

Aspects pharmaco-cliniques de la méthadone : Revue de la littérature sur son intérêt dans le traitement des toxicomanies

Ph. Fontaine⁽¹⁾, M. Anseau⁽²⁾

Affiliations

⁽¹⁾Hôpital Vincent Van Gogh, 55, rue de l'hôpital, 6030 Marchienne-au-Pont, Belgique.

⁽²⁾Unité de psychiatrie, CHU Sart Tilman (BP 35), 4000 Liège, Belgique.

KEYWORDS: AIDS, detoxification, maintenance, methadone, opiate addiction

ABSTRACT

In order to assess the initial hypotheses of Dole, who set the objectives of methadone maintenance in 1966, this article reviews all research findings available in the field. The side-effects of methadone appear rather infrequent with few long lasting effects. The selection of a dose sufficiently high to block opiate receptors seems to make the patient little or not sensitive to heroin intake whereas treatment compliance seems to be dose-related until a plateau of about 120 mg/day. All studies show a dramatic decrease in heroin intake. In contrast, a change in the drug use profile toward an increase in alcoholism and cocaine intake appears in certain subjects. Regarding AIDS, results seem less clear, showing a global decrease in intravenous use as behavior at risk but providing apparently not a total protection unless complete discontinuation. The decrease in antisocial behavior appears clearly, interpreted as a decrease in the economic pressure on the consumer. As a consequence of these results, an assistance in social rehabilitation appears more effective. Whereas the literature regarding withdrawal clearly shows the usefulness of the technique regarding the duration and the persistence of withdrawal symptoms, it remains very blurred regarding long-term results. The average age (about 30 years) and the average duration of drug abuse (about 10 years) of the patients included in those studies lead to the conclusion that only a marginal part of the total population is taken in charge, meaning that these techniques will never be solutions to a problem of society but only individual therapies. This article also raises the problem of the passionate climate associated with these issues - with negative consequences regarding objectivity - and the methodological limitations found in too many studies on this topic.

Le phénomène de la toxicomanie n'est certes pas un problème récent. Toutefois, en fonction de son évolution dramatique, au cours de ces dernières décennies, l'opinion et les dispositions prises ont fortement évolué et le feront probablement encore. En effet, le problème qu'elle pose a la particularité de n'être pas uniquement médical, mais également légal, politique et philosophique. Ceci signifie que la science médicale à qui l'on demande des solutions a rarement eu les mains totalement libres dans sa recherche clinique. Cela explique sans doute des politiques parfois radicalement différentes entre les différents pays.

Pour situer les problèmes et prises de position, il est intéressant de resituer rapidement la toxicomanie dans son contexte historique (42). Celui-ci sera très lié à la situation américaine (51).

Avant 1912, de nombreux produits de la pharmacopée contenaient des opioïdes. La dépendance à ces substances était courante, de même que ce que nous appelons actuellement l'entretien de toxicomanies. C'est à cette époque que le législateur décréta le caractère immoral et par là illégal de cet état de faits. Cette position fut rapidement adoptée par nos pays lors de la Convention Internationale de La Haye (1912). Jusqu'en 1918, certaines cliniques ont constitué à dispenser des narcotiques mettant l'accent sur le sevrage en utilisant parfois une phase de substitution transitoire. Ces pratiques furent complètement interdites aux USA à partir de 1923 par une nouvelle série de lois encore plus restrictives. Devant l'extension du problème de la toxicomanie, sont apparus dès 1938 des centres de sevrage forcé dépendant du système pénitentiaire avec, selon les études de l'époque, plus de 90 % de rechute à court terme.

Dans l'après-guerre, l'augmentation des ghettos de la drogue, de la criminalité associée et des morts par overdose a amené une révision des positions. En 1955, l'Académie de médecine de New York s'est prononcée en faveur de la prescription contrôlée de morphiniques comme moyen de réinsertion et d'un meilleur bien-être. En 1959, un rapport conjoint du barreau et de l'Académie de médecine a entraîné une politique de réduction des peines et la mise en place de structures expérimentales. En 1962, la Société médicale de New York a affirmé le besoin d'une approche clinique systématique de la substitution et lui a reconnu un cadre éthique.

