



C O R O M A

Collège Romand de Médecine de l'Addiction

<http://www.romandieaddiction.ch/>



THEMES DU JOURNAL :

METHADONE : INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES OPIACES ET DOULEURS CHRONIQUES

Cette fois la Revue s'est intéressée à un problème important dans les cas de traitement de substitution à la méthadone : il s'agit des interactions médicamenteuses. Comment se fait-il qu'un patient sous trithérapie présente à l'introduction du traitement des symptômes de sevrage et abandonne ainsi une trithérapie qui est vitale pour lui ? Comment se fait-il qu'en prescrivant de la clarithromycine, les taux de méthadone augmentent ? Peut-on boire des jus de grappe-fruit lorsque l'on est sous méthadone ? Quel anti-dépresseur puis-je prescrire si mon patient est sous méthadone ? Si toutes ces questions vous intriguent, alors il vaut vraiment la peine de se pencher activement sur l'article qui va suivre. La connaissance de ces interactions devient capitale pour le médecin généraliste ou interniste car il ne s'agit pas seulement d'interactions avec la méthadone, mais avec bien d'autres produits, tels que certains hypolipémiants, des anti-mycotiques, des anti-arythmiques, des anti-douleurs, des anti-dépresseurs et des anti-coagulants.

Bernard Favrat

Nous présentons ici sous une forme condensée les informations contenues dans l'article "Nouvelles études psychopharmacologiques sur la méthadone: implications pour le traitement de la dépendance aux opiacés" de Chin B. Eap. Certaines informations importantes pour la clinique y figurent en style italique et gras. Cet article montre à quel point le métabolisme des médicaments et en particulier celui de la méthadone est sujet à des variations interindividuelles (génétiques et environnementales) soulignant ainsi l'importance d'adapter la dose de la substance prescrite au patient plutôt qu'à une norme parfois mal définie.

Deux articles, « Approche systématique des interactions au niveau métabolique: les nouveaux antidépresseurs » (Bonnabry P. et al., Médecine et Hygiène, 1997; 55:834-42) et « Monitoring thérapeutique des psychotropes et tests pharmacogénétiques en psychiatrie » (Voirol P. et al., Revue Médicale de la Suisse Romande, 2000; 120, 99-104) ont également été utilisés pour la rédaction de ce condensé, dont nous recommandons vivement la lecture.

Le thème de la publication... (par A-F. Chevalley)

INTERACTIONS METABOLIQUES ET METHADONE

D'après l'article « Nouvelles études psychopharmacologiques sur la méthadone: implications pour le traitement de la dépendance aux opiacés » (Revue Médicale de la Suisse Romande, 2000; 120, 11-116)
Chin B. Eap.

L'efficacité des traitements de substitution à la méthadone par voie orale pour le traitement des dépendances aux opiacés a été démontrée dans de nombreuses études. Les études récentes, en particulier dans le domaine de la psychopharmacologie, visent maintenant à améliorer la qualité de la prescription de la méthadone. L'identification des enzymes impliquées dans le métabolisme de la méthadone, dont les enzymes de la famille des cytochromes P450, permettent de mieux comprendre les problèmes d'interactions métaboliques, de les prévoir et de les éviter. Les études montrant l'influence des facteurs génétiques et environnementaux sur les concentrations sanguines de la méthadone soulignent l'importance de l'adaptation individuelle du traitement à la méthadone, en particulier lors du choix de la dose qui ne doit pas résulter d'une standardisation administrative.

PHARMACOCINETIQUE

La méthadone est administrée sous la forme d'un racémate, c'est-à-dire d'un mélange *en proportions égales de deux molécules* appelées «énantiomères», qui ont la même configuration chimique mais des configurations dans l'espace différentes (la dextro- ou d- ou (S)-méthadone et la lévo- ou l- ou (R)-méthadone). Seule la forme (R)-méthadone est pharmacologiquement active: en effet, l'affinité de cette dernière pour les récepteurs opiacés est à peu près égale à celle de la morphine, alors que celle de la forme (S)-méthadone est beaucoup plus faible.

