

A. Taglianionte et I. Marenmani (eds.)

# Toxicomanie et problèmes cliniques associés

Springer-Verlag Wien New York

Alessandro Tagliamonte, M.D.  
Professeur de pharmacologie  
Université de Sienne, Institut de pharmacologie, Sienne, Italie

Icro Maremmani, M.D.  
Professeur de médecine et d'addictologie, Université de  
Pise, Institut psychiatrique, Pise, Italie

Cet article est protégé par des droits d'auteur.  
Tous les droits sont réservés, aussi bien sur la totalité que sur une partie quelconque de  
l'article concerné, notamment les droits de traduction, de réimpression, de réutilisation des  
illustrations, de diffusion, de reproduction par photocopie ou moyens similaires et de stockage  
dans des banques de données.

© 1995 Springer-Verlag Wien  
Imprimé en Allemagne

Responsabilité produit : L'éditeur ne donne aucune garantie sur les informations de ce livre  
relatives au dosage des produits et à leur application. Dans chaque cas particulier, le lecteur  
concerné doit en vérifier l'exactitude en consultant d'autres sources de littérature  
pharmaceutique. L'utilisation de noms commerciaux, marques, etc. dans cette publication  
n'implique pas, même en l'absence de déclaration spécifique, que de tels noms sont exemptés  
des lois et réglementations de protection y afférentes et qu'ils peuvent donc être librement  
utilisés par tous.

Composition : original à reproduire par les éditeurs  
Impression : Druckerei zu Altenburg GmbH, D-04600 Altenburg

Imprimé sur du papier blanchi sans acide et sans chlore

Avec 39 fig.

#### **Données de catalogage avant publication de la Library of Congress**

Toxicomanie et problèmes cliniques associés / sous la direction d'Alessandro Tagliamonte et  
Icro Maremmani. p. cm. Inclut des références bibliographiques. ISBN 3-211-82674-2 (papier  
alc.) 1. Abus de substances — Chimiothérapie. 2. Abus de substances — Aspects moléculaires  
3. Entretien à la méthadone 4. SIDA (Maladie) — Prévention. I. Tagliamonte, Alessandro. II.  
Maremmani, Icro. [DNLM : 1. Dépendance aux substances — Réadaptation. 2. Méthadone —  
usage thérapeutique 3. Politique santé — Europe WM 270 D79348 1995] RC564.D779 1995  
616.86'061 — dc20 DNLM/DLC

ISBN 3-211-82674-2 Springer-Verlag Wien New York

# 13

## Justifications pharmacologiques du traitement à la méthadone de la narcomanie

R. G. Newman

Beth Israel Medical Center. New York City. NY. USA.

### Résumé

Malgré plus d'un quart de siècle de rapports remarquablement cohérents, dans le monde entier, sur les résultats favorables de l'utilisation de la méthadone dans le traitement de l'addiction à l'héroïne, cette modalité demeure excessivement controversée. Même parmi ceux qui utilisent la méthadone pour soigner les toxicomanes, il existe un intense débat quant aux doses optimales, la durée du traitement et d'autres aspects des soins médicaux qui sont fournis. Ironie de la chose, cette polarisation semble refléter une mauvaise compréhension des justifications pharmacologiques du traitement à la méthadone.

Cet article présente les principes pharmacologiques qui s'appliquent aux narcotiques en général et à la méthadone en particulier. Il sera noté que les effets (et, chez les patients traités, l'absence d'effet en termes d'euphorie) de la méthadone sont absolument exempts de toute controverse. Les médecins et décideurs doivent être guidés par des propriétés pharmacologiques directes et sans équivoque pour déterminer comment utiliser la méthadone dans la prise en charge de patients atteints d'une maladie chronique potentiellement mortelle.

### Justifications pharmacologiques du traitement à la méthadone

On n'insistera jamais assez sur le fait que la pharmacologie de la méthadone ne fait pas et n'a jamais fait l'objet d'un débat entre les professionnels spécialisés. Des aspects moraux, politiques, économiques et pragmatiques peuvent provoquer un désaccord respectueux et une discussion sérieuse, mais la manière dont la méthadone affecte (et n'affecte pas) l'organisme est absolument sans équivoque.

La méthadone est une médication narcotique, ce qui signifie simplement qu'elle a un ensemble d'actions similaires à celles de la morphine. Le Tableau I présente une liste partielle de ces actions. Il existe manifestement de nombreuses substances produisant un ou plusieurs des effets énumérés, mais à moins d'être capables de susciter le spectre entier, elles ne sont pas classées dans les narcotiques.