C'est en 1963 que sont apparues les structures de désintoxication à Manhattan, ainsi que des communautés thérapeutiques organisées sur des systèmes proches de celui des AA (Alcooliques Anonymes). C'est à cette époque qu'une étude commanditée par l'Université Rockefeller fut confiée à Dole. Celui-ci constata que le sevrage et la psychothérapie, moyens utilisés jusque-là, ne permettaient le reclassement des toxicomanes que dans de rares cas. De ses réflexions est né un modèle qui, mettant l'accent avant tout sur la réinsertion, relégua l'abstinence systématique à un rôle de second plan. Il proposa d'utiliser la méthadone plutôt que l'héroïne car elle possède les avantages d'une utilisation orale possible, d'une longue durée d'action et de peu d'effets secondaires. Il développa rapidement une méthode de traitement à hautes doses qui assurerait un « blocage », c'est-à-dire une saturation des récepteurs aux opiacés qu'il préconise de maintenir jusqu'à réinsertion satisfaisante du patient, voire au-delà. Dès 1967, cette forme de thérapie est étendue à toute la ville de New York.

Entre les tenants de la substitution selon Dole et les tenants de l'abstinence systématique, les oppositions ont fait rage jusqu'en 1971, où le Président Nixon a décidé de l'extension du programme de Dole à la totalité du pays sous la surveillance de la FDA (Food and Drug Administration), qui contrôle aujourd'hui encore les programmes de substitution ainsi que les

projets de recherche. Depuis cette époque, la politique de substitution, où l'objectif de contrôle prévaut, a nettement pris le pas sur la politique de sevrage à tout prix qui a pour objectif une guérison rapide, complète et durable.

Les Etats-Unis ont le plus souvent joué un rôle de novateur dans ce domaine. Ils sont les seuls à ce jour à avoir développé le programme de substitution à la méthadone sur une aussi grande échelle. En Europe, en raison de nos cadres légaux, aucune étude comparable en taille et en cohésion sur la substitution n'a pu réellement avoir lieu. A ce sujet, précisons qu'aucune étude n'exclut la transposabilité de ce modèle sur notre continent.

Objectifs et résultats des traitements par substitution à la méthadone

La méthadone est un opioïde synthétique mis au point en Allemagne durant la Seconde Guerre mondiale. Jusqu'au début des années 60, elle restera un opioïde parmi de nombreux autres. Suite à la demande du gouvernement américain, Dole proposa une voie alternative au sevrage strict en vigueur jusque-là. Constatant le peu d'efficacité des traitements utilisant sevrage et psychothérapie, il suggéra un modèle fondé sur le concept d'un patient chronique, atteint d'une pathologie d'ordre métabolique, secondairement poussé vers la délinquance et la désinsertion sociale par la nécessité de trouver journallement une héroïne coûteuse car illégale. Pour Dole, il fallait rendre le patient indépendant de sa drogue pour pouvoir le réinsérer et si possible secondairement le sevrer de tout toxique. En somme, rompre un cercle vicieux. Il pensa à la méthadone pour plusieurs raisons : elle est utilisable par voie orale, éliminant par-là les effets pervers de l'utilisation IV ; sa cinétique est longue et facile à maintenir à un niveau constant, évitant ainsi l'alternance perpétuelle de phases de grande euphorie et de sevrage, et permettant une prise quotidienne unique rendant le patient plus indépendant de la substance; De plus, certaines études semblaient montrer qu'elle était compatible avec une performance normale au travail, un comportement adapté sur le plan social général et un seuil de perception de la douleur conservé. Pour atteindre un arrêt total de l'héroïne, Dole proposa d'utiliser des doses atteignant un niveau de blocage complet des récepteurs rendant toute adjonction supplémentaire d'héroïne sans effet (23, 24, 25, 26).