Bien que le patient reçoive, au départ, une même quantité de (R)-méthadone que de (S)-méthadone, les concentrations sanguines des deux énantiomères dans le sang peuvent être très différentes: certains sujets ont davantage de forme active qu'inactive tandis que, pour d'autres, c'est le contraire. Cette différence est probablement due en grande partie à un métabolisme préférentiel d'un énantiomère par rapport à l'autre, métabolisme préférentiel qui varie entre les individus.

La méthadone est rapidement absorbée après administration orale, son pic plasmatique étant atteint après environ trois heures. La quantité de substance disponible après une administration par voie orale par rapport à une administration par voie intraveineuse, est élevée (en moyenne 80%) ce qui permet son administration par la bouche mais avec de grandes variations autour de cette valeur moyenne soit entre 41 et 100%. La demi-vie d'élimination de la méthadone est en moyenne de 28 heures, permettant une seule administration journalière chez la majorité des patients avec, de nouveau, des variations interindividuelles de 9 à 47 heures.

Pour les patients ayant un métabolisme rapide donc une demi-vie du médicament très courte, il est souvent nécessaire en plus de l'augmentation de la dose de méthadone, de fractionner la dose quotidienne, généralement en deux prises.

La méthadone est principalement métabolisée au niveau du foie et, dans une moindre mesure, au niveau intestinal. Le taux d'élimination de la méthadone peut être attribué en grande partie à une clairance métabolique. Le métabolite principal de la méthadone (2-éthylidène-1,5 diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine) est inactif.

CYTOCHROMES P450 ET METHADONE

Les cytochromes P450 (CYP), et en particulier les familles CYP1, CYP2 et CYP3, interviennent de manière prépondérante dans le métabolisme essentiellement hépatique des médicaments. A l'intérieur de ces familles, le ***CYP1 A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 sont impliquées dans le métabolisme de la méthadone comme celui d'autres médicaments ce qui permet d'expliquer la majorité des interactions métaboliques (inhibition ou induction) impliquant la méthadone.***

Ces CYP sont sous contrôle génétique et environnemental, et présentent une très forte variabilité interindividuelle de leur activité, ce qui est très probablement à l'origine de la forte variabilité pharmacocinétique de la méthadone. ***Une activité importante de ces isoenzymes peut expliquer les plaintes de certains patients, métaboliseurs rapides de la méthadone: «la méthadone ne me tient pas » ou « l'effet de la méthadone disparaît le soir».***

CYP2D6 et CYP3A4

Ce sont les enzymes les plus impliquées dans le métabolisme de la méthadone.

CYP2D6

Cette enzyme principalement hépatique présente un polymorphisme génétique: En Europe, 7% de la population ne possèdent pas le CYP2D6: ***les mauvais métaboliseurs***. 1 à 10% de la population ont une activité CYP2D6 élevée (ils possèdent 2 à 13 copies du gène CYP2D6): ***les métaboliseurs ultra-rapides***. L'activité du CYP2D6 peut être fortement inhibée par certains médicaments : la fluoxétine par exemple est un inhibiteur puissant du CYP2D6, et son administration conjointe avec la méthadone résulte en une augmentation importante du taux de (R)-méthadone, sans modification significative du taux de (S)-méthadone). ***Le CYP2D6 métaboliserait stéréosélectivement la forme active (R) de la méthadone.***

Des effets secondaires marqués et des cas de toxicité ont été décrits chez de mauvais métaboliseurs CYP2D6, suite à l'administration d'une dose standard de médicaments substrats de cette enzyme (plus de 80). Pour la méthadone, aucun cas de toxicité découlant d'une inhibition par interaction métabolique ou chez un mauvais métaboliseurs n'a été décrit chez des patients stabilisés sous méthadone. Cette possibilité ne saurait cependant être exclue au début du traitement de maintenance.

