Document généré le 25 avr. 2024 07:40

Drogues, santé et société

Les effets indésirables des médicaments de substitution dans le traitement de la dépendance aux opioïdes
Undesirable effects of substitution medications in treating opioid addicts
Los efectos indeseables de los medicamentos de sustitución en el tratamiento de la dependencia a los opioides

Pierre Lauzon, médecin

Volume 10, numéro 1, juin 2011

Les usagers des opioïdes : expériences, traitement de la dépendance et insertion sociale

URI : https://id.erudit.org/iderudit/1007848ar
DOI : https://doi.org/10.7202/1007848ar

Aller au sommaire du numéro

Éditeur(s)

Drogues, santé et société

ISSN

1703-8839 (imprimé)
1703-8847 (numérique)

Découvrir la revue

Citer cet article

Lauzon, P. (2011). Les effets indésirables des médicaments de substitution dans le traitement de la dépendance aux opioïdes. *Drogues, santé et société*, *10*(1), 51–91. https://doi.org/10.7202/1007848ar

Résumé de l'article

Le traitement de substitution, principalement avec la méthadone ou la buprénorphine, représente le traitement le plus efficace de la dépendance des opioïdes. Ces médicaments doivent, la plupart du temps, être pris pendant des périodes prolongées, soit plusieurs années ou toute la vie pour certains. Ces médicaments peuvent avoir des effets indésirables, ayant un impact sur la qualité de vie des patients, et nécessitent une attention de la part des professionnels de la santé impliqués dans le traitement. Seront révisés les effets indésirables suivants : hypogonadisme masculin, allongement du QT, sevrage néonatal, anomalies des fonctions respiratoires, hyperalgésie, risque d'intoxication, abus de la médication, interactions médicamenteuses. À ces effets pharmacologiques viennent s'ajouter des contraintes réglementaires, qui, si elles peuvent être pertinentes en début de traitement, s'avèrent lourdes et inadaptées pour les patients stables depuis plusieurs années. De l'écoute et une bonne gestion de ces effets indésirables sont indispensables pour améliorer l'acceptabilité du traitement et son attrait pour les usagers.

Tous droits réservés © Drogues, santé et société, 2012

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

https://www.erudit.org/fr/

Les effets indésirables des médicaments de substitution dans le traitement de la dépendance aux opioïdes

Pierre Lauzon, médecin
Service de médecine des toxicomanies
Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)
Fondateur de Centre de recherche et d'aide pour narcomanes (CRAN)

Coordonnées

pierre.lauzon.chum@ssss.gouv.qc.ca

Résumé

Le traitement de substitution, principalement avec la méthadone ou la buprénorphine, représente le traitement le plus efficace de la dépendance des opioïdes. Ces médicaments doivent, la plupart du temps, être pris pendant des périodes prolongées, soit plusieurs années ou toute la vie pour certains. Ces médicaments peuvent avoir des effets indésirables, ayant un impact sur la qualité de vie des patients, et nécessitent une attention de la part des professionnels de la santé impliqués dans le traitement. Seront révisés les effets indésirables suivants : hypogonadisme masculin, allongement du QT, sevrage néonatal, anomalies des fonctions respiratoires, hyperalgésie, risque d'intoxication, abus de la médication, interactions médicamenteuses. À ces effets pharmacologiques viennent s'ajouter des contraintes réglementaires, qui, si elles peuvent être pertinentes en début de traitement, s'avèrent lourdes et inadaptées pour les patients stables depuis plusieurs années. De l'écoute et une bonne gestion de ces effets indésirables sont indispensables pour améliorer l'acceptabilité du traitement et son attrait pour les usagers.

Mots-clés : méthadone, buprénorphine, dépendance aux opioïdes

Undesirable effects of substitution medications in treating opioid addicts

Abstract

Substitution treatment, usually with methadone or buprenorphine, is the treatment of choice for opioid dependence. These medications have to be taken over extended periods of time, if not for life. They may have undesirable effects that can have an impact on the quality of life of some patients, requiring the involvement of health professionals in the treatment. This article will review the following undesirable effects: male hypogonadism, QT interval prolongation, neonatal withdrawal syndrome, lung function test anomalies, hyperalgesia, risk of intoxication, medication abuse, drug interactions. Substitution treatment is also associated with a number of regulatory constraints that, while they may be pertinent early in the treatment, may become a burden and inappropriate for patients who have been stable for several years. Being ready to listen and properly manage these undesirable effects is indispensable in making the treatment acceptable and attractive for users.

Keywords: *methadone, buprenorphine, opioid dependence*

Los efectos indeseables de los medicamentos de sustitución en el tratamiento de la dependencia a los opioides

Resumen

El tratamiento de sustitución, principalmente con la metadona o la buprenorfina, es el más eficaz para tratar la dependencia a los opioides. Estos medicamentos deben tomarse, la mayor parte de las veces, durante períodos prolongados, ya sea durante varios años o durante toda la vida en algunos casos. Pueden tener efectos secundarios indeseables que ejercen un impacto en la calidad de vida de los pacientes y requieren atención por parte de los profesionales de la salud implicados en el tratamiento. Se revisarán en el artículo los siguientes efectos secundarios: hipogonadismo masculino, alargamiento del QT, síndrome de abstinencia neonatal, anomalía de las funciones respiratorias, hiperalgesia, riesgo de intoxicación, abuso de la medicación, interacciones medicamentosas. A estos efectos farmacológicos se agregan las restricciones reglamentarias que, si bien pueden ser pertinentes al comienzo del tratamiento, devienen engorrosas e inadaptadas para los pacientes que están estables desde hace muchos años. La atención que se preste a estos efectos indeseables y una buena gestión de los mismos es indispensable para mejorar la aceptabilidad del tratamiento y su atracción para los usuarios.

Palabras clave: *metadona, buprenorfina, dependencia a los opioides*

La prescription de médicaments de substitution, dont la méthadone, pour le traitement de la dépendance aux opioïdes se pratique sur une grande échelle, dans plusieurs pays du monde, depuis le début des années 1960. À ce moment, le traitement de substitution représentait un net progrès par rapport aux approches utilisées antérieurement marquées par l'internement prolongé, souvent contre le gré du patient, et par le recours abusif au système de justice criminelle. Cependant, dès le départ, cette forme de traitement a rencontré une forte opposition de la part principalement des décideurs politiques et des professionnels impliqués dans le traitement des toxicomanes. Conséquemment, le développement de services adéquats et accessibles a connu plusieurs aléas et beaucoup de retard. Ce n'est qu'avec l'épidémie d'infection au VIH, à la fin des années 1980, que l'on a vraiment mesuré l'importance de développer une vigoureuse offre de services adaptés à la population des usagers d'opioïdes, comprenant la prescription de médicaments de substitution.

Au cours des cinquante dernières années, une abondante littérature scientifique est d'ailleurs venue documenter la validité des traitements de substitution (Ball & Ross, 1991) en termes de rétention en traitement, de réduction d'usage d'opioïdes illicites, de réduction de la mortalité (Bell & al., 2009 ; Brugal & al., 2005 ; Smyth, 2007) et de réduction des activités criminelles et d'insertion sociale (Werb, Kerr, Marsh, Montaner & Wood, 2008). On a de plus noté une diminution des comportements à risque pour l'acquisition d'infections transmises sexuellement ou par le sang (ITSS) (Emmanuelli & Desenclos, 2005 ; Ghitza, Epstein & Preston, 2008 ; Gowing & al., 2006 ; Sullivan, Metzger, Fudala, & Fiellin, 2005). Au moment de la grossesse, le traitement de substitution est associé à une meilleure qualité de soins prénataux (Burns, Mattick, Lim, & Wallace, 2006). La rétention en traitement sur de longues périodes permet aussi un traitement plus efficace des problèmes psychiatriques concomitants.

La méthadone demeure le médicament le plus prescrit pour cette indication mondialement. La buprénorphine à haut dosage est apparue sur le marché vers le milieu des années 1990 et constitue une autre approche pharmacologique dont l'efficacité est comparable à celle de la méthadone (Kakko & al., 2007 ; Giacomuzzi & al., 2003 ; Mattick & al., 2003 ; Schottenfeld & al., 2005). La rétention est cependant légèrement supérieure avec la méthadone. Des comprimés sublinguaux d'une association de buprénorphine et de naloxone (Suboxone©) ont été introduits sur le marché en Amérique du Nord au début des années 2000. La naloxone n'étant pas absorbable par voie sublinguale, l'efficacité de la buprénorphine n'en est pas affectée. Cependant, si la combinaison est utilisée par voie intraveineuse, la naloxone, en bloquant les récepteurs opioïdes, va provoquer une réaction aiguë de sevrage, ce qui pourrait diminuer le mésusage de la médication (Fudala & al., 2003). Une étude réalisée en Finlande auprès d'usagers fréquentant un site d'échange de seringues a permis de mettre en évidence que l'ajout de naloxone à la buprénorphine provoquait la survenue d'effets indésirables lors d'un usage intraveineux et diminuait la valeur du produit sur le marché noir (Alho, Sinclair, Vuori, Holopainen, 2007).

