise Y, Clarivet B, Blayac J.P, Peyrière H. Psychiatric Disorders Associated with High-dose Methadone (>100 mg/d): A Retrospective Analysis of Treated Patients. *Thérapie*. 67, 223–230 (2012).
67. Stine S.M, Satel S.L, Kosten T. Cocaine precipitation of patient-identified opiate withdrawal. *The American Journal on Addictions*. 2, 255–258 (1993).
68. Schottenfeld R.S, Pakes J.R, Oliveto A, Ziedonis D, Kosten T.R. Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Archives of General Psychiatry*. 54, 713–720 (1997).
69. Blaney T, Craig R.J. Methadone Maintenance: Does Dose Determine Differences in Outcome? *Journal of Substance Abuse Treatment*. 16, 221–228 (1999).
70. Farré M, Mas A, Torrens M, Moreno V, Camí J. Retention rate and illicit opioid use during methadone maintenance interventions: a meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*. 65, 283–290 (2002).
71. Donny E.C, Walsh S.L, Bigelow G.E, Eissenberg T, Stitzer M.L. High-dose methadone produces superior opioid blockade and comparable withdrawal suppression to lower doses in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology*. 161, 202–212 (2002).
72. Prieto I.J, Poyo-Guerrero R, Fernández R, Ochoa E. Ultrarapid high-dose methadone detoxification. *Psychopharmacology*. 165, 430 (2003).
73. Peles E, Bodner G, Kreek M.J, Rados V, Adelson M. Corrected-QT intervals as related to methadone dose and serum level in methadone maintenance treatment (MMT) patients: a cross-sectional study. *Addiction (Abingdon, England)*. 102, 289–300 (2007).
74. Peles E, Schreiber S, Adelson M. Tricyclic antidepressants abuse, with or without benzodiazepines abuse, in former heroin addicts currently in methadone maintenance treatment (MMT). *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 18, 188–193 (2008).
75. Kamien J.B, Branstetter S.A, Amass L. Buprenorphine-naloxone versus methadone maintenance therapy: a randomised double-blind trial with opioid-dependent patients. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 10, 5–18 (2008).
76. Lim S, Prasad M.R, Samuels P, Gardner D.K, Cordero L. High-dose methadone in pregnant women and its effect on duration of neonatal abstinence syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 200, 70.e1–70.e5 (2009).
77. Leavitt S.B, Shinderman M, Maxwell S, Eap C.B, Paris P. When ‘Enough’ Is Not Enough. New perspectives on optimal methadone maintenance dose. *The Mount Sinai Journal of Medicine*. 67, 404–11 (2000).

78. Eap C, Déglon J.J, Baumann P. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of methadone: clinical relevance. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 1, 19–34 (1999).
79. McCance-Katz E.F, Sullivan L.E, Nallani S. Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: a review. *The American Journal on Addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions*. 19, 4–16 (2010).
80. Levran O, O'Hara K, Peles E, Li D, Barral S, Ray B, Borg L, Ott J, Adelson M, Kreek M.J. ABCB1 (MDR1) genetic variants are associated with methadone doses required for effective treatment of heroin dependence. *Human Molecular Genetics*. 17, 2219–2227 (2008).
81. Collier J.K, Barratt D.T, Dahlen K, Loennechen M.H, Somogyi, A.A. ABCB1 genetic variability and methadone dosage requirements in opioid-dependent individuals. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 80, 682–690 (2006).
82. Barratt D.T, Collier J.K, Hallinan R, Byrne A, White J.M, Foster D, Somogyi A. ABCB1 haplotype and OPRM1 118A > G genotype interaction in methadone maintenance treatment pharmacogenetics. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 5, 53–62 (2012).
83. Crettol S, Déglon J.J, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, Gothuey I, Monnat M, Eap C. ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 80, 668–681 (2006).
84. Dennis B.B, Bawor M, Thabane L, Sohani Z, Samaan Z. Impact of ABCB1 and CYP2B6 genetic polymorphisms on methadone metabolism, dose and treatment response in patients with opioid addiction: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 9,86-114 (2014).
85. Eap C, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clinical Pharmacokinetics*. 41, 1153–1193 (2002).
86. Strain E. Low versus high doses of methadone. *European Neuropsychopharmacology*. 12, 118–119 (2002).
87. Tenore P. Clinical concepts-Guidance on optimal Methadone Dosing. Volume XII-2, (2003).
88. Payte J.T, Khuri E.T. Principles of methadone dose determination state methadone treatment guidelines. US Department of Health and Human Services. 47–58 (1993).
89. Li Y, Kantelip J.P, Gerritsen-van Schieveen P, Davani S. Interindividual variability of methadone response: impact of genetic polymorphism. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 12, 109–124 (2008).
90. Gerbaud C. Poids, posologie et taux sanguins de méthadone. *Le Flyer*. n°9 (Septembre 2002).