Le fait d'être mauvais métaboliseur ou métaboliseur ultra-rapide CYP2D6 influence de façon significative les taux médians de méthadone mesurés dans l'organisme (Eap et al., 2000). Il faut en tenir compte, notamment lors de plaintes de sous-dosages ou de symptômes de manque chez des patients recevant des doses « qui devraient être suffisantes»

CYP3A4

C'est une enzyme principalement hépatique mais également intestinale qui ne présente pas de polymorphisme génétique. Cependant, il existe une forte variabilité interindividuelle de l'activité CYP3A4, avec des différences d'un facteur 30 au niveau hépatique et d'un facteur 11 au niveau intestinal. ***Le CYP3A4 est inductible par plusieurs composés, et des inhibitions métaboliques peuvent également se produire. L'induction du CYP3A4 est la cause probable des variations du métabolisme de la méthadone au début du traitement de maintenance.*** Ainsi, après que les taux de méthadone ont atteint l'équilibre (\pm 1 semaine après le début du traitement), une diminution de ces taux est observée durant une période d'environ 1 mois. ***La méthadone induit son propre métabolisme, d'où souvent la nécessité d'adapter la dose*** (ce phénomène est observé avec d'autres substrats du CYP3A4, ex: carbamazépine). D'autres inducteurs du CYP3A4 sont bien connus.

CYP1 A2, CYP2C9, CYP2C19

Il n'existe pas de polymorphisme génétique pour le CYP1 A2, bien qu'une forte variabilité interindividuelle de l'activité de cette enzyme soit observée (pouvant aller jusqu'à une différence d'un facteur 40).

Le CYP1A2 est inductible par plusieurs composés et peut être inhibé par un certain nombre de médicaments (voir tableau I). Si l'administration d'un antidépresseur de la classe des SSRIs est envisagée chez un patient sous méthadone, **le citalopram et la sertraline seront préférés à la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine, en raison d'un risque moindre d'interactions médicamenteuses.**

Le CYP2C9 et le CYP2C19 présentent un polymorphisme génétique. 2 à 3% de la population, ne possèdent pas génétiquement le CYP2C19 et sont donc de mauvais métaboliseurs CYP2C19. L'implication du CYP2C9 et le CYP2C19 dans le métabolisme de la méthadone a été montrée, pour le moment, uniquement dans des expériences in vitro utilisant des extraits de foie humain.

Ainsi, lorsqu'un médicament augmente (induction) l'activité enzymatique d'un ou plusieurs des CYP450 impliqués dans le métabolisme de la méthadone, il est possible d'augmenter la dose de méthadone ou de changer le médicament prescrit pour un autre ayant le même effet thérapeutique mais ne présentant pas ou peu d'interaction avec les CYP450.

DOSE DE METHADONE ET VARIABILITE INTERINDIVIDUELLE

Du fait de la variabilité interindividuelle de l'activité des cytochromes P450 et du fait de la variabilité d'autres paramètres pharmacocinétiques tels que l'absorption, le transport, la distribution ou l'élimination rénale, il n'est pas surprenant de constater une variabilité des taux sanguins de méthadone. Ainsi, chez des patients en traitement de maintenance à la méthadone, pour la même dose de méthadone corrigée par le poids des patients, les taux sanguins de la forme active de méthadone (R)-méthadone peuvent varier d'un facteur 1 à 17. Cette variabilité des taux sanguins de médicaments pour une même dose est la norme plutôt que l'exception et justifie la mesure des taux sanguins lorsqu'une concentration thérapeutique a pu être démontrée.

Le monitoring thérapeutique de la méthadone (en particulier de l'énantiomère actif) peut être d'une grande utilité en clinique pour mettre en évidence une capacité métabolique accrue ou déficiente alors que l'usage des tests pharmacogénétiques destinés à faire un génotypage des CYP450 mérite d'être discuté avec un spécialiste (voir « Monitoring thérapeutique des psychotropes et tests pharmacogénétiques en psychiatrie », Voirol P. et al., Revue Médicale de la Suisse Romande).

Conclusions

La base du traitement de substitution à la méthadone est d'obtenir des taux suffisants de méthadone dans l'organisme pour compenser les besoins cérébraux en opiacés créés par la dépendance. Des taux suffisants de méthadone dans l'organisme permettent, par une compétition au niveau des récepteurs opiacés, une forte diminution, voire une suppression, de l'effet de l'héroïne. Une désensibilisation des récepteurs opiacés, lors des traitements de substitution à la méthadone, permet de diminuer fortement le risque d'overdose à l'héroïne.