Enfin depuis le début des années 1990, il y a eu un regain d'intérêt pour le traitement avec des opioïdes injectables (héroïne et autres) à la suite d'une étude de faisabilité effectuée en Suisse (Gutzwiller & Steffen, 2000 ; Ucthtenhagen & al., 1999). Des études évaluatives plus formelles avec groupe témoin ont été effectuées dans les années qui ont suivi (Naber et Haasen, 2006 ; Oviedo-Joekes & al., 2009 ; Van den Brink & al., 2003). Celles-ci ont démontré une efficacité pour retenir en traitement des personnes s'étant montrées résistantes au traitement conventionnel avec méthadone ou buprénorphine. Plus marginalement, plusieurs autres opioïdes ont aussi été prescrits ou rendus accessibles, de façon souvent informelle, à des personnes dépendantes (préparations morphiniques à longue action, vente libre de codéine en pharmacie), sans toutefois avoir fait l'objet d'évaluation.

Tous les bénéfices du traitement ont cependant un prix pour les usagers, soit de vivre avec un certain fardeau d'effets indésirables associés à la prise chronique d'une médication et d'avoir à se soumettre à certaines règles de fonctionnement qui, si elles ont un sens pour les patients désorganisés en début de traitement, n'en deviennent pas moins totalement inadaptés au mode de fonctionnement des patients stables et bien intégrés socialement. Dans le traitement de toute maladie chronique, le rôle médical comprend l'évaluation et le suivi des effets indésirables des traitements prescrits, car ils ont un impact important sur la fidélité au traitement et sur la qualité de vie des patients. Cet aspect du suivi a été souvent négligé probablement parce qu'en début de traitement la réduction des méfaits et la stabilisation des conditions de vie du patient l'emportent grandement sur la gestion des effets indésirables.

Effets pharmacologiques indésirables des médicaments de substitution : méthadone, suboxone, opioïdes injectables

Si on se réfère aux manuels de pharmacologie, on note que certains effets tant recherchés qu'indésirables sont communs à toute la classe des médicaments opioïdes (Brunton, Lazo & Parker, 2006). En effet, ils ont en commun des effets pharmacologiques résultant d'une action de ces substances au niveau de trois groupes de récepteurs désignés par les lettres grecques μ (mu), δ (delta) et κ (kappa). Le récepteur μ est responsable de l'effet analgésique qui est principalement recherché avec ces médicaments, mais aussi de divers effets indésirables tels que la sédation, la somnolence, la dépression respiratoire, la diminution de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, les nausées, les étourdissements, l'euphorie et quelquefois la dysphorie et la rétention urinaire. Au-delà du système nerveux central (SNC), les opioïdes ont des effets périphériques par leur

action sur les récepteurs présents dans le tube digestif et peuvent causer de la constipation. Également, les opioïdes (surtout les injectables) peuvent provoquer une libération d'histamine au niveau de la peau, ce qui est associé à du prurit et même à des lésions d'urticaire.

Les manuels de pharmacologie traitent abondamment des effets indésirables, souvent aigus, des opioïdes. Cette information étant disponible, cet article se concentrera sur les effets indésirables résultant de l'usage prolongé des opioïdes prescrits pour le traitement à long terme de la dépendance de l'héroïne et des autres opioïdes.

Lors de l'induction avec la méthadone, le patient constatera un certain nombre de changements par rapport aux effets qu'il est habitué de ressentir avec des opiacés de courte durée d'action comme l'héroïne ou l'hydromorphone, soit : absence ou quasi absence d'euphorie, moindre effet sédatif, longue durée d'action, relative tolérance aux effets euphorisants des autres opioïdes. Également, lors de l'arrêt, les symptômes de sevrage apparaissent plus tardivement et persistent plus longtemps. Si les patients sont familiers avec les effets indésirables des opioïdes pour les avoir éprouvés souvent sur de longues périodes, certains vont découvrir un tout nouveau profil d'effets indésirables avec la méthadone, et ce, parfois dès les premières semaines d'usage. Il en est de même en ce qui concerne l'interaction de la méthadone avec divers médicaments ainsi qu'avec l'alcool et les drogues de rue.

Effets indésirables peu étudiés

Plusieurs effets indésirables, même communs, ont été peu étudiés, de sorte que l'on n'en connaît pas l'exacte prévalence ou les facteurs de risque, et peu de recherche a été faite sur les façons d'y remédier. En l'absence de littérature, les informations présentées sont basées sur l'expérience clinique.

Sudation

La sudation est un effet extrêmement commun avec la méthadone, et si elle présente peu de risque pour la santé, elle n'en est pas moins embarrassante socialement pour les patients. La sudation est extrême dans certains cas et peut précipiter l'abandon du traitement. Les anticholinergiques peuvent soulager partiellement les symptômes, mais au prix de nouveaux effets indésirables associés au remède.

Gain de poids

Aucune étude n'en a établi la prévalence et les facteurs de risque. Certains patients se plaignent d'ailleurs d'une augmentation de l'appétit spécifiquement pour les aliments sucrés. Le gain de poids est souvent important (plus de 20 kg), survient dès les premiers mois d'exposition à la méthadone et peut éventuellement être associé au syndrome métabolique. À noter que les « rages de sucre » s'observent en situation de stress et chez la plupart des personnes souffrant de dépendance. Certains vont d'ailleurs retrouver leur poids seulement après avoir été sevrés avec succès de la méthadone. Pour éviter le recours aux benzodiazépines, il est de plus en plus commun de prescrire aux patients en traitement de substitution des antipsychotiques atypiques comme la quétiapine elle-même associée au gain de poids (Williams & al., 2010).

Constipation

La majorité des patients en souffrent et doivent s'astreindre à modifier leur diète et à prendre régulièrement des laxatifs.

Œdème

Il s'agit d'un effet indésirable peu commun. Toutes les investigations s'avèrent négatives. La réponse aux diurétiques est partielle. L'œdème se résorbe souvent avec la diminution de la dose de méthadone.

Convulsions généralisées

Des convulsions généralisées ont été rapportées à la suite de l'injection de divers opiacés, notamment la morphine et l'héroïne (Oviedo-Jokes & al., 2009 ; Uchtenhagen & al., 1999), mais sont très rares avec la méthadone. Elles surviennent de façon sporadique et à la suite de l'administration de la dose habituelle. Si certains cas sont idiopathiques, dans d'autres, on peut documenter auprès du patient un usage de stimulants, une carence de sommeil ou un sevrage de sédatifs (alcool, benzodiazépines).

Effets indésirables plus spécifiquement étudiés

Hypogonadisme masculin

L'hypogonadisme est défini par la présence d'au moins trois symptômes caractéristiques et d'un taux sérique de testostérone libre inférieur à la normale (Tajar & al., 2010 ; Wu & al., 2010). Cette grande étude portant sur 3 369 hommes de 40 à 79 ans a permis d'établir les fréquences de symptômes associés avec des taux de testostérone totale inférieurs à 13 nmol/l et de testostérone libre inférieurs à 280 pmol/l.

Lors de l'entrevue initiale, les hommes dépendants des opiacés rapportent souvent plusieurs des symptômes suivants : diminution de la libido ; dysfonction érectile ; fatigabilité ; diminution d'énergie, de la vigueur physique, de l'endurance à l'effort soutenu et de la masse musculaire ; sudation, bouffées

de chaleur ; troubles du sommeil. Loin de s'améliorer avec la méthadone, ces symptômes vont plutôt s'aggraver avec l'augmentation de la dose et la durée de l'usage. Dans une étude, 50 % des hommes sous méthadone avaient une testostérone sérique sous la normale pour l'âge, 80 % se plaignaient d'une baisse de la libido et 70 % de troubles érectiles. En comparaison, la buprénorphine avait un profil plus favorable avec des taux de testostérone normaux (Bliesener & al., 2006).

Une autre étude effectuée auprès de 92 hommes sous méthadone démontrait une fréquence moindre de dysfonction sexuelle de l'ordre de 14 % (Brown, Balousez, Mundt, & Fleming, 2005), ce qui diffère peu de la fréquence observée dans la population générale. La dysfonction augmentait avec l'âge et la dose de méthadone.

Enfin une autre étude, réalisée auprès de 1 009 patients avec douleur chronique dont 889 recevant divers opioïdes (Brown & al., 2006), démontrait une fréquence de dysfonction sexuelle de l'ordre de 18 %. La fréquence des divers effets indésirables augmentait avec la sévérité de la douleur et avec la prise continue plutôt qu'intermittente d'opioïdes.