**Tableau 1. Narcotique : médicament ayant un ensemble d'actions similaires à la morphine**

DÉPRESSION DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL  
 Dépression respiratoire (mort)  
 Somnolence  
 ANALGÉSIE  
 EUPHORIE  
 SUPPRESSION DE LA TOUX  
 CONSTRICTION PUPILLAIRE  
 NAUSÉE ET VOMISSEMENTS  
 AUGMENTATION DES SÉCRÉTIONS DU TRACTUS  
 RESPIRATOIRE  
 CONSTIPATION  
 DIAPHORÈSE  
 DÉMANGEAISONS

On notera que la nausée et les vomissements font partie des effets pharmacologiques des narcotiques. Pourtant, il est évident que si les toxicomanes connaissent quotidiennement ces conséquences excessivement désagréables chaque fois qu'ils s'injectent de l'héroïne, nous ne serions de toute évidence pas confrontés au problème de la narcomanie ! Mais pourquoi le toxicomane ne ressent-il donc pas ces effets alors que ceux-ci sont - à juste titre - listés dans les actions pharmacologiques des narcotiques ? La réponse est simple : l'exposition répétée à un narcotique (et en réalité, à la plupart des substances) produit une tolérance aux effets de la drogue. D'un point de vue clinique, ce phénomène est connu des médecins comme des patients qui, dans le traitement de la douleur, connaissent la grande frustration de découvrir qu'une tolérance aux propriétés analgésiques des narcotiques mêmes les plus puissants se développe assez vite et atteint rapidement un degré où plus aucun soulagement n'est possible.

Plusieurs caractéristiques de tolérance doivent être soulignées. Tout d'abord, la tolérance ne se développe pas au même degré ou à la même vitesse pour chacune des diverses actions du médicament. Ainsi, le toxicomane développe rapidement une tolérance aux effets indésirables de la nausée et des vomissements, mais est toujours capable d'atteindre l'euphorie et risque l'overdose du fait d'un effet dépressif sur le système nerveux central.

En second lieu, bien que la tolérance se développe à cause d'une exposition répétée à un médicament spécifique, elle s'applique à tous les médicaments de la même catégorie. Ainsi, un patient dont la douleur est exclusivement traitée par de la morphine et qui développe par la suite une tolérance ne peut pas connaître l'effet analgésique de la codéine, du démérol ou de tout autre narcotique. De manière similaire, si la drogue exclusive du toxicomane de la rue est par exemple l'héroïne, il ou elle développe une tolérance à la morphine, à la méthadone, mais aussi à tous les autres narcotiques.

Troisièmement, bien que la tolérance se définisse comme le niveau de concentration de substance dans l'organisme devant être franchi avant que l'effet pharmacologique puisse être ressenti (comme montré Fig. 1), ce niveau peut être si élevé qu'il est impossible à atteindre, quelle que soit la quantité de substance consommée. Les gouttes pour le nez congestionné que l'on utilise souvent sont un exemple non narcotique de ce phénomène. Au début, la personne souffrante ressent un soulagement, mais la tolérance se développe rapidement et à un tel degré qu'une utilisation infinie du médicament ne produit absolument aucun effet. Comme évoqué précédemment, ce même phénomène empêche l'analgésie durable via l'administration de narcotiques, même si ceux-ci sont administrés en doses de plus en plus importantes.

Outre cette tolérance, il existe une autre conséquence à l'exposition répétée aux narcotiques : la dépendance. La dépendance se réfère également à un niveau de concentration de médicament dans l'organisme, mais n'a rien à voir avec les actions de ce médicament. Il s'agit plutôt du niveau qu'il faut dépasser pour éviter les symptômes associés à l'absence de médicament. Comme l'indique Fig. 2, lorsque la concentration de narcotiques dans l'organisme d'un individu physiquement dépendant tombe sous le niveau de dépendance, des symptômes de sevrage apparaissent, alors que si cette concentration demeure au-dessus de ce niveau, ces symptômes n'existent pas.

Comme dans le cas de la tolérance, la dépendance – même s'il s'agit d'une conséquence de l'exposition à un seul médicament spécifique – est en fait une dépendance à toute la classe de produits. Cela signifie que les symptômes de sevrage chez un toxicomane n'ayant jamais rien pris d'autre que de l'héroïne peuvent être efficacement traités par l'administration de tout narcotique.

Un écart existe entre le niveau de dépendance et le niveau de tolérance, ce qui est crucial pour comprendre l'utilisation de la méthadone dans le traitement de l'addiction. Comme indiqué Fig. 3, dès lors que la concentration de narcotiques dans l'organisme tombe sous le niveau de tolérance (empêchant ainsi le patient de ressentir un seul effet du narcotique), tout en restant supérieure au niveau de dépendance (empêchant ainsi les symptômes de sevrage), le patient aura l'air et se sentira complètement normal. Dans un tel cas, le plus fin des observateurs cliniques sera incapable de distinguer le toxicomane du non toxicomane. Naturellement, l'usager dépendant à l'héroïne, s'il est incapable d'obtenir une nouvelle dose, ressentira en quelques heures des symptômes de sevrage à mesure que le contenu des injections précédentes sera métabolisé et que la concentration passera sous le seuil de dépendance.