Suite aux travaux initiaux de Dole et de quelques autres, ce type de traitement a connu un engouement rapide et il a été réglementé et étendu à tout le territoire des USA. Dès ce moment, la FDA et la DEA (Drug Enforcement Administration) américaines ont eu la haute main sur les programmes où les limites du travail clinique et de la recherche sont fixées par des réglementations (22). Tous les centres américains ont fonctionné sur un même programme organisé en trois étapes, à savoir : stabilisation des doses, prise en charge multimodale médicale, sociale, formative, puis maintenance.

L'article tente de faire la synthèse des résultats de ces diverses hypothèses en se fondant sur l'essentiel des publications disponibles.

LES EFFETS SECONDAIRES

En choisissant la méthadone, Dole introduisait une substance qui, à l'époque, semblait très sûre et exempte d'effets secondaires importants. Aucune étude poussée n'a remis fondamentalement ces hypothèses en cause. Il faut souligner au départ que la santé générale du toxicomane est mauvaise. De plus, lorsque l'arrêt total de l'héroïne est obtenu, il faut encore tenir compte de l'existence d'autres toxiques qui lui sont souvent associés et qui perdurent, tels l'alcool, les hypnotiques, la cocaïne... Les effets toxiques de ces substances doivent être reconnus comme distincts des effets de la méthadone elle-même. Pour cette dernière, les effets secondaires peuvent être rangés en deux catégories : à court terme (moins de 6 mois) et chroniques (48) (*tableau 1*).

Une bonne partie des effets secondaires à court terme sont dus à une trop grande rapidité dans l'augmentation des doses. La plupart des effets à long terme sont décrits comme peu handicapants et souvent aisément corrigibles. D'autre part, Kreek relève également un ensemble de modifications biologiques possibles. Parmi celles-ci : diminution du taux de testostérone, du volume du fluide séminal, de la motilité du sperme, de la sensibilité du système nerveux central à l'hypoxie, augmentation du taux d'hormones thyroïdiennes (TBG, T3 et T4), du taux total de protéines dans le sérum (albumine, gamma globulines, alpha 2 globulines, IgM et IgG), des lymphocytes, des tests faussement positifs pour les tests de syphilis, ainsi qu'une augmentation des taux de prolactine. Toutes ces modifications n'ont à ce jour pas pu être corrélées avec des pathologies précises ou simplement à des altérations fonctionnelles. Il apparaît donc, jusqu'à preuve du contraire, qu'il faut parler de modification physiologiques plutôt que d'effets secondaires.

Sur le plan psychologique, il faut noter que le pro MMPI ainsi que la symptomatologie psychiatrique semblent inchangés, même après maintenance à long terme (15, 54).

TABLEAU 1. *Effets secondaires de la substitution
à la méthadone [d'après Kreek, 1978 (48)].*

Effets secondaires à court terme (moins de 6 mois)

- effets narcotiques de type euphorie-somnolence ;
- œdèmes des membres inférieurs ;
- hypotension et bradycardie ;
- symptômes digestifs ;
- transpiration ;
- troubles du sommeil ;
- constipation ;
- troubles de la libido ;
- douleurs articulaires ;
- rash cutané.

Effets secondaires à long terme (plus de 6 mois)

- transpiration accrue (48 %) ;
 - troubles de la libido (22 %) ;
 - constipation (17 %) ;
 - troubles du sommeil (16 %) ;
 - troubles de l'appétit (4 %).
-

LE BLOCAGE DES RÉCEPTEURS

L'une des hypothèses principales de Dole concerne la notion de blocage, c'est-à-dire de saturation des récepteurs aux opiacés, rendant inopérante la part subséquente d'héroïne et « fidélisant » le patient à centre où il peut recevoir d'autres types d'intervention (8, 20, 24, 26). Dole, dans une étude pilote, a étudié des patients à différentes étapes de la mise sous méthadone jusqu'à la dose recommandée de blocage, soit 81 ou 100 mg/jour. De façon randomisée, il injecta à plusieurs reprises des substances-tests à dose croissante en fonction de la tolérance à la méthadone : héroïne, morphine, méthadone, hydromorphine, hydrochloride liquide physiologique. L'observateur, sans connaître le type de produit testé ni la dose injectée, observe l'apparition des effets euphorisants et des sensations subjectives. Dans ces résultats, il a noté une attention progressive de ces effets, avec parfois disparition complète proportionnelle à la dose de méthadone.