Puisque les patients que nous traitons sont relativement jeunes, ceci est un effet indésirable particulièrement critique. Tous les hommes sous méthadone devraient être évalués cliniquement à cet égard, de façon régulière, et, si l'hypogonadisme est avéré, une thérapie de remplacement devrait leur être proposée selon les recommandations habituelles et avec le suivi approprié. Plusieurs protocoles d'évaluation, d'investigation, de traitement et de suivi ont été définis en fonction d'hommes vieillissants (Isidori, Greco & Aversa, 2005 ; Liu, Swerdloff & Veldhuis, 2004 ; Matsumoto, 2003). La testostérone a beaucoup moins d'effets indésirables chez les hommes jeunes. Il faut néanmoins faire un suivi clinique et des bilans périodiques et notamment suivre l'évolution de l'ASP (antigène spécifique

de la prostate) (Basaria & al., 2010). Dès les premiers jours de traitement, le patient observera des changements au niveau de la libido et de la fonction érectile. À plus long terme, les changements suivants peuvent être observés : une augmentation de la masse musculaire chez les hommes physiquement actifs ; une normalisation de l'hémoglobine qui est souvent abaissée chez les hommes non traités ; une amélioration du profil lipidique. Il est aussi fort possible que le remplacement androgénique ait un effet bénéfique sur le maintien de la densité osseuse même si aucune étude n'est venue le confirmer.

Plusieurs autres conditions médicales, fréquemment présentées par nos patients, peuvent aussi être associées avec la dysfonction érectile et constituent autant de cibles d'intervention clinique : tabagisme, risque relatif 2,4 ; diabète 3,72 ; hypercholestérolémie 1,71 ; hypertension 1,69 ; médicaments ou drogues récréationnelles 3,71 (Barkin, 2010).

Il y a peu de contre-indications à la prescription de testostérone, sauf lors de situations tout à fait exceptionnelles telles qu'une histoire d'agression sexuelle ou de violence conjugale. Également, des patients ayant un comportement antisocial avec violence contre les personnes devraient faire l'objet d'une évaluation particulière.

Rarement, certains patients mettent fin à leur traitement androgénique de remplacement, car ils se sentent trop irritables et ont de la difficulté à contrôler leur agressivité.

Certaines formulations pharmaceutiques de testostérone sont présentement sur le marché : préparation huileuse pour injection (de loin la moins dispendieuse et la plus facile pour l'observance), comprimés, timbre cutané ou scrotal, gel pour application topique, préparation pour application axillaire (non disponible au Canada).

Désordres du cycle menstruel et dysfonction sexuelle féminine

Sous méthadone, un certain nombre de femmes présentent une diminution de la fréquence des menstruations pouvant aller jusqu'à leur arrêt complet. Une étude effectuée auprès de 198 femmes usagères de drogues injectables (UDI), dont 148 infectées par le VIH, a démontré les éléments suivants chez les femmes sous méthadone : fréquence accrue de diminution des taux de testostérone et d'œstrogènes ; augmentation des taux de prolactine. Ces changements peuvent être associés à des dysfonctions menstruelles et sexuelles (Cofrancesco & al., 2006).

Les opioïdes et plusieurs médicaments fréquemment prescrits aux patientes sous méthadone, comme les antipsychotiques, peuvent également être associés avec une augmentation de la prolactine (Byerly, Suppes, Tran & Baker, 2007). Par son effet direct sur les tissus mammaires, la prolactine peut être associée à de la galactorrhée. La prolactine est aussi un inhibiteur de la GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone), ce qui peut entrainer de l'hypogonadisme chez les femmes affectées.

Avec ou sans trouble menstruel, plusieurs femmes sous méthadone se plaignent de baisse de libido, de difficultés à ressentir de l'excitation sexuelle ou d'anorgasmie. Aucune étude ne vient documenter la fréquence ou les facteurs de risque pour ces problèmes.

Il a aussi été abondamment documenté que les femmes, qui demandent un traitement pour la dépendance aux opioïdes, ont de lourds antécédents d'abus et de victimisation (Bartholomew, Courtney, Rowan-Szal & Simpson, 2005 ; Conroy, Degenhardt, Mattick & Nelson., 2009 ; El-Bassell, Simoni, Cooper, Gilbert & Schilling, 2001 ; Sansone, Whitecar & Wiederman, 2009), ce qui n'est pas sans conséquences sur leur fonctionnement relationnel et sexuel.

Allongement du QT

Le levacetylmethadol (ORLAAM) a été retiré du marché en 2001 en Europe et en 2002 aux États-Unis à la suite du rapport faisant état de son association avec des torsades de pointes (TdP), une tachyarythmie potentiellement fatale. En 2002, une étude rapportait 17 cas de TdP chez des patients recevant de hautes doses de méthadone (Krantz, 2002).

La méthadone, utilisée dans un contexte de traitement de la douleur chronique, semble associée à une mortalité plus élevée que les autres opioïdes. Un des effets qui la distingue des autres est justement sa capacité de prolonger le QT par son effet sur le canal ionique KCNH2 au niveau de la cellule myocardique (Andrews, 2009). Le complexe QT, normalement de 400 millisecondes, constitue une des phases du potentiel d'action ventriculaire. Le QTc est un QT corrigé pour tenir compte de la fréquence cardiaque. Un QT allongé rend le cœur plus vulnérable à certaines tachyarythmies comme les TdP.

Chugh & al. (2008) a étudié 22 cas de mort subite chez des patients recevant des doses thérapeutiques de méthadone, dont 12 pour le traitement de la douleur, et les a comparés à 106 cas similaires non exposés à la méthadone. Parmi les 22 cas, seuls cinq (23 %) avaient une anomalie cardiaque identifiable par rapport à 70 % chez les cas témoins. Les auteurs soulevaient deux hypothèses explicatives : une arythmie associée à une prolongation du QTc ou une anomalie du contrôle de la respiration durant le sommeil, dont il sera question plus loin dans le texte.

Une étude de prévalence a été effectuée auprès de 138 patients traités avec méthadone (pour la dépendance), pour des périodes de 100 jours à plus de 10 ans, et recevant des doses variant de 40 à 290 mg par jour (moyenne 170,9 ± 50,3). Elle a mis en évidence les éléments suivants : 550 > QTc > 500 ms chez trois patients ; QTc > 460 ms chez sept patients et > 440 chez

12 de plus (Peles, 2006). Le QTc moyen était de 419,5 ± 31,3 chez les hommes et de 415,5 ± 36,6 chez les femmes. Deux patients sont décédés durant la période d'observation, tous deux avaient un QTc supérieur à 500, mais sont décédés de causes non cardiaques : respectivement MPOC et cirrhose hépatique. Il n'y avait pas de corrélations entre la longueur du QTc et la dose de méthadone ou le taux sérique 24 h après la dernière dose, mais plutôt avec la durée d'exposition à la méthadone.

Une autre étude a été effectuée auprès de 247 usagers ou ex-usagers de drogues intraveineuses, dont 167 recevait de la méthadone. Ils avaient été recrutés alors qu'ils étaient hospitalisés dans un centre de soins tertiaires (Ehret, 2006). Dans ce groupe, 16,2 % des 167 patients sous méthadone avaient un QTc > 500, comparativement à aucun dans le groupe témoin de 80 patients. Il est à noter que 29,9 % du groupe méthadone avait un QTc > 460, par rapport à 10 % dans le groupe témoin. Parmi les médicaments ayant un potentiel d'interaction avec la méthadone, la fluoxétine était le plus fréquemment retrouvée. Cependant, le score d'interaction pharmacodynamique n'était pas significativement différent chez les patients avec un QTc long. La dose de méthadone était faiblement corrélée avec la longueur du QTc et la plus petite dose associée avec un QTc > 500 était de 30 mg par jour. Des TdP ont été identifiées chez six patients recevant de la méthadone (dose 40 à 200 mg/jour), et avec un QTc pré-TdP variant de 430 à 750. Chez ces patients, le nombre moyen de médicaments était de neuf par rapport à quatre chez les autres. Il semble donc y avoir un lien entre la dose de méthadone, la longueur du QTc et la présence d'arythmie.

Une étude randomisée a été effectuée auprès de 151 sujets dépendants aux opiacés (Wedam, 2007). Un ECG était obtenu avant le traitement, puis les sujets étaient alloués au hasard à recevoir méthadone, ORLAAM ou buprénorphine. Des ECG étaient ensuite obtenus à intervalle régulier. L'ORLAAM et la méthadone étaient associés à une augmentation progressive du

QTc alors qu'aucun changement significatif ne survenait dans le groupe buprénorphine. La limite supérieure de la normale étant considérée ici comme étant 490 pour les hommes et 470 pour les femmes, 28 % du groupe ORLAAM, 23 % du groupe méthadone et 0 % du groupe buprénorphine présentaient des valeurs supérieures. Vue d'une autre façon, la proportion de sujets avec une augmentation supérieure à 60 ms après l'introduction du médicament était respectivement de 21 %, 12 % et 2 %. De plus, 10 % des sujets des deux premiers groupes ont présenté un QTc > 500 à un moment ou l'autre de l'étude.

Les patients sous méthadone, présentant fréquemment des comorbidités, prennent souvent plusieurs autres médicaments pouvant interagir avec la méthadone, ou être eux-mêmes associés à un allongement du QT[1].