Fig. 1

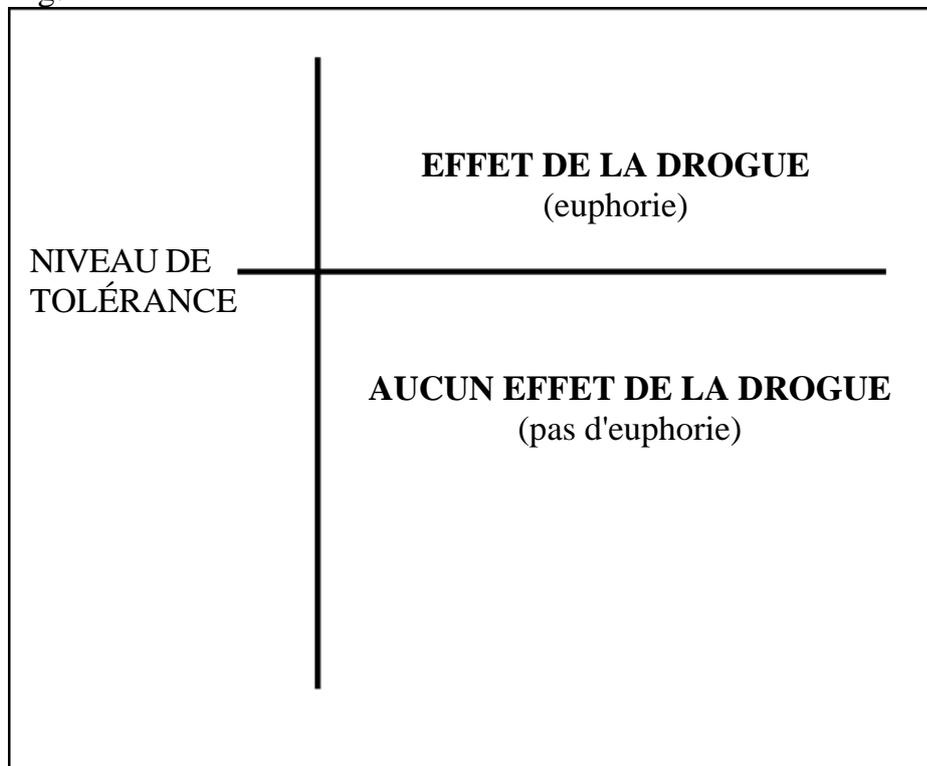


Fig. 2

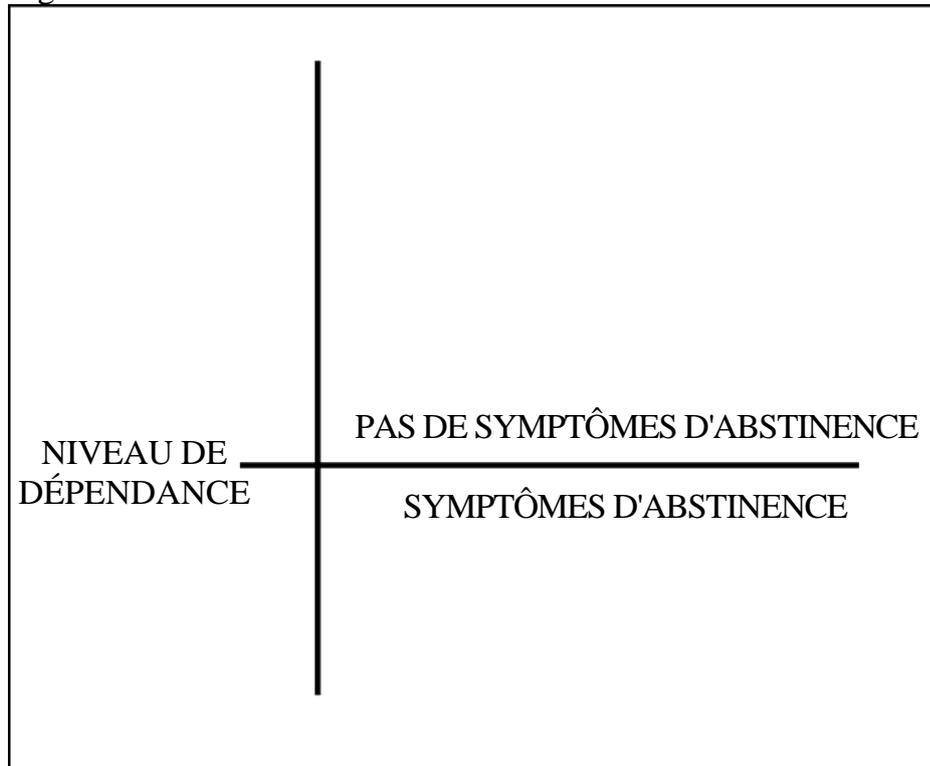
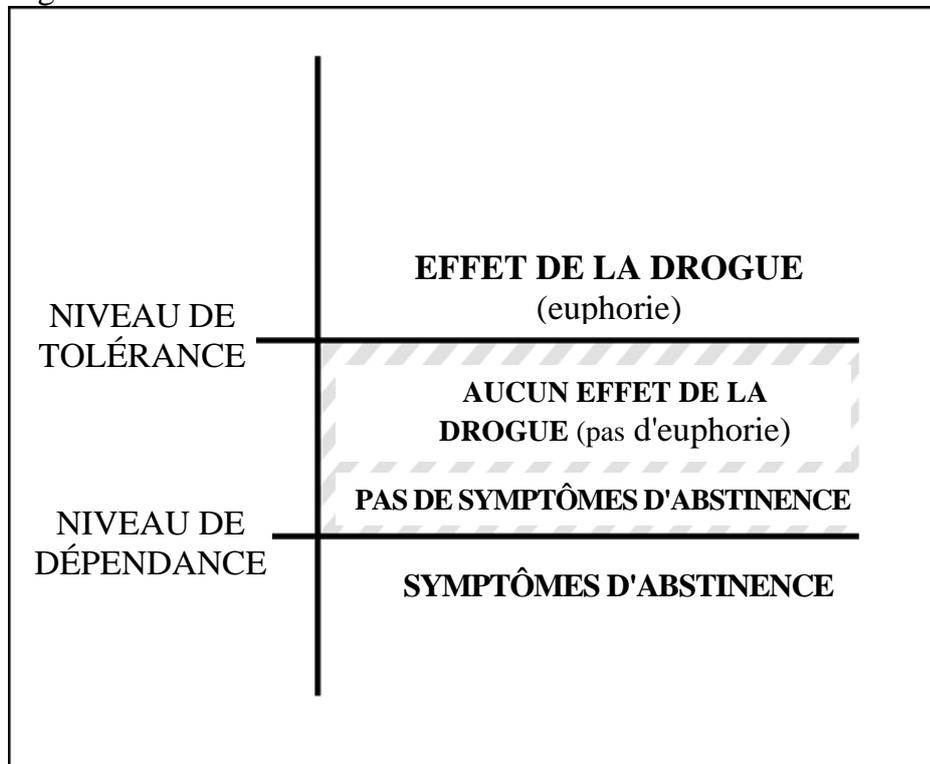


Fig. 3



Dans le traitement chimiothérapeutique, qu'il vise la désintoxication à court terme ou le traitement à long terme, l'objectif est clair : maintenir le patient dans un état de normalité physiologique en conservant la concentration narcotique dans l'organisme dans la fourchette entre niveau de tolérance et niveau de dépendance. En théorie, on pourrait tenter de « stabiliser » un patient avec de l'héroïne ou de la morphine, mais cela nécessiterait l'administration de la substance au moins quatre ou cinq fois par jour, et par voie injectable plutôt que par voie orale (Fig. 4). Il est évident qu'un tel protocole de traitement serait impossible d'un point de vue pragmatique. Avec la méthadone, en revanche, cet objectif est relativement facile à atteindre. Tout d'abord, la méthadone présente une efficacité très prévisible même par prise orale ; ensuite, la durée de cette efficacité se situe entre environ 24 et 36 heures, tandis que celle de pratiquement tous les autres narcotiques ne dépasse pas trois à six heures (Fig. 5).

Dans les pays du monde où le traitement à la méthadone est employé, il est démontré qu'une dose initiale de méthadone de 30 à 40 mg empêche les symptômes de sevrage sans produire d'effets fâcheux significatifs. Ceci est vérifié quelle que soit la quantité d'héroïne consommée par l'individu toxicomane, la pureté de la drogue ou le mode d'administration. Une fois que le traitement a commencé, l'organisme s'ajuste rapidement à la dose de départ, de sorte que la concentration du narcotique dans l'organisme est approximativement maintenue au niveau moyen entre les niveaux de dépendance et de tolérance.