Dans une étude récente, Caplehorn et Bell (10) ont étudié la relation entre doses de méthadone et suivi un programme sur 238 patients répartis en trois groupes (moins de 60 mg, entre 60 et 80 mg et plus de 80 mg avec un maximum de 120 mg/jour). Ils observèrent un taux de « drop-out » diminuant de moitié d'un groupe à l'autre avec une stabilisation de ces abandons de traitement à partir de 120 mg.

Malgré son petit nombre de sujets, l'étude princeps de Dole fut à la base d'un engouement important et d'une extension rapide du système qu'il préconisait. L'analyse de la littérature américaine n'a jamais remis ces hypothèses en question. Ces études tendent en effet à montrer la réalité de l'hypothèse de la méthadone comme bloquant les récepteurs et pour cela insistent sur la nécessité de travailler à des doses suffisantes. On notera cependant la position de Van De Wijngaart (69), qui remet en question la notion de blocage total aux doses prescrites par Dole dans le cadre des patients hollandais. Il pose l'hypothèse d'une plus grande pureté de l'héroïne en Hollande.

EFFETS SUR LA CONSOMMATION

L'objectif principal de la substitution était bien sûr de diminuer de façon drastique voire de supprimer la consommation d'héroïne en la rendant peu ou pas efficace.

Curtis et Mike (16), sur 189 cas de traitement par la méthadone avec analyses d'urines régulières pendant 4 mois sans groupe contrôle, n'ont trouvé que 27 cas de consommation certaine et 32 % de consommation suspectée par la présence de métabolites. Ils concluent à l'efficacité de la méthadone dans la diminution de la consommation d'héroïne.

Ball *et al.* (4) ont randomisé 617 patients sur 2 394 venant de 6 centres sans sélection de départ. Selon la durée de la prise en charge, ils distinguèrent trois groupes : avant traitement, de 5 mois à 4 ans et demi de traitement, plus de 4 ans et demi de traitement. Lors de l'évaluation, le premier groupe signala 66 % de prise d'héroïne dans les 30 jours précédant l'interview, le deuxième groupe 23,4 % et le troisième 7,6 %. Les auteurs n'ont pas signalé de drop-out bien qu'il n'y ait pas eu de sélection de leur part ; ils n'ont donné par ailleurs aucune information sur le type de prise en charge utilisé dans les centres d'où ils tirent leurs sujets.

Grönbladh et Gunne (38), étudiant 174 patients sur 14 ans dans un programme de substitution disposant d'une importante organisation ayant pour but le reclassement social, ont établi deux groupes randomisés, l'un sous méthadone, l'autre comme contrôle. Lors du suivi, ils constatèrent que 81 % des patients avaient abandonné l'héroïne et s'étaient correctement réhabilités dans le groupe méthadone, alors que le groupe contrôle ne présentait que 6 % d'arrêt spontané. Ils concluent également à l'intérêt manifeste de la méthadone sur l'usage d'héroïne. Il est à noter que dans ce programme des critères sévères de sélection étaient utilisés aussi bien à l'inclusion que pendant le programme : 25 % du groupe ont été éliminés dans les deux premières années, puis ils assistèrent à une stabilisation des exclusions. Les patients exclus ne furent pas repris dans l'analyse statistique.

Yancovitz *et al.* (74), sur 301 volontaires choisis dans une liste d'attente d'un programme de substitution, ont randomisé leurs sujets en deux groupes : méthadone et contrôle, avec pour tous les deux une assistance psychosociale informative standard. Un mois plus tard, des analyses d'urines montrèrent 29 % d'urine positive dans le groupe méthadone contre 60 % dans le groupe contrôle.

De tous ces travaux, il apparaît donc que l'on peut atteindre une réduction substantielle de la consommation d'héroïne par la substitution à la méthadone. Une critique globale s'impose cependant : la grande majorité de ces études ont défini des critères d'inclusion et d'exclusion des patients, témoignant par-là de la grande difficulté de prise en charge. Ceci est susceptible d'introduire un biais dans les résultats, d'autant plus que certains auteurs ne reprennent pas ces patients dans leurs statistiques.