En plus des interactions médicamenteuses mentionnées précédemment, des désordres électrolytiques comme l'hypomagnésémie et l'hypokaliémie ont le potentiel d'augmenter ponctuellement le QTc (Raghu, 2009).

Pour minimiser les risques, les recommandations suivantes ont été émises par le Center for Substance Abuse Treatment (Krantz, 2009) :

1- Informer les patients du risque d'arythmie avec la méthadone ;

2- Recueillir les antécédents de maladie cardiaque structurelle, d'arythmie et de syncope ;

3- Obtenir un ECG prétraitement, à 30 jours et annuellement par la suite ;

[1] Une liste régulièrement mise à jour est disponible sur le site suivant : http://www.azcert.org/index.cfm

4- Si le QTc se situe entre 450 et 500, informer le patient et surveiller plus souvent. Si le QTc est supérieur à 500, considérer de diminuer la dose de méthadone et éliminer les facteurs contributoires comme les médicaments abaissant le potassium ;

5- Être vigilant dans la prescription de médicaments ayant des interactions avec la méthadone ou ayant le potentiel d'allonger le QTc.

D'aucuns prétendent que ces recommandations sont trop strictes et potentiellement nuisibles, la TdP étant une complication rare et les ECG sériés n'ayant pas été validés comme mesure préventive (Byrne, 2009).

La grossesse

Au cours des 50 dernières années, une très abondante littérature scientifique a traité de ce sujet. L'héroïne et les autres opiacés traversent la barrière placentaire et entraînent une augmentation par un facteur de 6 de diverses complications obstétricales : petit poids à la naissance (Hulse, Milne, English & Holman, 1997), toxémie, saignement du troisième trimestre, mal présentation, détresse fœtale, aspiration de méconium (Minozzi, Amato, Vecchi & Davoli, 2008).

En plus des facteurs pharmacologiques, l'instabilité sociale, la pauvreté, le tabagisme, l'usage d'alcool ou d'autres substances de même que l'absence de suivi obstétrical contribuent de façon non négligeable à l'issue défavorable de certaines grossesses chez les femmes dépendantes à l'héroïne ou à d'autres opiacés. Depuis les années 1960, le traitement de substitution avec la méthadone et plus récemment avec la buprénorphine est impérativement recommandé pendant la grossesse, car il est à l'avantage tant de la mère que de l'enfant à naître (Burns, Mattick, Lim & Wallace, 2006).

Ce traitement n'est cependant pas sans effets indésirables. En ce qui concerne la période néonatale, un peu plus de la moitié des nouveau-nés exposés à la méthadone vont présenter des symptômes de sevrage des opiacés (Dryden, Young, Hepburn & Mactier, 2009 ; Lim, Prasad, Samuels, Gardner & Cordero, 2009). Dans une de ces études, la fréquence du syndrome d'abstinence néonatal s'établissait à 45 %. Dans les deux études, il y avait un lien entre la dose de méthadone et la fréquence ainsi que la durée du syndrome de sevrage.

Une étude réalisée en France auprès de 159 femmes recevant de la buprénorphine durant leur grossesse a mis en évidence un taux de sevrage néonatal, suffisamment sévère pour nécessiter un traitement, d'environ 50 % (Simmat-Durand, Lejeune & Gourarier, 2008). La durée ou sévérité du sevrage n'était pas reliée à la dose de buprénorphine, mais plutôt à l'observance du traitement. Il est à noter que 15 % des femmes de l'étude s'étaient injecté de la buprénorphine durant leur grossesse. D'autres études sont venues démontrer la faisabilité et la sécurité de l'administration de la buprénorphine durant la grossesse (Lacroix & al., 2004 ; Vert & al., 2008).

D'autres études ont comparé la méthadone et la buprénorphine à l'égard du sevrage néonatal (Fischer & al., 2006 ; Lejeune, 2006). La première étude comparait 100 femmes sous méthadone à 159 sous buprénorphine, et la deuxième, six femmes sous méthadone à huit sous buprénorphine. Dans les deux études, la fréquence du sevrage néonatal nécessitant un traitement s'établissait à environ 45 % pour l'une ou l'autre médication. Dans la première étude, le sevrage débutait à 45 heures de vie et atteignait son maximum à 80 heures avec la méthadone comparativement à 37 heures et 66 heures pour la buprénorphine. D'autres études sont venues se rajouter et ont mis en évidence les éléments contradictoires suivants, lesquels n'ont pas nécessairement été reproductibles dans d'autres contextes : poids fœtal plus élevé et gestation plus

longue dans le groupe buprénorphine (Kakko, Heilig & Sarman, 2008) ; moindre sevrage néonatal et poids fœtal plus élevé de 200 g dans le groupe méthadone (Bakstad, Sarfi, Welle-Strand & Ravndal, 2009) ; meilleure rétention dans le groupe méthadone, moindre sevrage néonatal et séjour hospitalier plus court dans le groupe buprénorphine (Jones & al., 2010).

La question se pose à savoir si un médicament est supérieur à un autre en situation de grossesse. Dans une revue Cochrane, seules trois études randomisées ont été retenues en ce qui concerne le traitement avec des médicaments agonistes durant la grossesse (Minozzi, Amato, Vecchi & Davoli, 2008). La revue conclut à l'équivalence de trois différents médicaments, soit la méthadone, la buprénorphine et la morphine à longue action sur les paramètres étudiés : rétention, usage d'héroïne, poids à la naissance, sevrage néonatal. Les nombres étaient cependant petits et peuvent être insuffisants pour détecter des différences.

Traditionnellement, les nouveau-nés de mères en traitement de substitution étaient considérés comme fragiles ; ils étaient observés étroitement en pouponnière de façon à détecter précocement le syndrome d'abstinence néo-natal et prévenir la détresse chez le nouveau-né. En conséquence, ces nouveau-nés étaient exclus des programmes de cohabitation avec leur mère. Or, une étude effectuée à Vancouver (Abrahams & al., 2007) a mis en évidence que la cohabitation avait un effet protecteur à l'égard du sevrage néonatal (risque relatif 0,40). Autres avantages, la cohabitation était associée à un séjour plus court à l'hôpital et à un moindre recours au placement de l'enfant en famille d'accueil.

Le comportement fœtal a aussi été observé lors de grossesses sous méthadone (Jansson & al., 2009). Les paramètres suivants ont été étudiés : activité motrice fœtale, accélération du rythme cardiaque, et couplage de l'activité fœtale et du rythme cardiaque. Une suppression neurobéhaviorale a été observée.

Elle était légèrement moindre quand la méthadone était administrée en deux doses plutôt qu'une. La signification clinique et développementale de cette suppression demeure à établir.

Enfin, il y a la question des conséquences de l'exposition *in utero* aux opioïdes, dont les médicaments prescrits pour la substitution, sur le développement psychomoteur de l'enfant. En situation réelle, il est très difficile d'isoler l'exposition aux opioïdes des autres facteurs, connus pour avoir des effets sur le développement, et qui sont particulièrement prévalents dans les populations de femmes dépendantes qui ont été étudiées : tabagisme, usage d'alcool et d'autres substances, instabilité sociale, pauvreté, moindre niveau d'éducation, moindre réseau de support, stigmatisation sociale. Une étude fait état d'un suivi d'une durée de six ans auprès de 15 enfants exposés à la méthadone ou la buprénorphine : comme groupe, leur poids à la naissance était inférieur à la moyenne nationale ; il y a eu deux morts subites du nouveau-né ; six enfants présentent un développement normal au suivi ; cinq présentent divers retards de développement et deux, un désordre hyperkinétique (Sandtory & al., 2009). Une autre étude portait sur 133 enfants avec une évaluation à 18 et 36 mois (Hunt, 2008). Des retards de croissance étaient observés ainsi que divers retards du développement mental, moteur et du langage. Il est à noter qu'environ le quart des enfants avaient été séparés de leurs parents naturels. Enfin, deux autres études font sensiblement les mêmes constats, cependant les analyses de régression démontrent que l'exposition aux substances a peu de valeur explicative par rapport aux éléments suivants : quantité et qualité du suivi prénatal, risques obstétricaux, poids à la naissance, qualité de l'environnement familial (Lifschitz, Wilson, O'Brian Smith & Desmond, 1985 ; Messinger & al., 2004). Il ressort de toutes ces études que l'exposition à la méthadone ou à la buprénorphine durant la grossesse a probablement peu d'effets sur le futur développement de l'enfant. Des facteurs médicaux et sociaux étant principalement en cause, il demeure

de la responsabilité des services de santé et de la société en général d'aider ces femmes à se donner le meilleur environnement possible durant leur grossesse et la période qui suit la naissance.