91. Dole V.P, Kreek M.J. Methadone Plasma Level: Sustained by a Reservoir of Drug in Tissue. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 70, 10 (1973).
92. Tenore P.L. Psychotherapeutic benefits of opioid agonist therapy. *Journal of Addictive Diseases*. 27, 49–65 (2008).
93. Maremmani I, Zolesi O, Aglietti M, Marini G, Tagliamonte A, Shinderman M, Maxwell S. Methadone dose and retention during treatment of heroin addicts with axis I psychiatric comorbidity. *Journal of Addictive Diseases*. 19, 29–41 (2000).
94. Bleich A, Gelkopf M, Schmidt V, Hayward R, Bodner G, Adelson M. Correlates of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment. A 1 year prospective study in an Israeli clinic. *Addiction (Abingdon, England)*. 94, 1533–1540 (1999).
95. Bleich A, Gelkopf M, Weizman T, Adelson M. Benzodiazepine abuse in a methadone maintenance treatment clinic in Israel: characteristics and a pharmacotherapeutic approach. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*. 39, 104 (2002).
96. Peles E, Schreiber S, Naumovsky Y, Adelson M. Depression in methadone maintenance treatment patients: Rate and risk factors. *Journal of Affective Disorders*. 99, 213–220 (2007).
97. Schreiber S, Peles E, Adelson M. Association between improvement in depression, reduced benzodiazepine (BDZ) abuse, and increased psychotropic medication use in methadone maintenance treatment (MMT) patients. *Drug and Alcohol Dependence*. 92, 79 (2008).
98. Maremmani I, Pacini M, Perugi G, Tagliamonte A, Pani P.P, Gerra G, Shinderman M. Long-term outcomes of treatment-resistant heroin addicts with and without DSM-IV axis I psychiatric comorbidity (dual diagnosis). *European Addiction Research*. 14, 134–142 (2008).
99. Wedekind D, Jacobs S, Karg I, Luedecke C, Schneider U, Cimander K, Baumann P, Ruether E, Poser W, Havemann-Reinecke U. Psychiatric comorbidity and additional abuse of drugs in maintenance treatment with L- and D,L-methadone. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 11, 390–399 (2010).
100. Pacini M, Maremmani I. Methadone reduces the need for antipsychotic and antimanic agents in heroin addicts hospitalized for manic and/or acute psychotic episodes. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. 7, 43–48 (2005).
101. Wu S.L, Wang S.C, Tsou H.H, Kuo H.W, Ho I.K, Liu S.W, Hsu Y.T, Chang Y.S, Liu Y.L. Hepatitis C virus infection influences the S-methadone metabolite plasma concentration. *PloS One* 8, 69-310 (2013).
102. Maxwell S, Shinderman M, Miner A, Bennet A. Correlation between hepatitis C serostatus and methadone dose requirement in 1,163 methadone-maintained patients. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 4, 5–10 (2002).