La grande variabilité interindividuelle des taux de méthadone, variabilité déterminée génétiquement et influencée par l'environnement, et une étude, récemment réalisée, examinant l'effet de doses de méthadone largement supérieures à 100 mg/jour démontrent le besoin d'individualiser la dose pour chaque patient et d'éviter une standardisation administrative des doses: ainsi, à un traitement social et psychologique adéquat des patients doit être associé un traitement pharmacologique adéquat.

Le **tableau I** donne quelques exemples d'inhibiteurs et d'inducteurs des 5 isoenzymes CYP1 A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 impliquées dans le métabolisme de la méthadone. **Un tableau plus exhaustif peut être consulté dans l'article de Bonnabry P, Médecine et Hygiène, 1997.**

Isoenzymes Cytochromes P450	Inhibiteurs	Effet sur taux méthadone	Inductible	Inducteur	Effet sur taux méthadone
CYP1A2	Fluvoxamine furafyl-line, quinolones Moclobémide	↑↑ ↑ ↑ ↑	OUI	oméprazole, fumée de cigarette (hydrocarbures polycliques aromatiques) brocoli (dérivés indolés)	↓ ↓ ↓ ↓
CYP 2C9	Fluconazole, Sulfa-phénazole	↑ ↑	OUI	Rifampicine	↓↓
CYP 2C19	Tranylcypromine Fluvoxamine Fluoxétine Moclobémide	↑ ↑ ↑ ↑	OUI	Rifampicine	↓↓
CYP2D6	Quinidine, fluoxétine, paroxétine, lévomépromazine Moclobémide	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	NON		
CYP3A4	Erythromycine itraconazole, kétonazole jus de pamplemousse (furacoumarine, bergamottine) Fluvoxamine ritonavir	↑ ↑ ↑ ↑ ↑↑ jusqu'à 73% de la forme R en plus ↑ début traitement	OUI	carbamazépine, dexaméthasone spironolactone phénobarbital, phénytoïne, rifampicine rifabutine ritonavir nelfinavir	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓↓ chez 70% patients dont 1/3 sévères ↓ ↓↓ de 40 à 50% courant traitement

Rifampicine : antibiotique utilisé dans les cas de tuberculoses pulmonaires chez des patients toxicomanes séropositifs.

Rifabutine : traitement mycobactéries.

Phénobarbital, phénytoïne : anti-épileptiques.

Carbamazépine : anti-épileptique, sevrage benzodiazépines, troubles de l'humeur ou personnalité.

Dexaméthasone : glucocorticoïde.

Spironolactone : stéroïde action diurétique.

Ritonavir et Nelfinavir : inhibiteurs de la protéase du VIH.

Fluvoxamine : antidépresseur ; à l'arrêt de la médication les concentrations de méthadone diminuent rapidement ; possible syndrome de sevrage.

Fluoxétine : antidépresseur ; longue demi-vie (1 à 2 jours) et de son métabolite la norfluoxétine 7 à 14 jours ; à l'arrêt de la fluoxétine, les concentrations de méthadone diminuent très lentement ; pas de syndrome de manque observé en clinique.

Moclobémide : antidépresseur ; classe des inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase A, demi-vie très courte (1 à 4 heures) à l'arrêt de la médication les concentrations de méthadone diminuent rapidement ; syndrome de sevrage marqué.