Anomalies respiratoires

Les opioïdes sont connus pour déprimer la respiration de façon aiguë lorsqu'ils sont administrés, pour le traitement de la douleur, à des personnes n'ayant jamais été exposées à cette classe de médicament. L'intoxication aiguë avec tout opioïde peut déprimer le centre de contrôle de la respiration situé dans le cerveau et même aller jusqu'à provoquer l'arrêt de la respiration spontanée et le décès si des mesures de réanimation ne sont pas appliquées. Avec un usage régulier, une certaine tolérance se développe pour cet effet dépresseur sur le contrôle de la respiration. Cependant, cette tolérance semble partielle même après une longue durée d'usage. À cet effet, une série d'études a été réalisée afin de déterminer l'effet de la méthadone sur un certain nombre de paramètres respiratoires chez des patients traités chroniquement avec ce médicament, donc considérés pleinement tolérants (Teichtahl & al., 2005). Ainsi, 50 patients sous méthadone ont été comparés à 20 sujets témoins. La réponse à l'hypercapnée, d'origine centrale, était significativement diminuée chez les patients sous méthadone alors que leur réponse à l'hypoxie, liée au chémorécepteur périphérique, était augmentée. Le changement de la fréquence respiratoire était responsable de ces différences plutôt qu'un changement du volume courant (*tidal volume*). La dose de méthadone n'était que faiblement explicative à l'égard de ces différences observées. Dans le même groupe de patients, 30% présentaient de l'apnée centrale du sommeil. La dose de méthadone expliquait 12% de la variance entre les deux groupes. La prise d'antidépresseurs et une réponse réduite à l'hypercapnée expliquaient un 17% additionnel. Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne l'apnée obstructive du sommeil entre le groupe méthadone et le groupe témoin (Wang & al., 2005). Enfin, la somnolence diurne et le

fonctionnement cognitif ont été évalués avec des outils souvent utilisés dans les études sur l'apnée du sommeil. Dans les deux cas, les patients sous méthadone avaient des scores significativement supérieurs pour la somnolence et inférieurs pour le fonctionnement cognitif par rapport au groupe témoin. Ils demeuraient cependant dans les limites de la normale de l'instrument de mesure. La présence de symptômes dépressifs avait la meilleure valeur explicative de cette différence alors que la dose de méthadone ou la présence d'apnée centrale du sommeil n'en avaient aucune (Wang & al., 2008). La signification clinique de ces anomalies demeure à évaluer.

Hyperalgésie

Compton, Charuvastra & Ling (2001) ont comparé la tolérance à la douleur chez des patients en traitement de substitution avec méthadone ou suboxone (six sujets chacun) avec celle de six sujets témoins. Le test consistait à mesurer le temps durant lequel chaque sujet pouvait maintenir sa main dans un bac d'eau glacée avant de la retirer spontanément. Les sujets sous opioïdes toléraient 60 secondes comparativement à 140 secondes chez les sujets témoins. Il est probable que l'intolérance à la douleur soit reliée à l'exposition totale aux opioïdes et non à la seule exposition aux médicaments de substitution. Certains soulèvent même l'hypothèse que cette sensibilité à la douleur puisse être antérieure à toute exposition aux opioïdes et qu'elle pourrait être un facteur de risque pour la dépendance à ces substances. Ceci n'a cependant jamais été vérifié.

Une autre étude portant sur 60 patients sous méthadone et 70 sujets témoins a voulu mesurer si la perception de la douleur revenait à la normale après la cessation de la méthadone (Pud, 2006). Des mesures ont été prises, en employant le même test, avant le sevrage, puis sept et 28 jours après la cessation de la méthadone. Les résultats étaient comparables à ceux de l'étude précédente et il n'y avait aucune récupération à sept et 28 jours.

Une étude prospective a été effectuée auprès de patients lombalgiques, des mesures étant prises avant l'exposition à la morphine puis un mois plus tard (Chu, Clark & Angst, 2006). L'utilisation du même test a mis en évidence l'apparition de tolérance à l'effet analgésique de même que d'hyperalgésie après un seul mois d'exposition.

Le *narcotic bowel syndrome*, caractérisé par des douleurs abdominales récurrentes, pour lesquelles aucune étiologie ne peut être mise en évidence et qui s'aggravent avec l'augmentation des doses d'opioïdes, est considéré par certains comme une forme d'hyperalgésie viscérale (Grunkmeier, Cassara, Dalton & Drossman, 2007).

Cet effet indésirable n'est pas sans conséquences cliniques significatives compte tenu du fait que les patients en traitement de substitution pourraient avoir des prévalences plus élevées de diverses conditions associées à des douleurs chroniques. Rosenblum & al. (2003) a étudié un groupe de 390 patients sous méthadone, et 591 patients en traitement résidentiel pour la dépendance. La prévalence de douleur chronique sévère était de 37 % dans le premier groupe et de 24 % dans le second. Parmi les patients sous méthadone avec douleur chronique, les deux tiers étaient affectés dans leur fonctionnement de tous les jours. Les facteurs associés à la présence de douleur chronique étaient les suivants : âge, présence de maladies chroniques, détresse psychologique, antécédents psychiatriques et temps en traitement avec méthadone.

Risque d'intoxication

Les personnes dépendantes des opioïdes illicites connaissent des taux de mortalité excédant ceux de la population générale par un facteur de plus de 10 (Hickman & al., 2003 ; Roy & al., 2004), et l'espérance de vie a été évaluée à 38 ans chez ceux qui ne sont pas traités (Brugal & al., 2005). L'intoxication et le suicide demeurent les causes de décès les plus fréquentes.

La méthadone a été retrouvée dans les liquides biologiques d'une certaine proportion de personnes décédées d'intoxication. Dans une étude effectuée au Nouveau-Mexique, cette proportion était de 12 % sur une période de cinq ans. Trois profils ont été identifiés :

1- Décès causés par la méthadone seule, le plus souvent chez des patients traités pour la douleur ;

2- Méthadone et médicaments psychotropes, surtout des femmes avec une histoire d'abus de médicaments non prescrits ;

3- Méthadone et drogues illicites, surtout des hispanophones et usage de drogues de rue (Shah, Lathrop, Landen, 2005).

Seulement la moitié des personnes décédées recevait de la méthadone sur prescription, dont 45 % étaient traitées pour la douleur. Sur le même sujet, une étude effectuée en Angleterre, sur une période de cinq ans de 1993 à 1998, mettait en évidence les éléments suivants : les décès par intoxication avec méthadone égalaient ceux par héroïne et morphine en 1993. Sur une période de cinq ans, les décès associés à l'héroïne et la morphine ont progressé en nombre passant de 200 à 600 annuellement alors que ceux associés à la méthadone passaient de 200 à 300 (Hickman & al., 2003). Des observations similaires ont été faites dans la ville de New York (Bryant & al., 1999).

Pirnay & al. (1999), en France, ont étudié des décès où la buprénorphine (34) ou la méthadone (35) étaient présents dans les liquides biologiques à l'autopsie. Le décès pouvait être clairement attribué, sur la base de niveaux toxiques dans les liquides biologiques, à la buprénorphine dans quatre cas et à la méthadone dans trois cas. Dans tous les autres cas, les niveaux de ces deux médicaments étaient dans la zone considérée comme thérapeutique, cependant un ou plusieurs autres dépresseurs du SNC (système nerveux central) étaient détectés :

benzodiazépines, antipsychotiques, alcool, etc. Également, dans d'autres cas, des anomalies étaient détectées au niveau de certains organes (notamment au niveau du foie), ce qui aurait pu rendre la personne plus vulnérable à une intoxication.

La prévention des décès par intoxication demeure une préoccupation et ceci se reflète dans les normes qui sont mises en place concernant la dispensation de la médication et sur le nombre de doses qui peuvent être apportées par le patient.

Abus de la médication de substitution

À l'instar des autres opioïdes, la méthadone et la buprénorphine peuvent être détournées et se retrouver sur le marché noir pour un usage non supervisé. Une étude effectuée en France, il y a une dizaine d'années, dans un site d'échange de seringues, a relevé que plus d'usagers s'injectaient de la buprénorphine, obtenue sur prescription ou le marché noir, que de l'héroïne (Valenciano, Emmanuelli & Lert, 2001).

Aux États-Unis, on s'inquiète de l'abus d'opioïdes prescrits pour la douleur. On constate aussi que la quantité de méthadone servie sous forme de comprimés pour le traitement de la douleur excède maintenant celle de méthadone sous forme liquide pour le traitement de la dépendance (Maxwell & McCance-Katz, 2009). Les doses prescrites ont également eu tendance à être plus élevées en 2008 comparativement à 2001. Parallèlement, on a observé une augmentation des appels aux centres antipoison, des visites en salle d'urgence et des hospitalisations en rapport avec ces substances. Ce changement des habitudes de prescription des médecins est un phénomène complexe et encore mal compris.

Interactions médicamenteuses

D'une façon générale, beaucoup plus d'interactions ont été décrites avec la méthadone qu'avec la buprénorphine. La méthadone est un substrat du cytochrome P450 3A4 et 2D6 (Khalsa & Elkashef, 2009). Les médicaments inducteurs de ce système comme le phénobarbital, le diphenylhydantoin et l'isoniazide vont engendrer un métabolisme accru et une nécessité d'augmenter les doses pour prévenir l'apparition de symptômes de sevrage. Au contraire, les inhibiteurs comme les macrolides, les quinolones, le ritonavir et l'amitryptiline seront associés à des augmentations des taux sanguins de méthadone, pouvant entraîner des symptômes de surdosage et d'intoxication.