Fig. 4

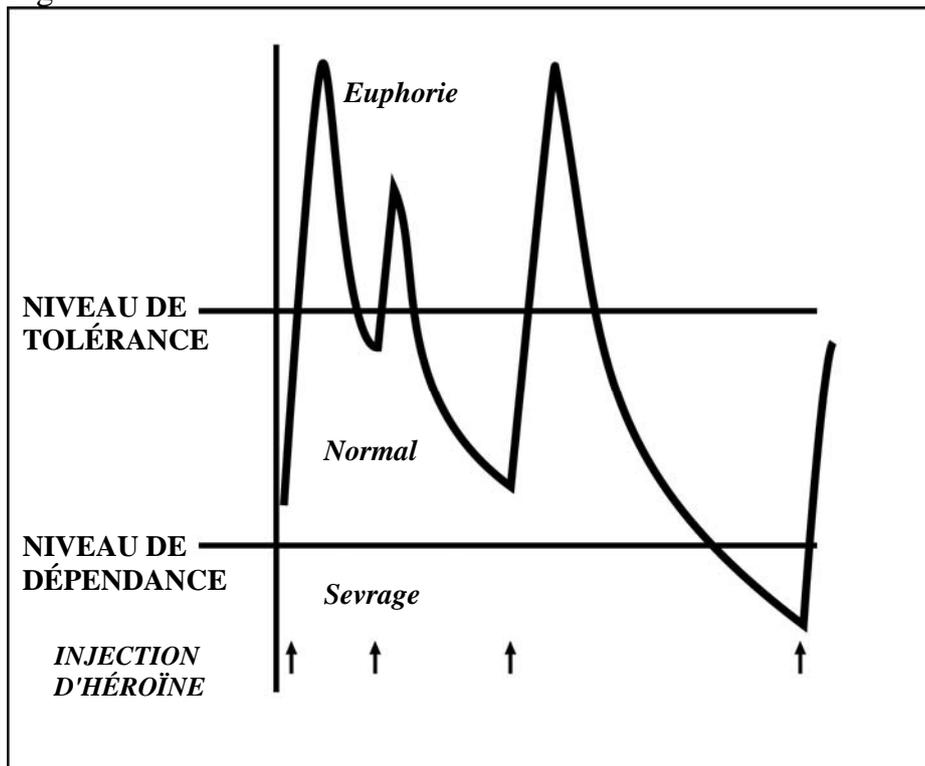
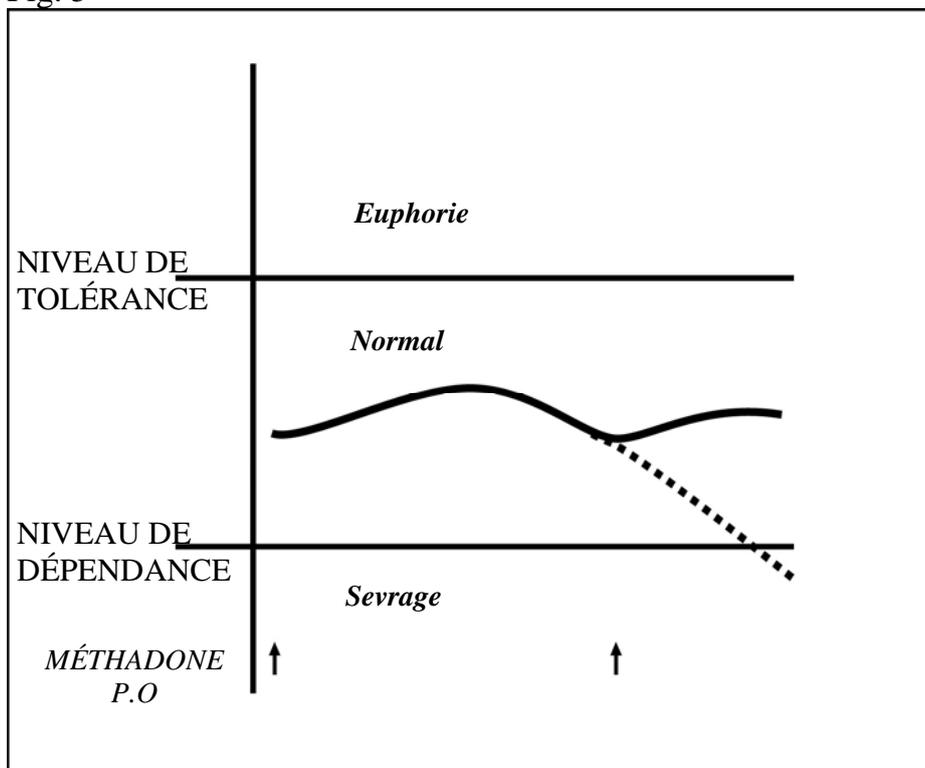


Fig. 5



### La méthadone utilisée pour la désintoxication

Étant donné qu'il existe un écart entre deux niveaux et que cet écart est relativement important, il est possible d'augmenter ou de diminuer le dosage de cinq ou dix milligrammes de la méthadone sans franchir l'un ou l'autre niveau. Ainsi, dans un traitement de désintoxication, une baisse de cinq milligrammes ne s'accompagne pas de symptômes de sevrage ; après plusieurs jours au nouveau niveau réduit, le dosage peut être de nouveau baissé, et ce processus répété jusqu'à ce que l'administration de la méthadone soit complètement interrompue (Fig. 6). De cette manière, il ne faut généralement pas plus de 14 jours pour que la dépendance physique soit éliminée avec succès sans que le patient ne ressente les symptômes du sevrage.