Interaction méthadone et autres substances

Substance	Type d'interaction	Effets	Mécanisme
Alcool	Cliniquement important	Augmentation de la sédation et de la dépression respiratoire. Augmentation possible de l'hépatotoxicité	Effet dépresseur au niveau du système nerveux central qui s'additionne à celui de la méthadone
Barbituriques	Cliniquement important	Diminution des taux de méthadone. Augmentation de la sédation. Effet dépresseur au niveau du système nerveux central qui s'additionne à celui de la méthadone	Les barbituriques activent les enzymes hépatiques impliquées dans le métabolisme de la méthadone.
Benzodiazépines	Cliniquement important	Effet sédatif accru.	Effet dépresseur au niveau du système nerveux central qui s'additionne à celui de la méthadone
Buprénorphine	Cliniquement important	Effet antagoniste ou effet sédatif et dépresseur respiratoire accru.	La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opiacés
Carbamazépine	Cliniquement important	Diminution des taux de méthadone.	La carbamazépine active les enzymes hépatiques impliquées dans le métabolisme de la méthadone.
Hydrate de Chloral	Cliniquement important	Effet sédatif accru.	Effet dépresseur au niveau du système nerveux central qui s'additionne à celui de la méthadone
Chlorméthiazole (Distra neurine)	Cliniquement important	Effet sédatif accru.	Effet dépresseur au niveau du système nerveux central qui s'additionne à celui de la méthadone
Cimétidine	2 cas d'interactions rapportés chez des patients consommant de la méthadone dans un but analgésique.	Possible augmentation des taux plasmatiques de méthadone	La cimétidine inhibe les enzymes hépatiques impliquées dans le métabolisme de la méthadone
Cisapride Dompéridone Métoclopramide	Théorique	Pourraient en théorie augmenter la vitesse d'absorption initiale de la méthadone (mais pas la durée d'absorption)	Antagonisent possiblement l'effet des opiacés sur le temps de vidange gastrique, qui se trouve donc raccourci
Cyclizine et autres anti-histaminiques non-sédatifs	Cliniquement important	Rapports anecdotiques d'hallucinations lors d'injection de cyclizine et d'opiacés concomitante.	Effet psycho-actif additionnel. Effet antimuscarinique à haute dose.

Interactions méthadone et autres substances (suite)

Substance	Type d'interaction	Effets	Mécanisme
Désipramine	Cliniquement important	La méthadone peut aller jusqu'à doubler les taux de désipramine	Mécanisme d'action inconnu, ne se rencontrant pas avec les autres tricycliques
Autres anti-dépresseurs tricycliques	Théorique	Effet sédatif augmenté	Dépression .additionnelle du SNC
Disulfiram	Eviter d'associer aux sirops de méthadone contenant de l'alcool (se renseigner auprès du fabricant)	Réactions très déplaisantes en présence d'OH, pouvant être alarmantes	Le disulfiram inhibe le métabolisme de l'OH (accumulation secondaire de métabolites toxiques)
Erythromycine	Interaction théorique, jamais étudiée en pratique	Augmentation des taux plasmatiques de méthadone.	Diminue le métabolisme de la méthadone
Fluconazole	Théoriquement, mêmes interactions que le kétoconazole		
Fluoxétine	Cliniquement important	Augmentation des taux plasmatiques de méthadone (pas aussi significativement qu'avec la fluvoxamine)	Diminution du métabolisme de la méthadone.
Fluvoxamine	Cliniquement important	Augmentation des taux plasmatiques de méthadone	Diminution du métabolisme de la méthadone
Autres SSRI	Théoriques		
Jus de pamplemousse	Devrait théoriquement interagir (quelques cas anecdotiques rapportés)	Augmentation des taux plasmatiques de méthadone	Diminution du métabolisme de la méthadone
Indinavir	Cliniquement important	Augmentation des taux plasmatiques de méthadone	Diminution du métabolisme de la méthadone.
Kétokonazole	Cliniquement important	Augmentation des taux plasmatiques de méthadone	Diminution du métabolisme de la méthadone
IMAO (y.c. sélégiline et moclobémide)	Interactions sévères avec la péthidine, peu probable avec la méthadone (jamais rapportées)	Excitation du SNC, delirium, hyperpyrexie, convulsions, hypotension, dépression respiratoire	Mécanisme peu clair. Éviter tant que possible cette interaction
Naltrexone	Cliniquement important	Bloque l'effet de la méthadone, de manière prolongée	Antagoniste des opiacés, compétition avec les récepteurs aux opiacés
Naloxone	Cliniquement important	Bloque l'effet de la méthadone (action de courte durée). Peut s'avérer utile en cas de suspicion de surdose	Antagoniste des opiacés, compétition avec les récepteurs aux opiacés
Nevirapine	Cliniquement important	Abaisse les taux de méthadone	Augmente le métabolisme de la méthadone