Des effets indésirables peuvent aussi résulter d'effets dépresseurs additifs, par des mécanismes différents, sur le SNC. Il en est ainsi de la combinaison de méthadone avec l'alcool, les benzodiazépines ou les antipsychotiques.

Des variations génétiques ont aussi été observées au niveau du 2D6. Ainsi, 6 % des personnes blanches n'en expriment pas du tout alors que chez d'autres individus deux formes pleinement actives sont exprimées. Ceci pourrait expliquer en partie pourquoi certains individus tolèrent et nécessitent de très hautes doses de méthadone.

Des interactions sont aussi observées avec la cocaïne. On a noté chez les usagers réguliers de cette substance une diminution de l'aire sous la courbe tant pour la buprénorphine que la méthadone, résultant en une moins grande exposition au médicament et en une fréquence accrue d'échec thérapeutique (McCance-Katz, Rainey & Moody, 2009 ; McCance-Katz, Jatlow & Rainey, 2009 ; Sullivan & al., 2009).

L'infection au VIH étant commune parmi les patients en traitement de substitution, l'interaction avec les antirétroviraux (ARV) doit retenir l'attention (Khalsa & Elkashef, 2009).

Par exemple, la méthadone réduit le métabolisme de la zidovudine (AZT). Plusieurs inhibiteurs de la protéase engendrent des taux plasmatiques diminués de méthadone. L'éfavirenz peut précipiter des symptômes de sevrage chez les patients recevant de la méthadone. Toutes ces interactions vont avoir des effets sur l'observance de l'un ou l'autre traitement et une attention doit leur être apportée.

Effets indésirables non pharmacologiques

Réglementation

La plupart des pays du monde ont adopté une réglementation concernant les médicaments de substitution en invoquant la nécessité de prévenir le mésusage, le détournement et les intoxications. Au Canada, la prescription est plus encadrée pour le traitement de la dépendance que pour celui de la douleur même s'il s'agit de médicaments appartenant à la même classe et présentant les mêmes risques (Collège des médecins du Québec, 1999, 2004, 2009a, 2009b). Ceci a des conséquences pour les patients en traitement de substitution qui se voient imposer les mesures ou les inconvénients suivants : dépistage urinaire, maximum de doses pouvant être apportées (en général six jours), restriction sur l'usage de méthadone sous forme de comprimés sauf pour déplacements, nombre restreint de médecins disposant de l'autorisation de prescrire entraînant une moindre accessibilité et une moindre possibilité de choisir son médecin. Ces restrictions n'ont pas de fin même si le patient a été stable et abstinent depuis plus d'une décennie. Les déplacements prolongés vers des pays où la méthadone ou la buprénorphine ne sont pas disponibles sont également impossibles. Par exemple, un patient voulant retourner vivre avec sa famille en Indonésie ne le pourrait pas.

Stigmatisation

Il apparaît que le traitement de substitution est en général presque aussi stigmatisé que la dépendance à l'héroïne. C'est souvent un exercice délicat pour les patients de décider à qui et quand sera divulgué l'information concernant leur traitement, les forçant à vivre dans le secret (Murphy & Irwin, 1992). Qui informer dans la famille et dans le réseau social ? Quand informer un nouveau partenaire amoureux et avec quelles conséquences ? Dois-je le dire à mon dentiste ou quand je vais consulter à l'urgence ? Il appert que le réseau de la santé est particulièrement sensible à ce niveau. Plusieurs patients rapportent des changements d'attitude de la part des soignants une fois que l'information est divulguée. Ce profilage fréquemment rapporté par les patients n'est pas sans impact sur les soins ainsi que sur la qualité de la relation du patient avec les soignants et les institutions de santé (Lamoureux & al., 2000).

Conclusion

Il y a 50 ans, les traitements de substitution ont constitué un progrès considérable pour les usagers par rapport aux approches thérapeutiques utilisées antérieurement qui étaient peu efficaces et comportaient un recours abusif au système de justice criminelle. Plusieurs usagers doivent aux traitements de substitution d'être encore vivants. La substitution demeure le traitement de choix pour la dépendance aux opioïdes.

Il ressort de cette revue de littérature que la Suboxone entraîne moins d'effets indésirables et requiert moins de *monitoring* que la méthadone. Cependant, elle est légèrement moins efficace en termes de rétention en traitement et avec les patients qui ont besoin de hautes doses d'un agoniste puissant pour se sentir confortables.

Mais, si les bénéfices du traitement sont indéniables, il n'en reste pas moins qu'ils ont un prix pour les patients en termes d'effets indésirables, et ce, sur de longues périodes. Chaque patient a un profil d'effets indésirables qui lui est propre en ce qui a trait à la sévérité et je dirais qu'une majorité d'entre eux peuvent s'en accommoder, considérant les bénéfices qu'ils retirent du traitement. Une attention médicale doit être apportée à ces effets et tout doit être mis en œuvre pour aider les patients à ce niveau. Une gestion appropriée des effets indésirables améliore grandement l'acceptabilité du traitement et son pouvoir d'attraction sur les personnes qui pourraient en avoir besoin. En ce qui a trait à la santé publique, il est important de rejoindre le plus grand nombre d'usagers avec ce type de traitement. Le but de cet article n'était pas de décourager le recours à ce type de traitement. Au contraire, une bonne connaissance et une meilleure gestion des effets indésirables ne peuvent qu'en augmenter l'attrait pour les usagers.

Il reste qu'une faible minorité de patients ne tolèrent ni la méthadone ni la Suboxone. Également, de 5 à 10 % des usagers n'ont pas une réponse clinique satisfaisante à l'une ou l'autre de ces molécules. Présentement, au Canada, nous n'avons que ces deux options à proposer aux patients, les opiacés injectables n'étant pas disponibles pour le traitement de la dépendance, même si les preuves sont faites que c'est la meilleure option pour les patients qui sont en échec avec le traitement de substitution conventionnel. Il serait important d'offrir cette avenue de traitement, d'autant plus que la dépendance aux opioïdes comporte une mortalité et une morbidité non négligeables.

Enfin, si les effets pharmacologiques indésirables ont un caractère inéluctable, les contraintes réglementaires ne le sont pas et peuvent être changées. À cet effet, des mesures devraient être prises pour alléger les contraintes imposées aux patients ayant fait preuve de stabilité sociale prolongée de façon à leur rendre le traitement plus acceptable à long terme.

En ce qui concerne la stigmatisation et la discrimination, ainsi que le discours haineux des politiciens néoconservateurs envers les usagers, beaucoup reste à faire. En fait, les usagers, comme groupe, ont bien peu de capacité d'être entendus dans notre société et ne sont protégés par aucune charte.

Lexique

Pmol/l, nmol/l : unités de mesure internationales en biochimie.

GnRH : une substance produite au niveau de l'hypothalamus et qui stimule la production des hormones suivantes au niveau de l'hypophyse : FSH (folliculo-stimulante) et LH (lutéinisante). Ces deux hormones vont à leur tour stimuler les gonades (ovaires ou testicules) et augmenter leur production d'hormones sexuelles (œstrogènes, progestérone, testostérone).

Hypogonadisme : production diminuée d'hormones sexuelles au niveau des gonades.

Torsades de Pointes : une anomalie du rythme cardiaque. La fréquence cardiaque est augmentée de façon importante, ce qui réduit l'efficacité de la pompe cardiaque et peut entraîner des pertes de conscience et même le décès dans certains cas.

Hypercapnée : augmentation du gaz carbonique (CO_2) dans le sang. Le CO_2 est un produit de notre métabolisme, il circule dans le sang lié à l'hémoglobine et est excrété au niveau du poumon. Au niveau du cerveau, il y a des récepteurs qui sont sensibles à l'augmentation du CO_2 et qui vont stimuler la respiration pour en permettre l'élimination. Le test à l'hypercapnée mesure justement cette réponse à l'augmentation du CO_2 dans le sang.

Hypoxie : diminution de l'oxygène dans le sang.

Apnée centrale du sommeil : présence de courtes pauses respiratoires durant le sommeil et qui sont associées à une dépression du centre de contrôle de la respiration présent dans le cerveau.

Apnée obstructive du sommeil : présences de pauses respiratoires durant le sommeil et qui sont associées à de l'obstruction des voies respiratoires. Cette forme d'apnée est souvent associée à des ronflements.

Bibliographie

Abrahams, R.R., Kelly, S.A., Payne, S., & al. (2007). Rooming-in compared to standard care for newborns of mothers using methadone or heroin. *Canadian Family Physician, 53*(10), 1722-1730.

Alho, H., Sinclair, D., Vuori, E., Holopainen, A. (2007). Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug and Alcohol dependence, 88*(1), 75-78.