Les avantages de traiter ainsi l'addiction à court terme au moyen de la méthadone sont très importants. Cette intervention médicale dans le problème chronique de l'addiction à l'héroïne est entièrement sécurisée, très efficace et relativement peu onéreuse (notamment si elle est fournie à un patient externe). Elle se prête à une mise en œuvre à grande échelle très rapide – au point qu'un nombre quasi illimité de patients peut rapidement s'accommoder. De cette manière, elle peut considérablement améliorer la situation intolérable des toxicomanes qui veulent désespérément un traitement, mais doivent rester sur « liste d'attente » car les programmes de réadaptation à long terme sont pleins. De plus, nous savons de l'expérience acquise dans de nombreuses parties du monde qu'aucune autre forme de traitement ne génère autant de demande au sein de la population toxicomane. À New York City par exemple, un réseau de seulement cinq centres de désintoxication ambulants admettait plus de 22 000 individus par an au début des années 1970 – avant que le programme ne soit stoppé par des responsables gouvernementaux aveugles qui ne pensaient qu'à réduire les dépenses.

D'un autre côté, il existe une importante limite au traitement de désintoxication : nous savons qu'une fois le sevrage à la dépendance physique achevé, l'ancien usager d'héroïne reviendra quasiment invariablement à l'utilisation de drogues illicites. Ceci pouvant se produire au bout de quelques jours, voire dans certains cas plusieurs mois, mais tôt ou tard, la rechute est plus souvent la règle que l'exception. Pour cette raison, il existe une autre application de la méthadone dans le traitement de l'addiction à l'héroïne : comme médicament d'entretien pour les patients désireux de mettre fin à l'usage de l'héroïne et au style de vie associé.

### La méthadone est le traitement « d'entretien » de l'addiction

« Entretien » est un terme relatif sans aucune connotation de durée spécifique de traitement. Il est clair, au vu de la description pharmacologique ci-dessus que tout patient peut être traité – avec une quantité quelconque de méthadone – pour une durée indéfinie. Des doses constantes vont maintenir la concentration de méthadone entre les niveaux de dépendance et de tolérance, de sorte que ni les symptômes de sevrage ni les effets narcotiques ne seront ressentis. Il doit également être clair que tout patient peut être désintoxiqué de la méthadone via une réduction progressive du dosage, précisément de la manière décrite auparavant, quelles que soient la dose et la durée du traitement à la méthadone.

Une question fondamentale se pose : pourquoi traiter un patient à la méthadone ? La réponse est simple : dans les pays du monde entier, il a été prouvé de manière empirique que les individus sont capables d'arrêter l'usage d'héroïne illicite et de reprendre (et dans bien des cas d'assumer pour la première fois) un style de vie normal, productif, socialement