Interaction méthadone et autres substances (suite)

Substance	Type d'interaction	Effets	Mécanisme
Nifédipine	Effet uniquement démontré <i>in vitro</i>	Augmentation des taux de nifédipine. Pas d'altération des taux de méthadone	La méthadone augmente le métabolisme de la nifédipine
Oméprazole	A ce jour, effet démontré chez l'animal uniquement	Augmentation des taux plasmatiques de méthadone	Possible effet sur l'absorption intestinale de méthadone
Phénobarbital	Voir ci-dessus (barbituriques)		
Phénytoïne	Cliniquement important	Diminution des taux plasmatiques de méthadone	La phénytoïne stimule les enzymes hépatiques impliquées dans le métabolisme de la méthadone
Rifampicine	Très important : la majorité des patients seront affectés	Diminution des taux de méthadone.	La rifampicine active les enzymes hépatiques impliquées dans le métabolisme de la méthadone.
Rifabutine	Parfois cliniquement important	Diminution des taux plasmatiques de méthadone	Augmente le métabolisme de la méthadone
Ritonavir	Cliniquement important	Augmentation possible des taux plasmatiques de méthadone	Diminution du métabolisme de la méthadone.
Autres inhibiteurs de protéases	Théorique	Peut augmenter ou diminuer les taux plasmatiques de méthadone	Diminution du métabolisme de la méthadone
Agents acidifiant les urines, tels que vitamine C (acide ascorbique)	Cliniquement important	Diminution des taux plasmatiques de méthadone	Augmentation de l'excrétion urinaire de la méthadone
Agents alcalinisant les urines, tels que bicarbonate de sodium	Cliniquement important	Augmentation des taux plasmatiques de méthadone	Diminution de l'excrétion urinaire de la méthadone
Zidovudine	Cliniquement important	Diminution des taux plasmatiques de zidovudine. Pas d'altération des taux de méthadone	Inconnu
Zopiclone	Cliniquement important	Augmentation de l'effet sédatif	Dépression accrue du SNC
Autres opiacés	Cliniquement important	Augmentation de l'effet sédatif. Augmentation de la dépression respiratoire	Dépression accrue du SNC
Autres dépresseurs du SNC (par ex. neuroleptiques)	Cliniquement important	Augmentation dose-dépendante de l'effet sédatif	Dépression accrue du SNC

OPIACES ET DOULEURS CHRONIQUES D'ORIGINE NON MALIGNE

R. Portenoy MD, membre du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC, New York City), propose une réévaluation des recommandations concernant la prescription traditionnelle d'opiacés. Ces recommandations sont basées sur une revue de la littérature portant sur l'abus d'opiacés dans le cadre de la douleur chronique. Une évaluation méticuleuse des patients présentant des douleurs chroniques d'origine non maligne est hautement recommandée avant et après le traitement par opiacés.

VUE TRADITIONNELLE TRAITANT LA DOULEUR D'ORIGINE NON MALIGNE

Certains cliniciens estiment que le recours aux opiacés est inapproprié dans le traitement de douleurs chroniques d'origine non maligne, et ce pour les raisons suivantes:

- risque potentiel de dépendance
- effets secondaires fréquents
- développement d'une tolérance lors d'un traitement au long cours
- non-réponse de certaines formes de douleurs
- facteur contribuant au développement d'une invalidité

L'expérience clinique, combinée à une appréciation critique de ces différentes sources d'inquiétudes, permet cependant d'identifier les patients pouvant bénéficier de tels traitements par opiacés (J. Pain Symptom Management 1996;11:203-217).

DEPENDANCE AUX OPIACES DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR

Les opiacés sont connus pour leur risque potentiel d'induire une dépendance. Les spécialistes de la douleur estiment cependant qu'un nombre infime de patients cancéreux deviendront dépendants. Chez ces derniers, la dépendance physique n'est pas la même que celle rencontrée chez les toxicomanes. En effet, pour poser le diagnostic de dépendance à une substance, il convient de mettre en évidence une perte de contrôle ainsi qu'une utilisation compulsive et continue malgré le tort occasionné par cette substance.