Andrews, C.-M., Krantz, M.J., Wedan, E.F., & al. (2009). Methadone-induced mortality in the treatment of chronic pain: role of QT prolongation. *Cardiology Journal, 16*(3), 210-217.

Bakstad, B., Sarfi, M., Welle-Strand, G.K., Ravndal, E. (2009). Opioid maintenance treatment during pregnancy: occurrence and severity of neonatal abstinence syndrome. A national prospective study. *European Addiction Research, 15*(3), 128-134.

Ball, J.C., Ross, A. (1991). *The effectiveness of methadone maintenance treatment*. New York, É.-U. : Springer-Verlag.

Barkin, J. (2010). Erectile dysfunction and low testosterone: cause or an effect? *The Canadian Journal of Urology, 17*(supplement 1), p. 2-11.

Bartholomew, N.G., Courtney, K., Rowan-Szal, G.A., Simpson, D.D. (2005). Sexual abuse history and treatment outcome among women undergoing methadone treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment, 29*(3), 231-235

Basaria, S., Coviello, A.D., Travison, T.G., & al. (2010). Adverse events associated with testosterone administration. *New England Journal of Medecine, 363*(2), 109-122.

Bell, J., Trinh, L., Butler, B., & al. (2009). Comparing retention in treatment and mortality in people after initial entry to methadone and buprenorphine treatment. *Addiction, 104*(7), 1193-1200.

Bliesener, N., Albrecht, S., Schwager, A., & al. (2006). Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 90*(1), 203-206.

Brown, R., Balousez, S., Mundt, M., Fleming, M. (2005). Methadone maintenance and male sexual dysfunction. *Journal of Addictive Diseases, 24*(2), 91-106.

Brown, R.T., Zeulsdorff, M., Fleming, M. (2006). Adverse effects and cognitive function among primary care patients taking opioid for chronic nonmalignant pain. *Journal of Opioid Management, 2*(3), 137-146.

Brugal, M.T., Domingo-Salvany, A., Puig, R., & al. (2005). Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and AIDS in a cohort of heroin users in Spain. *Addiction, 100*(7), 981-989.

Brunton, L.L., Lazo, J.S., Parker, K.L. (2006). *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics* (11th edition). New York, É.-U. : McGraw-Hill.

Bryant, W.K., Galea, M.T., Tracy, M., & al. (1999). Overdose deaths attributed to methadone and heroin in New York City, 1990-1998. *Addiction, 99*(7), 846-854.

Burns, L., Mattick, R.P., Lim, K., Wallace, C. (2006). Methadone in pregnancy: treatment retention and neonatal outcome. *Addiction, 102*(2), 264-270.

Byerly, M., Suppes, T., Tran, Q.V., Baker, R.A. (2007). Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with skizophrenia Spectrum or bipolar Spectrum disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 27*(6), 639-661.

Byrne, A. (2009). Concerns about consensus guidelines for QTc interval screening in méthadone treatment. *Annals of Internal Medicine, 151*(3), p. 216.

Chu, L.F., Clark, D.J., Angst, M.S. (2006). Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. *Journal of Pain, 7*(1), 43-48.

Chugh, S.S., Socoteanu, C., Reinier, K., & al. (2008). A community-based evaluation of sudden death associated with therapeutic levels of methadone. *American Journal of Medicine, 121*(1), 66-71.

Cofrancesco, J., Shah, N., Ghanem, K.-G., & al. (2006). The effect of illicit drug use and HIV infection on sex hormone levels in women. *Gynecological Endocrinology, 22*(5), 244-251.

Collège des médecins du Québec. (1999). *Utilisation de la méthadone dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés*. Montréal, Canada : Collège des médecins du Québec (CMQ).

Collège des médecins du Québec. (2004). *Modification des lignes directrices. Utilisation de la méthadone dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés*. Montréal, Canada : CMQ.

Collège des médecins du Québec. (2009a). *Douleur chronique et opioïdes : l'essentiel. Lignes directrices*. Montréal, Canada : CMQ.

Collège des médecins du Québec. (2009b). *La buprénorphine dans le traitement de la dépendance aux opioïdes. Lignes directrices.* Montréal, Canada : CMQ.

Compton, P. Charuvastra, V.C., Ling, W. (2001). Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts: effect of long-acting maintenance agent. *Drug and Alcohol Dependence, 63*(1), 139-146.

Conroy, E., Degenhardt, L., Mattick, R.P., Nelson, E.C. (2009). Child maltreatment as a risk factor for opioid dependence: comparison of family characteristics and type and severity of child maltreatment with a matched control group. *Child Abuse and Neglect, 33*(6), 343-352.

Dryden, C., Young, D., Hepburn, M., Mactier, H. (2009). Maternal methadone use in pregnancy: factors associated with the development of neonatal abstinence syndrome and implications for healthcare resources. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 11*(6), 665-671.

Ehret, G.B., Voide, C., Gex-Fabry, M., & al. (2006). Drug-induced long QT syndrome in injection drug users receiving methadone. *Archives of Internal Medicine, 166*(12), 1280-1287.

El-Bassel, N., Simoni, J.M., Cooper, D.K., Gilbert, L., Schilling, R.F. (2001). Sex trading and psychological distress among women on methadone. *Psychology of Addictive Behaviors, 15*(3), 177-184.

Emmanuelli, J., Desenclos, J.C. (2005). Harm reduction interventions, behaviours and associated health outcomes in France 1996-2003. *Addiction, 100*(11), 1690-1700.

Fischer, G., Ortner, R., Rohrmeister, K., & al. (2006). Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: a double-blind, double-dummy comparison study. *Addiction, 101*(2), 275-281.

Fudala, P.J., Bridge, T.P., Herbert, S., & al. (2003). Office-based treatment of opiate addiction with sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *New England Journal of Medicine, 349*, 949-958.

Ghitza, U.E., Epstein, D.H., Preston, K.L. (2008). Contingency management reduces injection-related HIV risk behaviors in heroin and cocaine using outpatients. *Addictive Behaviors, 33*(4), 593-604.

Giacomuzzi, S.M., Riemer, Y., Ertl, M., & al. (2003). Buprenorphine versus methadone maintenance treatment in an ambulant setting: a health-related quality of life assessment. *Addiction, 98*(5), 685-702.

Gowing, L.R., Farrell, M., Bornemann, R., & al. (2006). Brief report: methadone treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Journal of General Internal Medicine, 21*(2), 193-195.

Grunkmeier, D.M., Cassara, J.E., Dalton, C.B., Drossman, D.A. (2007). The narcotic bowel syndrome: clinical features, pathophysiology, and management. *Clinical Gastroentorology and Hepatology, 5*(10), 1126-1139.

Gutzwiller, F., Steffen, T. (2000). Cost-benefit analysis ot heroin maintenance treatment. *Medical Prescription of Narcotics, 2*, 131-133.

Hickman, M., Madden, P., Henry, J., & al. (2003). Trends in drug overdose deaths in England and Wales 1993-98: methadone does not kill more people than heroin. *Addiction, 98*(4), 419-425.

Hulse, G.K., Milne, E., English, D.R., Holman, C.D.J. (1997). The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight. *Addiction, 92*(11), 1571-1579.

Hunt, R.W., Tzioumi, D., Collins, E., Jeffery, H.E. (2008). Adverse neurodevelopmental outcome of infants exposed to opiate in-utero. *Early Human Development, 84*(1), 29-35.

Isidori, A.M., Greco, E.A., Aversa, A. (2005). Androgen deficiency and hormone-replacement therapy. *British Journal of Urology International, 96*(2), 212-216.

Jansson, L.M., Dipietro, J.A., Velez, M., & al. (2009). Maternal methadone dosing schedule and fetal neurobehaviour. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medecine, 22*(1), 29-35.

Jones, H.E., Kaltenbach, K., Heil, S.H., & al. (2010). Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *New England Journal of Medicine, 363*, 2320-2331.

Kakko, J., Gronbladh, L., Svanborg, K.D., & al. (2007). A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: a randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry, 164*(5), 797-803.

Kakko, J., Heilig, M., Sarman, I. (2008). Buprenorphine and methadone treatment of opiate dependence during pregnancy: comparison of fetal growth and neonatal outcome in two consecutive case series. *Drug and Alcohol Dependence, 96*(1-2), 69-78.

Khalsa, J.H., Elkashef, A. (2009). Drug interactions between antiretroviral medications and medications used in the treatment of drug addiction. Research needs. *American Journal of Addiction, 19*(1), 96-100.

Krantz, M.J., Lewkowiev, L., Hays, H., & al. (2002). Torsade de pointes associated with very High dose methadone. *Annals of Internal Medicine, 137*(6), 501-504.

Krantz, M.J., Martin, J., Stimmel B., et al. (2009). QTc interval screening in méthadone treatment. *Ann Inter Med, 150,* 387-395.

Lacroix, I., Berrebi, A., Chaumerliac, C., & al. (2004). Buprenorphine in pregnant opioid dependent women: first results of a prospective study. *Addiction, 99*(2), 209-214.