103. Okruhlica L, Klempova D. Hepatitis C infected patients and higher doses of methadone. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*; 2, 57–8 (2000).
104. Hallinan R, Ray J, Byrne A, Agho K, Attia J. Therapeutic thresholds in methadone maintenance treatment: A receiver operating characteristic analysis. *Drug and Alcohol Dependence*. 81, 129–136 (2006).
105. Caplehorn J.R, Dalton M, Cluff M.C, Petrenas A. Retention in methadone maintenance and heroin addicts' risk of death. *Addiction*. 89, 203–207 (1994).
106. Peles E, Schreiber S, Adelson M. Factors predicting retention in treatment: 10-year experience of a methadone maintenance treatment (MMT) clinic in Israel. *Drug and Alcohol Dependence*. 82, 211–217 (2006).
107. Roux P, Lions C, Michel L, Cohen J, Mora M, Marcellin F, Spire B, Morel A, Carrieri M, Karila L. Predictors of Non-Adherence to Methadone Maintenance Treatment in Opioid-Dependent Individuals: Implications for Clinicians. *Current pharmaceutical design*. (2013). Disponible sur: <<http://europepmc.org/abstract/MED/24001291/reload=0>>
108. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor R.J, Fry-Smith A, Day E, Lintzeris N, Roberts T, Burls A, Taylor R.S. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 11, 1–171, iii–iv (2007).
109. Hartel D.M, Schoenbaum E.E. Methadone treatment protects against HIV infection: two decades of experience in the Bronx, New York City. *Public health reports (Washington, D.C.: 1974)*. 113 Suppl 1, 107–115 (1998).
110. Van Ameijden E.J, Langendam M, Coutinho R. Dose-effect relationship between overdose mortality and prescribed methadone dosage in low-threshold maintenance programs. *Addictive Behaviors*. 24, 559–563 (1999).
111. Liao D.L, Chen P.C, Hsieh C.J, Huang Y.F, Shih W.Y, Cheng J.S. Higher methadone doses are associated with lower mortality in patients of opioid dependence in Taiwan. *Journal of Psychiatric Research*. 47, 1530–1534 (2013).
112. Karila L, Reynaud M, Aubin H.J, Rolland B, Guardia D, Cottencin O, Benyamina A. Pharmacological treatments for cocaine dependence: is there something new? *Current Pharmaceutical Design*. 17, 1359–1368 (2011).
113. Duntzman G.H, Condelli W.S, Fairbank J.A. Predicting cocaine use among methadone patients: analysis of findings from a national study. *Hospital & Community Psychiatry*. 43, 608–611 (1992).
114. Strain E.C, Stitzer M.L, Liebson I.A, Bigelow G.E. Dose-response effects of methadone in the treatment of opioid dependence. *Annals of Internal Medicine*. 119, 23–27 (1993).
115. Strain E.C, Stitzer M.L, Liebson I.A, Bigelow G.E. Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid-dependent cocaine users. *Psychopharmacology*. 116, 401–406 (1994).

116. Borg L, Broe D.M, Ho A, Kreek M. J. Cocaine abuse is decreased with effective methadone maintenance treatment at an urban Department of Veterans Affairs (DVA) Program. NIDA Research. Monograph. 153, 17–17 (1995).
117. Magura S, Kang S.Y, Nwakeze P.C, Demsky S. Temporal patterns of heroin and cocaine use among methadone patients. Substance Use & Misuse. 33, 2441–2467 (1998).
118. Borg L, Broe D.M, Ho A, Kreek, M. J. Cocaine abuse sharply reduced in an effective methadone maintenance program. Journal of Addictive Diseases. 18, 63–75 (1999).
119. DeMaria, P.A, Sterling R, Weinstein S.P. The effect of stimulant and sedative use on treatment outcome of patients admitted to methadone maintenance treatment. The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions. 9, 145–153 (2000).
120. Tennant, F, Shannon J. Cocaine Abuse in Methadone Maintenance Patients Is Associated with Low Serum Methadone Concentrations. Journal of Addictive Diseases. 14, 67–74 (1995).
121. Peles E, Kreek M.J, Kellogg S, Adelson M. High methadone dose significantly reduces cocaine use in methadone maintenance treatment (MMT) patients. Journal of Addictive Diseases. 25, 43–50 (2006).
122. Laqueille X, Launay C, Dervaux A, Kanit, M. Abuse of alcohol and benzodiazepine during substitution therapy in heroin addicts: a review of the literature. L'Encéphale 35, 220–225 (2009).
123. Backmund M, Schütz C.G, Meyer K, Eichenlaub D, Soyka M. Alcohol consumption in heroin users, methadone-substituted and codeine-substituted patients--frequency and correlates of use. European Addiction Research. 9, 45–50 (2003).
124. Srivastava A, Kahan M, Ross S. The effect of methadone maintenance treatment on alcohol consumption: A systematic review. Journal of Substance Abuse Treatment. 34, 215–223 (2008).
125. Tennant F.S, Rawson R.A, Cohen A, Tarver A, Clabough D. Methadone plasma levels and persistent drug abuse in high dose maintenance patients. NIDA Research Monograph. 49, 262–268 (1984).
126. Schut J, Wohlmuth T, File K. High dose methadone maintenance: an evaluation. The British Journal of Addiction to Alcohol and Other Drugs. 68, 145–150 (1973).
127. Marcovici M, McLellan A.T, O'Brien C.P, Rosenzweig J. Risk for alcoholism and methadone treatment. A longitudinal study. The Journal of Nervous and Mental Disease. 168, 556–558 (1980).
128. Stimmel B, Hanbury R, Sturiano V, Korts D, Jackson G, Cohen M. Alcoholism as a risk factor in methadone maintenance. A randomized controlled trial. The American Journal of Medicine. 73, 631–636 (1982).