Les études épidémiologiques montrent qu'il existe un risque léger de dépendance chez des patients sans antécédents d'abus de substance et traités par des opiacés. Par exemple, l'étude réalisée en 1980 par le Boston Collaborative Group a trouvé que seuls 4/11882 (0,03%) patients sont devenus dépendants à un opiacée après avoir bénéficié d'un tel traitement. Cette étude incluait des patients qui avaient pris des opiacés pour au moins quatre mois en milieu hospitalier. L'étude de Perry & Heidrich, portant sur 10000 patients brûlés hospitalisés et traités avec des opiacés, n'a pu identifier aucun patient abusant de substance par la suite. Néanmoins, des études additionnelles permettraient de clarifier le risque de dépendance chez les patients traités par des opiacés et souffrant de douleurs chroniques d'origine non maligne.

Fréquence des effets secondaires

Des effets secondaires aux traitements par opiacés surviennent fréquemment chez des patients cancéreux, sans qu'aucun dysfonctionnement organique majeur ne soit cependant rapporté. Les effets secondaires se manifestent précocement, et les patients développent rapidement une tolérance à leur égard.

Tolérance aux opiacés

Le développement d'une tolérance aux traitements par opiacés est inhabituelle chez les patients souffrant de douleurs chroniques, et une non-réponse au traitement malgré des doses croissantes d'opiacés est très rarement observée. A ce sujet, Portenoy relève que les essais contrôlés et les rapports de cas appuient l'utilisation des opiacés dans le traitement de douleurs chroniques d'origine non maligne. Moulin et al (Lancet 1996;347:143-7, étude randomisée contre placebo) ont par ailleurs démontré que l'administration contrôlée de la sulfate de morphine était associée à une réduction significative de douleurs musculosquelettiques non-neuropathiques. Plus de 1000 cas rapportés appuient le succès clinique des opiacés dans la prise en charge de douleurs d'origine non-maligne. Des études supplémentaires sont cependant nécessaires, qui auraient pour objectif d'identifier plus précisément quels sont les éventuels sous-groupes de patients souffrant de douleurs chronique les plus à même de bénéficier de traitements analgésiques par opiacés

Portenoy recommande de rédiger des notes de suite méticuleuses dans les dossiers de patients présentant des douleurs chroniques : celles-ci peuvent s'avérer utiles tant pour évaluer les progrès thérapeutiques que pour déceler un éventuel abus de substance lors d'un traitement au long cours. La sévérité de la douleur doit également être soigneusement rapportée sur une échelle à 3 niveaux (légère, modérée ou sévère). Il est également important d'évaluer régulièrement le patient, à la recherche d'éventuels effets indésirables tels que sédation, constipation, ou diminution cognitive. De même, l'examen physique et le suivi psychologique du patient est important, à la recherche d'une éventuelle conduite aberrante liée à la consommation de drogue.

Nous avons lu pour vous

Cette rubrique vous propose une revue récente de la littérature internationale parue ces derniers mois. Il s'agit d'une expérience nouvelle pour nous et c'est pourquoi nous souhaiterions recevoir tous les articles ou commentaires que vous avez lus récemment et qui vous paraissent importants pour la pratique de la médecine de l'addiction. Par ailleurs nous sommes spécialement intéressés par des enquêtes ou des études faites en Suisse romande qui pourraient être développées plus largement dans cette rubrique. N'hésitez donc pas à nous en faire part!

Responsable de la rubrique : Dr B. Broers HUG, Division d'abus de substances, 2, rue Verte, 1205 Genève, e-mail : barbara.broers@hcuge.ch

Coût et addiction

Résumé: L'estimation des coûts liés à la consommation de substances psycho-actives est complexe et sujette à controverses, en partie en raison du fait qu'une telle estimation est principalement basée sur des indicateurs indirects, difficilement quantifiables tels que le coût d'une année de vie perdue, les coûts effectivement pris en compte, l'influence de la polytoxicomanie, etc. En gardant à l'esprit ces différentes réserves, 2 articles démontrent que les coûts générés par la consommation d'alcool et d'héroïne sont très élevés (on ne parle pas du tabac !). La prévention secondaire a par contre un rapport coût-bénéfice élevé.