Lamoureux, J., Lauzon, P., Lévesque, G.P., Palmer, D., Perreault, M., Perron, C. (2000). Citoyenneté et toxicomanie : point de vue des personnes touchées. Psychotropes. *Revue internationale des toxicomanies, 6*(4), 27-43.

Lejeune, C., Simmat-Durand, L., Gourarier, L., Aubisson, S. (2006). Prospective multicenter observational study of 250 infants born to 259 opiate-dependent mothers on methadone or high-dose buprenorphine substitution. *Drug and Alcohol Dependence, 82*(3), 250-257.

Lifschitz, M.H., Wilson, G.S., O'Brian Smith, E., Desmond, M.M. (1985). Factors affecting head growth and intellectual function in children of drug addicts. *Pediatrics, 75*(2), 269-274.

Lim, S., Prasad, M.R., Samuels, P., Gardner, D.K., Cordero, L. (2009). High-dose methadone in pregnant women and its effect on duration of neonatal abstinence syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, 200*(1), 70.e1-70.e5.

Liu, P.Y., Swerdloff, R.S., Veldhuis, J.D. (2004). The rationale, efficacy and safety of androgen therapy in older men: future research and current practice recommendations. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 89*(10), 4789-4796.

Matsumoto, A.M. (2003). Fundamental aspects of hypogonadism in the aging male. *Reviews in Urology, 5*(suppl. 1), S3-S10.

Mattick, R.P., Ali, R., White, J.M., & al. (2003). Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: a randomized double-blind trial with 405 opioid-dependent patients. *Addiction, 98*, 441-452.

McCance-Katz, E.F., Rainey, P.M., Moody, D.E. (2009). Effect of cocaine use on buprenorphine pharmacokinetics in humans. *American of Journal on Addictions, 19*(1), 38-46.

McCance-Katz, E.F., Jatlow, P., Rainey, P.M. (2009). Effect of cocaine use on methadone pharmacokinetics in humans. *American of Journal on Addictions, 19*(1), 47-52.

Maxwell, J.C., McCance-Katz, E.F. (2009). Indicators of buprenorphine and methadone use and abuse: what do we know? *American of Journal on Addictions, 19*(1), 73-88.

Messinger, D.S., Bauer, C.R., Das, A., & al. (2004). The maternal lifestyle study: cognitive, motor, and behavioural outcomes of cocaine-exposed and opiate-exposed infants through three years of age. *Pediatrics, 113*(6), 1677-1685.

Minozzi, S., Amato, L., Vecchi, S., Davoli, M. (2008). Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women. *Cochrane Database Systematic Reviews*, (2) CD 006318.

Murphy, S., Irwin, J. (1992). Living with the dirty secret: problems of disclosure for methadone maintenance clients. *Journal of Psychoactive Drugs, 24*(3), 257-264.

Naber, D., Haasen, C. (2006). *The german model project for heroin asisted treatment of opioid dependent patients*. Hamburg, Allemagne : Centre for Interdisciplinary Addiction Research of Hamburg University (ZIS).

Oviedo-Joekes, E., Brissette, S., Marsh, D.C., Lauzon, P., Guh, D., Anis, A., Schechter, M.T. (2009). Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. *New England Journal of Medicine, 361*(8), 777-786.

Peles, E., Bodner, G., Kreek, M.J., & al. (2006). Corrected Qt intervals as related to methadone dose and serum level in methadone maintenance treatment (MMT) patients: a cross-sectional study. *Addiction, 102*(2), 289-300.

Pirnay, S., Borron, S.W., Giudicelli, C.P., & al. (1999). A critical review of the causes of death among post-mortem toxicological investigations: analysis of 34 buprenorphine-associated deaths and 35 methadone-associated deaths. *Addiction, 99*(8), 978-988.

Pud, D., Cohen, D., Lawental, E., Eisenberg, E. (2006). Opioid and abnormal pain perception: new evidence from a study of chronic opioid addicts and healthy subjects. *Drug and Alcohol Dependence, 82*(3), 219-223.

Raghu, K.-G., Singh, R., Prathapan, A., Yadav, G.-K. (2009). Modulation of haloperidol induced electrophysiological alterations on cardiac action potential by various risk factors and gender difference. *Chemico-Biological Interactions, 180*(3), 454-459.

Rosenblum, A., Joseph, H., Fong, C., & al. (2003). Prevalence and characteristics of chronic pain among chemically dependent patients in methadone maintenance and residential treatment facilities. *Journal of the American Medical Association, 289*(18), 2370-2378.

Roy, E., Haley, N., Leclerc, P., & al. (2004). Mortality in a cohort of street youth in Montreal. *Journal of the American Medical Association, 292*(5), 569-574.

Sandtory, L., Reigstad, H., Bruaroy, S., & al. (2009). Substitution treatment of drug addicts during pregnancy: consequences for the newborn? *Tidsskrift for den Norske Laegeforening, 129*(4), 287-290.

Sansone, R.A., Whitecar, P., Wiederman, M.W. (2009). The prevalence of childhood trauma among those seeking buprenorphine treatment. *Journal of Addictive Diseases, 28*(1), 64-67.

Schottenfeld, R.S., Chawarski, M.C., Pakes, J.R., & al. (2005). Methadone versus buprenorphine with contingency management or performance feedback for cocaine and opioid dependence. *American Journal of Psychiatry, 162*, 340-349.

Shah, N., Lathrop, S.L., Landen, M.G. (2005). Unintentional methadone-related overdose death in New Mexico (USA) and implication for surveillance, 1998-2002. *Addiction, 100*(2), 176-188.

Simmat-Durand, L., Lejeune, C., Gourarier, L. (2008). Pregnancy under high-dose buprenorphine. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 142*(2), 119-123.

Smyth, B., Hoffman, V., Fan, J., Hser, Y.I. (2007). Years of potential life lost among heroin addicts 33 years after treatment. *Preventive Medicine, 44*(4), 369-374.

Sullivan, L.E., Metzger, D.S., Fudala, P.J., Fiellin, D.A. (2005). Decreasing international HIV transmission: the role of expanding access to opioid agonist therapies for injection drug users. *Addiction, 100*(2), 150-158.

Sullivan, L.E., Moore, B.A., O'Connor, P.G., & al. (2009). The association between cocaine use and treatment outcomes in patients receiving office-based buprenorphine/naloxone for the treatment of opioid dependence. *American Journal on Addiction, 19*(1), 53-58.

Tajar, A., Forti, G., O'Neill, T.W., & al. (2010). Characteristics of secondary, primary and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the european male ageing srudy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 95*(4), 1810-1818.

Teichtahl, H., Wang, D., Cunnington, D., & al. (2005). Ventilatory response to hypoxia and hypercapnia in stable methadone maintenance treatment patients. *Chest, 128*(3), 1339-1347.

Uchtenhagen, A., Dobler-Mikola, A., Steffen, T., & al. (1999). Prescription of narcotics for heroin addicts. Main results of the Swiss national cohort study. *Medical Prescription of Narcotics, 1*.

Valenciano, M., Emmanuelli, J., Lert, F. (2001). Unsafe injecting practices among attendees of syringe exchange programmes in France. *Addiction, 96*(4), 597-606.

Van den Brink, W., Hendriks, V.M., Blanken, P., & al. (2003). Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *British Medical Journal, 327*(310). doi :10.1136/bmj.327.7410.310.

Vert, P., Hamon, I., Hubert, C., & al. (2008). Enfants de mères toxicomanes : les aléas de la substitution. *Le bulletin de l'Académie nationale de Médecine, 192*(5), 961-969.

Wang, D., Teichtahl, H., Drummer, O., & al. (2005). Central sleep apnea in stable methadone maintenance treatment patients. *Chest, 128*(3), 1348-1356.

Wang, D., Teichthal, H., Goodman, C., & al. (2008). Subjective sleepiness and daytime function in patients on stable methadone maintenance treatment: possible mechanisms. *Journal of Clinical Sleep Medicine, 4*(6), 557-562.

Wedam, E.F., Bigelow, G.E., Johnson, R.E., & al. (2007). Qt interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. *Archives of Internal Medicine, 167*(22), 2469-2475.

Werb, D., Kerr, T., Marsh, D., Li, K., Montaner, J., Wood, E. (2008). Effect of methadone treatment on incarceration rates among injection drug users. *European Addiction Research, 14*(3), 143-149.

Williams, S.G., Alinejad, N.A., Williams, J.A., Cruess, D.F. (2010). Statistically significant increase in weight caused by low-dose quetiapine. *Pharmacotherapy, 30*(10), 1011-1015.

Winkbaur, B., Kopf, N., Jung, E., Thau, K., Fischer, G. (2008). Treating pregnant women dependent on opioids is not the same as treating pregnancy and opioid dependence: a knowledge synthesis for better treatment for women and neonates. *Addiction, 103*(9), 1429-1440.

Wu, F.C.W., Tajar, A., Beynon, J., & al. (2010). Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *New England Journal of Medicine, 363*, 123-135.