TABLEAU II. *Consommation d'héroïne sous substitution par la méthadone.*

Auteurs	Dose	N	Groupe contrôle	Durée de Follow-up	Réhabilitation	Résultats
Curtis <i>et al.</i> (16)	blocage	189	non	4 mois	oui	69% d'arrêt
Ball <i>et al.</i> (4)	variable	617	non	avant < 4,5 ans > 4,5 ans	oui	66% de prise 23,5% de prise 7,6% de prise
Grönbladh <i>et al.</i> (38)	?	174	oui	14 ans	oui	81% d'arrêt contre 6% (contrôle)
Yancovitz <i>et al.</i> (74)	30 mg/j	301	oui	1 mois	non	60% d'arrêt contre 29% (contrôle)

EFFETS SUR L'USAGE D'AUTRES DROGUES

Contrairement à une idée fort répandue, la méthadone ne peut se substituer qu'à une seule drogue : l'héroïne, ou ses dérivés directs. Elle n'a que peu ou pas d'effet sur les autres toxiques. Or, une grande partie des toxicomanes associent de façon variable l'alcool, le haschich, la cocaïne, le crack, les sédatifs et les excitants, dont certains sont également utilisés en IV, ce qui repose d'ailleurs le problème de transmission de maladies telles que le Sida.

La possibilité d'un virage vers ces autres substances a été évaluée dans plusieurs travaux.

Curtis *et al.* (16) ont étudié 189 patients sous substitution, sélectionnés à partir d'un échantillon de 216 avec un follow-up de 4 mois. Ils ont trouvé 30 cas de prise de cocaïne et 18 cas de prise de barbituriques. Les auteurs n'ont pas signalé de critères d'inclusion et d'exclusion, n'ont pas randomisé leur échantillon et n'ont pas donné les taux de consommation de ces substances à l'admission.

Kreek (48) a décrit un échantillon de 214 patients comprenant 20 % d'alcooliques montant à 25 % après 3 ans de substitution. Il a conclu à une aggravation du problème de prise d'alcool lors de la substitution. Il a cité également d'autres auteurs (12) qui estimaient la proportion d'alcooliques à plus de 50 % sous substitution.

Nulle part dans ce travail, l'auteur n'a mentionné les dosages de méthadone utilisés et le type de recueil d'informations ; de plus, il n'a pas utilisé de groupe témoin.

Kosten *et al.* (47) ont signalé que la consommation de cocaïne sur le marché américain avait été multipliée par trois entre 1974 et 1989, en fait, peu après son introduction. Ils ont sélectionné au hasard 361 patients maintenus sous une dose moyenne de 70 mg de méthadone avec un suivi de deux ans et demi. Ils ont retrouvé 76,5 % de leur échantillon de départ. Ils signalèrent un taux total d'utilisation de cocaïne de 56 %, six mois avant le programme, qui chutait à 41 % dans les six mois précédant le terme du programme. Cependant, si l'usage, total de cocaïne avait décliné, l'usage hebdomadaire était passé de 13 à 26 %. Les auteurs ont conclu à une modification du profil de consommation sans le sens d'une diminution de la quantité totale utilisée, mais une augmentation de la fréquence de prise en plus petites doses.

Ball *et al.* (4) ont sélectionné au hasard 617 patients provenant de 6 centres (2 394 patients) et ont étudié la consommation de différentes substances avant traitement et pendant 5 mois à 4 ans et demi et après 4 ans et demi de traitement. Ils ont mesuré la fréquence de consommation de différentes drogues dans les 30 jours précédant l'évaluation.

Le *tableau III* met en évidence une diminution drastique de la consommation d'héroïne et des autres opiacés, ainsi qu'une diminution marquée mais moindre des autres toxiques. La même remarque méthodologique, peut cependant être faite quant au recueil de données venant de centres différents.