Fig. 6

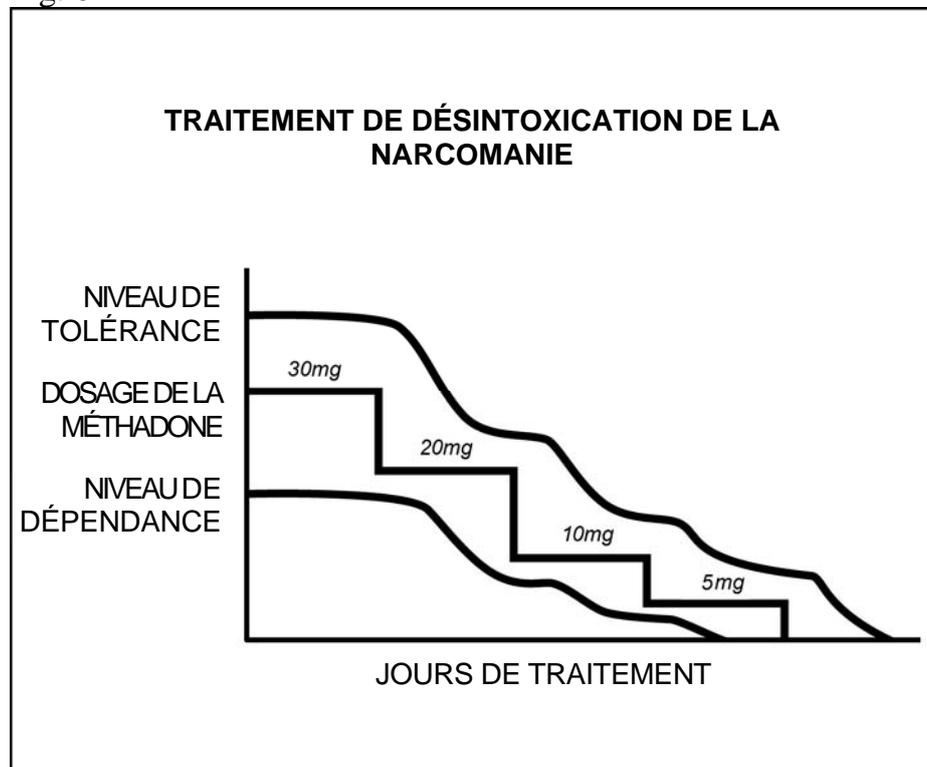
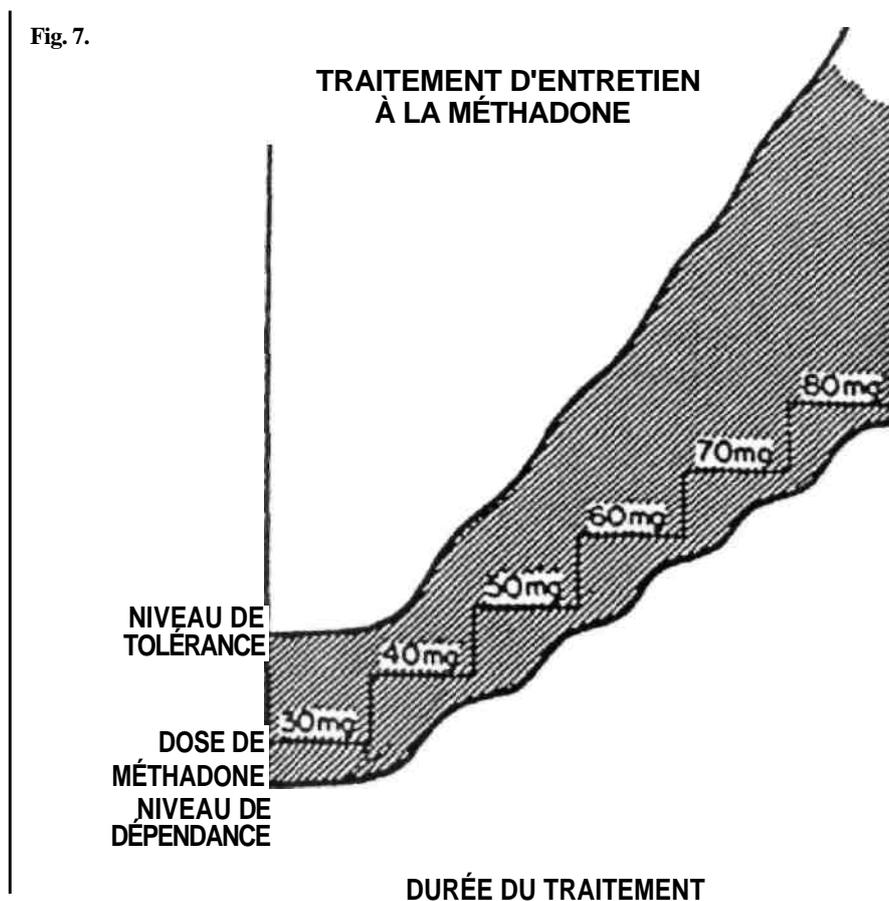


Fig. 7.



acceptable et épanouissant, tout en recevant des doses constantes de méthadone. Un argument certainement irréfutable en faveur du traitement à la méthadone !

Une autre question est fréquemment soulevée : combien de temps ce traitement doit-il durer ? La réponse est une fois de plus simple et empirique : aussi longtemps qu'il sera efficace ! Comme dans toute autre forme de traitement médical, la réussite du protocole de traitement est déterminée par la manière dont le patient répond, et l'évaluation d'un résultat thérapeutique n'est pas le moins du monde diminuée par le fait que le patient continue de recevoir la médication.

La réponse aux deux questions ci-dessus est sous-tendue par le fait que les héroïnomanes ont tendance, suite au traitement, à reprendre des drogues illicites, quel que soit le type de soin qu'on leur a fourni, sa durée ou son efficacité apparente. Ceci étant le cas, l'approche conservatrice – et l'approche fondée sur le bon sens – est de poursuivre le traitement qui est efficace.