129. Rounsaville B.J, Weissman M.M, Kleber H.D. The significance of alcoholism in treated opiate addicts. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 170, 479–488 (1982).
130. Fairbank J.A, Dunteman G.H, Condelli W.S. Do methadone patients substitute other drugs for heroin? Predicting substance use at 1-year follow-up. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 19, 465–474 (1993).
131. Gossop M, Marsden J, Stewart D, Rolfe A. Patterns of improvement after methadone treatment: 1 year follow-up results from the National Treatment Outcome Research Study. *Drug and Alcohol Dependence*. 60, 275–286 (2000).
132. Rittmannsberger H, Silberbauer C, Lehner R, Ruschak M. Alcohol consumption during methadone maintenance treatment. *European Addiction Research*. 6, 2–7 (2000).
133. Caputo F, Addolorato G, Mosti A, Viaggi M, Trevisani F, Gasbarrini G, Bernardi M, Stefanini G.F. Short-term methadone administration reduces alcohol consumption in non-alcoholic heroin addicts. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*. 37, 164–168 (2002).
134. Lubrano S, Pacini M, Giuntoli G, Maremmani I. Is craving for heroin and alcohol related to low methadone dosages in methadone maintained patients. *Heroin and Addiction Related Clinical Problems*. 4, 11–17 (2002).
135. Nava F, Manzato E, Leonardi C, Lucchini A. Opioid maintenance therapy suppresses alcohol intake in heroin addicts with alcohol dependence: preliminary results of an open randomized study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 32, 1867–1872 (2008).
136. Lintzeris N, Nielsen S. Benzodiazepines, methadone and buprenorphine: interactions and clinical management. *The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions*. 19, 59–72 (2010).
137. Gelkopf M, Bleich A, Hayward R, Bodner G, Adelson M. Characteristics of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment patients: a 1 year prospective study in an Israeli clinic. *Drug and Alcohol Dependence*. 55, 63–68 (1999).
138. Brands B, Blake J, Marsh D.C, Sproule B, Jeyapalan R, Li S. The impact of benzodiazepine use on methadone maintenance treatment outcomes. *Journal of Addictive Diseases*. 27, 37–48 (2008).
139. Vogel M, Dürsteler-MacFarland K, Walter M, Strasser J, Fehr S, Prieto L, Wiesbeck G. Prolonged use of benzodiazepines is associated with childhood trauma in opioid-maintained patients. *Drug and Alcohol Dependence*. 119, 93–98 (2011).
140. Stitzer M.L, Griffiths R.R, McLellan A.T, Grabowski J, Hawthorne J.W. Diazepam use among methadone maintenance patients: patterns and dosages. *Drug and Alcohol Dependence*. 8, 189–199 (1981).