Une estimation des coûts liés à l'alcoolisme en France

4 articles sont résumés ici:

I. "Two methods of estimating health costs linked to alcoholism in France" (with a note on social costs). M. Reynaud, A.F. Gaudin-Colombel & C. Le Pen. Alcohol and Alcoholism 36(1), 2001, 89-95.

En France, des institutions spécialisées dans la prise en charge de l'alcoolisme reçoivent 23 millions US\$ par an. En 1996, les coûts générés par l'alcoolisme ont été estimés de la façon suivante :

- 1) 20% des patients adultes suivis ambulatoirement ont un problème d'alcool : coût 1'600 millions \$US.
- 2) 3 à 10% des journées d'hospitalisation sont en relation avec un problème lié à l'alcool : coût 1'300 à 2'100 millions \$US
- 3) 75% des coûts générés par l'alcoolisme sont des coûts sociaux, 25% des coûts médicaux.

Coût total de l'alcoolisme par an en France : 13'200 millions \$US, 1.04% du PNB !

II. "The economic costs of heroin addiction in the United States". T.L. Mark, G.E. Woody, T.Juday & H.D.Kleber. Drug and Alcohol Dependence 61(2), 2001, 195-206).

Cette étude documente les coûts globaux liés à la consommation d'héroïne aux USA en 1996, en distinguant 4 domaines :

- 1) perte de productivité : 11.5 billions \$US.
- 2) activités criminelles : 5.2 billions \$US.
- 3) soins médicaux : 5.0 billions \$US.
- 4) aide sociale : 0.1 billion \$US.

Coût total : 21.9 billions \$US en 1996

III. "Cost-effectiveness of brief interventions for reducing alcohol consumption". S.E. Wützke, A.Shiell, M.K.Gomel & KM Conigrave. Social Science & Medecine 52(6), 2001, 863-870

Dans cette étude australienne, des médecins de premiers recours étaient formés pour proposer des conseils ciblés à des consommateurs d'alcool « à risque ». L'efficacité de ces interventions était mesurée en terme de nombre d'années de vie gagnées par l'intervention.

Coûts de l'intervention (développement et implémentation de l'intervention, supports éducatifs, temps que le médecin passe avec le consommateur à problèmes : 20 \$Aus par patient. Coût marginal par année de vie sauvée : 1873 \$Aus (NB : 1 US\$=1.99 \$Aus= 1.61 FS).

En comparaison avec des stratégies de promotion de santé existantes, le rapport coût-efficacité de cette intervention dans un groupe très ciblé est très encourageant.

IV. "Coût-efficacité du traitement hospitalier et ambulatoire de la toxico-dépendance". Benefit-cost analysis of residential and outpatient addiction treatment in the State of Washington. MT French et al. Evaluation Review, 24(6), 2000, 609-634

Un échantillon de toxicomanes commençant une prise en charge hospitalière ou ambulatoire était suivi pendant 9 mois.

Pour le traitement hospitalier : coût 2'530 \$, bénéfice à 9 mois 17'833\$.

Pour le traitement ambulatoire : coût 1'18\$, bénéfice à 9 mois 11'173\$

Conclusion : les 2 options thérapeutiques génèrent des bénéfices pour la société.

Comité de rédaction

Dr B.Broers HUG, Division d'abus de substances, 2, rue Verte, 1205 Genève,

E-mail : barbara.broers@hcuge.ch

Dr A-F. Chevalley, Division d'abus de substances, 2, rue Verte, 1205 Genève,

E-mail : anne-francoise.chevalley@urbanet.ch

Dr B.Favrat, Policlinique Médicale Universitaire, 19, rue César-Roux, 1005 Lausanne,

Email : bernard.favrat@hospvd.ch

Dr S.Doll, Policlinique Médicale Universitaire, 19, rue César-Roux, 1005 Lausanne

Email : sebastien.doll@hospvd.ch