D'aucuns rejettent la notion, selon eux nihiliste, qu'un risque persistant de récurrence est inévitable. Un tel rejet ne fait franchement pas sens et ignore l'expérience de tous les spécialistes des traitements de l'addiction, quels que soient leurs techniques propres et l'endroit où ils exercent. Il vaut la peine d'effectuer une comparaison avec le domaine de l'alcoolisme, analogue à bien des égards. Les Alcooliques anonymes, voix la plus respectée en matière de traitement de l'alcoolisme, ont choisi comme pierre

angulaire de leur philosophie le principe qu'aucun alcoolique n'est jamais guéri et que la maladie de l'alcoolisme persiste même après une décennie ou plus d'abstinence totale. L'expérience universelle avec la narcomanie suggère fortement que ce même principe s'applique également à cette forme d'abus de substances.

Pour finir, un mot sur les dosages. L'une des plus grandes absurdités en termes de traitement de l'addiction est la perception qu'il existe un bien inhérent à prescrire une dose de méthadone la plus faible possible. En fait, le seul élément qui importe est l'efficacité de la médication ; si le patient est à l'aise à un dosage particulier, qu'il ne fait état d'aucun manque et qu'il se porte bien sur le plan clinique, la dose de médicaments qui contribue à ce résultat est sans importance. Aussi, la réponse à la question du dosage « optimal » est-elle une fois de plus empirique : n'importe quel dosage est efficace ! Là aussi, l'approche conservatrice est de donner plus que moins, dès lors qu'aucun effet secondaire ne se produit et effectivement, aucun effet secondaire significatif n'a été associé à la méthadone, ni à faible dose ni à forte dose.

Mais il existe une justification pharmacologique à se reposer, en général, sur des quantités relativement plus élevées de médication. Comme le montre Fig. 7, le niveau de tolérance n'augmente pas en parallèle avec la dose de méthadone administrée. L'individu traité avec 30 ou 40 mg de méthadone a peu de mal, avec des narcotiques supplémentaires (méthadone, héroïne ou toute autre drogue de même catégorie) à atteindre et dépasser le niveau de tolérance et, ainsi, à connaître l'euphorie. Cependant, à mesure que la dose de traitement augmente, l'augmentation du niveau de tolérance est proportionnellement plus importante, de sorte qu'il faille constamment de plus en plus de narcotiques supplémentaires pour atteindre un tel effet. Au bout du compte, à une dose de traitement d'environ 80 à 90 mg, le niveau de tolérance est si excessivement élevé que pour des raisons pratiques, il est impossible pour le patient d'atteindre l'euphorie ou autre effet des narcotiques sur le système nerveux central, quelle que soit la quantité de narcotiques supplémentaire qui puisse être prise. La seule exception concerne l'effet analgésique ; les patients sont tolérants à l'action analgésique de la dose de méthadone reçue, mais ce niveau de tolérance peut être franchi par des doses calmantes normales de tout médicament narcotique. Mais là encore, en ce qui concerne l'euphorie, le patient est pharmacologiquement incapable de l'atteindre, du fait d'une mauvaise utilisation de narcotiques, et au final, il ne sera pas tenté de le faire, quelles que soient les circonstances ou les occasions qui se présenteront.

## Conclusion

Il est important de souligner une nouvelle fois qu'aucun des phénomènes pharmacologiques ci-dessus n'est spéculatif ou théorique, ni ne fait l'objet d'une controverse parmi les spécialistes. Ils reflètent ce qui est connu de tous les médecins, infirmiers et étudiants en médecine ayant prescrit des narcotiques pour traiter la douleur ou pour tout autre objectif. Pour résumer, l'entretien à la méthadone n'est associé à absolument aucune euphorie, et à doses appropriées il rend effectivement le patient pharmacologiquement incapable d'atteindre l'euphorie, même avec des narcotiques supplémentaires. Ce traitement est sûr, efficace et en demande croissance de la part des toxicomanes du monde entier motivés pour mettre fin à la narcomanie et son style de vie associé, même si cela signifie de ne plus connaître l'euphorie qu'ils ont déjà connue.

Il est déplacé de comparer différents traitements de la narcomanie et d'essayer de déterminer quel est le « meilleur » d'entre eux. Le problème est complexe et difficile, et tout traitement offrant de l'aide et étant acceptable pour les toxicomanes doit être proposé. Il n'est toutefois pas question que seul le traitement à la méthadone se prête à un déploiement à une échelle de masse. Tout pays refusant d'inclure le traitement à la méthadone à son arsenal thérapeutique est assuré que seul un infime pourcentage des personnes qui ont besoin et veulent un traitement y aura accès. Par conséquent, rejeter le traitement à la méthadone revient à condamner la grande majorité des toxicomanes (y compris ceux qui sont extrêmement motivés pour arrêter), à continuer d'utiliser des drogues, un préjudice incalculable pour eux-mêmes comme pour la société en général.