141. Lintzeris N, Mitchell T.B, Bond A, Nestor L, Strang J. Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 26, 274–283 (2006).
142. Preston K.L, Griffiths R.R, Cone E.J, Darwin W.D, Gorodetzky C.W. Diazepam and methadone blood levels following concurrent administration of diazepam and methadone. *Drug and Alcohol Dependence*. 18, 195–202 (1986).
143. Pond S.M, Tong T.G, Benowitz N.L, Jacob P, Rigod, J. Lack of effect of diazepam on methadone metabolism in methadone-maintained addicts. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 31, 139–143 (1982).
144. Specka M, Bonnet U, Heilmann M, Schifano F, Scherbaum N. Longitudinal patterns of benzodiazepine consumption in a German cohort of methadone maintenance treatment patients. *Human Psychopharmacology*. 26, 404–411 (2011).
145. Eap C, . Crettol S, Rougier J.S, Schläpfer J, Sintra Grilo L, Déglon J.J, Besson J, Croquette-Krokar M, Carrupt P.A, Abriel H. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 81, 719–728 (2007).
146. Ansermot N, Albayrak O, Schläpfer J, Crettol S, Croquette-Krokar M, Bourquin M, Déglon J.J, Faouzi M, Scherbaum N, Eap C. Substitution of (R,S)-methadone by (R)-methadone: Impact on QTc interval. *Archives of Internal Medicine*. 170, 529–536 (2010).
147. Lin C, Somberg T, Molnar J, Somberg J. The effects of chiral isolates of methadone on the cardiac potassium channel IKr. *Cardiology*. 113, 59–65 (2009).
148. Food, U. S. & Administration. Guidance for industry: E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. Rockville, MD: Center for drug evaluation and research. (2005).
149. Chapelon-Abrieu, C. Électrocardiogramme normal de l'adulte. *EMC - Cardiologie-Angéiologie*. 1, 2–10 (2004).
150. Laqueille X, Richa S, Kerbage H, Scart-Gres C, Berleur M.P. Revue des cas d'allongements du QTc et de torsades de pointe chez des patients traités par méthadone. *L'Encéphale*. 38, 58–63 (2012).
151. Pani P. Management of cardiac risk during methadone treatment: focus on the QT interval. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*. (2009).
152. Chou R, Weimer M.B, Dana T. Methadone Overdose and Cardiac Arrhythmia Potential: Findings From a Review of the Evidence for an American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence Clinical Practice Guideline. *The Journal of Pain*. 15, 338–365 (2014).
153. Pearson E.C, Woosley R.L. QT prolongation and torsades de pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting system. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 14, 747–753 (2005).

154. Roy A.K, Mc Carthy C, Kiernan G, Mc Gorrian C, Keenan E, Mahon N, Sweeney B. Increased incidence of QT interval prolongation in a population receiving lower doses of methadone maintenance therapy. *Addiction* 107, 1132–1139 (2012).
155. Maremmani I, Pacini M, Cesaroni C, Cesaroni M, Perugi G. QTc interval prolongation in patients on long-term methadone maintenance therapy. *European Addiction Research*. 11, 44–49 (2005).
156. Martell B.A, Arnsten J.H, Ray B, Gourevitch M.N. The Impact of Methadone Induction on Cardiac Conduction in Opiate Users. *Annals of Internal Medicine*. 139, 154–155 (2003).
157. Martell, B. A., Arnsten, J. H., Krantz, M. J. & Gourevitch, M. N. Impact of methadone treatment on cardiac repolarization and conduction in opioid users. *The American Journal of Cardiology*. 95, 915–918 (2005).
158. Anchersen K, Clausen T, Gossop M, Hansteen , Waal, H. Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. *Addiction*. 104, 993–999 (2009).
159. Krantz M.J, Kutinsky I.B, Robertson A.D, Mehler, P.S. Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. *Pharmacotherapy*. 23, 802–805 (2003).
160. Fanoë S, Hvidt C, Ege P, Jensen G.B. Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen. *Heart*. 93, 1051–1055 (2007).
161. Ehret G.B, Voide C, Gex-Fabry M. Drug-induced long qt syndrome in injection drug users receiving methadone: High frequency in hospitalized patients and risk factors. *Archives of Internal Medicine*. 166, 1280–1287 (2006).
162. Pani P.P, Trogu E, Maremmani I, Pacini M. QTc interval screening for cardiac risk in methadone treatment of opioid dependence. *The Cochrane database of systematic reviews*. 6, CD008939 (2013).
163. Brown R.T, Zueldorff M. Opioid substitution with methadone and buprenorphine: sexual dysfunction as a side effect of therapy. *Heroin Addiction Related Clinical Problems*. 9, 35–44 (2007).
164. Mendelson J.H, Mendelson J.E, Patch V.D. Plasma testosterone levels in heroin addiction and during methadone maintenance. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 192, 211–217 (1975).
165. Cicero T.J, Bell R.D, Wiest W.J, Allison J.H, Polakoski K, Robins E. Function of the male sex organs in heroin and methadone users. *The New England Journal of Medicine*. 292, 882–887 (1975).

166. Teusch L, Scherbaum N, Böhme H, Bender S, Eschmann-Mehl G, Gastpar M. Different patterns of sexual dysfunctions associated with psychiatric disorders and psychopharmacological treatment. Results of an investigation by semistructured interview of schizophrenic and neurotic patients and methadone-substituted opiate addicts. *Pharmacopsychiatry*. 28, 84–92 (1995).
167. Chekuri V, Gerber D, Brodie A, Krishnadas R. Premature ejaculation and other sexual dysfunctions in opiate dependent men receiving methadone substitution treatment. *Addictive Behavior*. 37, 124–126 (2012).
168. Zhang Y, Wang P, Ma Z, Xu Z, Li Y. Sexual function of 612 male addicts treated by methadone. *Journal of Central South University. Medical sciences*. 36, 739–743 (2011).
169. Jaafar N.R, . Mislan N, Abdul Aziz S, Ibrahim N, Midin M, Das S, Sidi H. Risk factors of erectile dysfunction in patients receiving methadone maintenance therapy. *The journal of Sexual Medicine*. 10, 2069–2076 (2013).
170. Brown R, Balousek S, Mundt M, Fleming M. Methadone maintenance and male sexual dysfunction. *Journal of Addictive Diseases*. 24, 91–106 (2005).
171. Quaglio G, Lugoboni F, Pattaro C, Melara B, Mezzelani P, Des Jarlais D.C. Erectile dysfunction in male heroin users, receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Drug and Alcohol Dependence*. 94, 12–18 (2008).
172. Pagin J, Ressuche B. Prévalence des troubles sexuels chez des patients héroïnomanes traités par la méthadone. *Le flyer n°14* (Novembre 2003).
173. Baud F.J. Étude du mécanisme des overdoses aux opioïdes : apport de l'expérimental à la clinique. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 67, 353–359 (2009).
174. Santiago T.V, Goldblatt K, Winters K, Pugliese A.C, Edelman N.H. Respiratory consequences of methadone: the response to added resistance to breathing. *The American Review of Respiratory Disease*. 122, 623–628 (1980).
175. Zador D, Sunjic S. Deaths in methadone maintenance treatment in New South Wales, Australia 1990-1995. *Addiction*. 95, 77–84 (2000).
176. Hugbart C, Bouvet R, Baert A, Morel I, Le Gueut M. Imputabilité d'un décès à la méthadone : comparaison de deux méthodes appliquées aux décès associés à une exposition à la méthadone au cours de cinq années d'analyses au CHU de Rennes. *La Revue de Médecine Légale*. 4, 112–120 (2013).
177. Cousins, G, Teljeur C, Motterlini N, Mc Cowan C, Dimitrov B, Fahey T. Risk of drug-related mortality during periods of transition in methadone maintenance treatment: A cohort study. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 41, 252–260 (2011).
178. Crettol S, Monnat M, Eap C. Could pharmacogenetic data explain part of the interindividual sensitivity to methadone-induced respiratory depression? *Critical Care*. 11, 1–2 (2007).

179. Heinzer, R. Opiacés et troubles respiratoires nocturnes. *Pneumologie*. Volume 226, 2322–2328 (2009).

# **ANNEXES**

## **Annexe 1**

### **Critères de dépendance aux opiacés selon le DSM-IV TR :**

*Mode d'utilisation inapproprié d'un produit entraînant des signes physiques et psychiques. Elle se manifeste par l'apparition d'au moins un des trois signes ci-après sur une période d'un an.*

1. Une tolérance qui se traduit soit par une augmentation des doses pour un effet similaire, soit par un effet nettement diminué si les doses sont maintenues à leur état initial.
2. Un syndrome de sevrage en cas d'arrêt ou une prise de produit pour éviter un syndrome de sevrage.
3. Une incapacité à gérer sa propre consommation, l'utilisateur consomme plus longtemps ou plus qu'il ne le voulait.
4. Des efforts infructueux pour contrôler la consommation.
5. Un temps de plus en plus important est consacré à la recherche du produit.
6. Les activités sociales, culturelles ou de loisir sont abandonnées en raison de l'importance que prend le produit dans la vie quotidienne.
7. Une poursuite de consommation malgré la conscience des problèmes qu'elle engendre.

## **Annexe 1 (suite)**

### **Critères de dépendance aux opiacés selon le DSM V :**

*Utilisation d'opiacés conduisant à une altération ou une souffrance cliniquement significative, comme en témoignent au moins deux des éléments suivants, survenant sur une période de 12 mois.*

1. Les opiacés sont souvent pris en grandes quantités ou pendant une période plus prolongée que prévue.
2. Désir persistant ou échec à contrôler ou arrêter la consommation d'opiacés.
3. Beaucoup de temps nécessaire à l'obtention du produit ou à la récupération des effets du produit.
4. Désir intense pour les opiacés (« craving »).
5. L'utilisation d'opiacés conduit à des manquements aux obligations professionnelles, familiales, ou scolaires.
6. Poursuite de la consommation malgré la survenue de problèmes sociaux, inter-personnels causés ou exacerbés par les effets des opiacés.
7. Importante réduction des activités sociales, récréatives, occupationnelles du fait de l'utilisation d'opiacés.
8. Utilisation récurrente d'opiacés dans des situations où cela entraîne un risque physique.
9. Utilisation continue d'opiacés malgré la survenue de problèmes apparus ou exacerbés du fait de cette utilisation.

## Annexe 2

### Facteurs de risques d'allongement du QTc

Facteurs de risques d'allongement du QT et de torsade de pointe
Pathologies cardiaques*.
Pathologies hépatiques dont insuffisance hépatique.
Médicaments allongeant le QT**, inhibiteurs du CYP450.
Troubles électrolytiques : hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie.
Toxiques dont cocaïne et alcool.

\* dont tétralogie de Fallot, ventricule unique, cardiomyopathies hypertrophiques ou dilatées, QT long congénital, cardiomyopathie liée au HIV.

\*\* liste non exhaustive : médicaments psychotropes (halopéridol, chlorpromazine, clozapine, rispéridone, olanzapine, S-méthadone, méthylphénidate, sertraline, fluoxétine), cardiotropes (amiodarone, sotalol, flécaïne, dobutamine, adrénaline, noradrénaline), antibiotiques (levofloxacin, ciprofloxacine, clarithromycine), antifongiques (fluconazole, kétaconazole, itraconazole), antiviraux (foscarnet, amantadine), antiparasitaires (chloroquine, méfloquine), bronchodilatateurs (salbutamol, salmétérol, terbutaline), gastro-intestinaux (dompéridone, octréotide, ondansétron).

### Sources

Sekarski N, Boulos T, Di Bernardo S. Médicaments et QT long. Paediatrica. Volume 19, n°4 (2008).

Girardin F, Gaspoz J.M. Surveillance de l'intervalle QT chez le patient psychiatrique. Revue Médicale Suisse. 3 : 945-8 (2007).



---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

**Contexte :** l'impact sanitaire et social positif de l'utilisation de méthadone comme traitement de substitution aux opiacés est clairement établi. L'utilisation de fortes doses en pratique clinique reste marginale et soumise à un contrôle des instances du système de soins. En l'absence de posologie maximale recommandée, la notion de haut dosage méthadone pose problème.

**Objectif :** déterminer ce qu'est un haut dosage, ses bénéfices et inconvénients d'utilisation ainsi que les caractéristiques des patients recevant ces fortes doses.

**Méthodologie :** une revue de la littérature internationale a été effectuée via Pubmed, Scienccdirect et Google Scholar avec comme algorithme de recherche : "Methadone"[Mesh] AND ("high dose"[ALL Fields] OR "high dosage"[All fields]). Les articles en Anglais et Français ont été sélectionnés et les articles indisponibles dans leur intégralité ont été exclus.

**Résultats :** la littérature retrouvée, restreinte, nous informe que la notion de haut dosage tend à la hausse depuis les années 2000. Des facteurs pathologiques et physiologiques sont associés aux fortes doses qui permettent un meilleur contrôle des consommations d'opiacés illicites et une meilleure adhésion aux soins. La mise en évidence d'un effet dose sur les risques cardiaques et de dysfonctions sexuelles n'est pas clairement établie.

**Conclusion :** la poursuite des consommations d'opiacés illicites chez les patients en MMT, les comorbidités psychiatriques, le surpoids, l'infection par le virus de l'hépatite C, un métabolisme rapide doivent faire envisager la prescription de hauts dosages méthadone. D'autres études devraient toutefois être menées pour étayer ces résultats et proposer un cadre de prescription apportant une meilleure sécurité clinique d'utilisation de ces hautes doses.

---

### TITRE EN ANGLAIS

Benefits and side effects of high dosage methadone in clinical practice: a systematic review of the literature.

---

THÈSE: MEDECINE SPÉCIALISÉE- ANNEE 2014

---

**MOTS CLÉS :** traitement de substitution aux opiacés, méthadone, hauts dosages

---

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE

9 Avenue de la Forêt de Haye,

54 500 Vandoeuvre les Nancy