TABLEAU III. *Consommation de différentes substances ; [d'après Ball et al. (4)].*

Type de drogue	Admission	De 5 mois à 4 ans et demi	Au-delà de 4 ans et demi
Héroïne	66,1 %	23,4 %	7,6 %
Autres opioïdes	14,5 %	8,3 %	3,4 %
Barbituriques	4 %	1,8 %	2,8 %
Sédatifs	31,5 %	21,6 %	14,5 %
Cocaïne	58 %	26,6 %	17,2 %
Amphétamines	5,6 %	3,6 %	2,1 %
Cannabis	48,8 %	47 %	37,9 %
Alcool	38,7 %	32,5 %	30,3 %

Ball *et al.* (5) ont analysé les données de 6 centres de substitution contrôlés par la FDA. Sur un échantillon de 386 patients, ils trouvèrent 16,3 % de consommateurs de cocaïne. La disparité des résultats entre ces centres, pourtant censés appliquer des programmes identiques et tous surveillés par la FDA, pose le problème des résultats obtenus *a posteriori* à partir de données de centres différents.

Anglin *et al.* (1) ont étudié les données de 37 patients venant de deux programmes : un programme de substitution et un programme sans substitution. Ils ont évalué le profil de consommation d'alcool et d'héroïne durant des périodes clés : un an avant le début de l'assuétude, durant la période de prise irrégulière, ensuite durant l'addiction quotidienne, la période de cure et enfin en post-cure. Ils observèrent une relation inversement proportionnelle entre héroïne et alcool : un alcoolisme décroissant dans la période de dépendance suivi d'une augmentation lors de la mise sous méthadone, puis une nouvelle diminution avec la reprise de l'héroïne lors de l'arrêt du programme.

Huws (40), s'appuyant sur les travaux de Beary (1987), qui notait 60 % d'urines positives pour les benzodiazépines sur 298 cas et de Beary *et al.* (1987) qui sur 79 patients, constataient 90 % d'aveux de prise de benzodiazépines à l'interview, proposa une hypothèse pour expliquer certains « drop-out » lors des sevrages. Il avança l'idée d'une anxiété-rebond liée au sevrage des benzodiazépines qui n'était pas contrebalancé par la méthadone.

Tous ces auteurs s'accordent à dire que la toxicomanie est le plus souvent multimodale et que l'héroïne n'en constitue qu'un élément, même si c'est incontestablement le plus dommageable. Il semble acquis que la substitution entraîne une modification du profil de ces toxicomanies associées. Des projets sont à l'étude pour examiner et traiter ces problèmes. Nous reporterons le lecteur à la littérature pour ces problèmes qui sortent du cadre de ce travail (14, 30, 46, 47, 49, 50, 62).

Yancovitz *et al.* (74) ont étudié 301 volontaires répartis en deux groupes randomisés : méthadone et contrôle avec soutien aspécifique. Ils trouvèrent 70 % d'urines positives pour la cocaïne dans les deux groupes, au début de la prise en charge et un mois plus tard. Ils ont conclu à une consommation inchangée de cocaïne à très court terme.

SUBSTITUTION ET SIDA

L'introduction du virus du Sida sur la scène médicale puis médiatique remonte au début des années 80. Rapidement, la population des toxicomanes fut reconnue comme catégorie à haut risque. Le taux très important de séropositivité dans ce groupe a sans doute été pour beaucoup dans le regain d'intérêt porté à la toxicomanie et aux moyens de la contrer. Ici aussi la méthadone fut avancée comme solution.

Novick *et al.* (60) ont suivi 58 héroïnomanes sous substitution par 60 mg de méthadone en moyenne depuis 16 ans, soit avant la grande « épidémie » du début des années 80. Au départ, 91 % des sujets étaient positifs pour l'hépatite B et 0 % pour le Sida. Lors du follow-up, ils ne mirent en évidence aucune séro-conversion. Ils comparèrent ces chiffres aux 55 à 60 % de séropositivité estimée par Desjarlais *et al.* (21) dans la population toxicomane. Les auteurs n'ont pas donné d'information sur la sélection de départ, mais ont signalé cependant qu'ils

travaillaient sur les 85 % de l'échantillon qui ont accepté de participer. Il est donc difficile de tirer des conclusions générales de cette étude non contrôlée. Les auteurs citent encore Strug *et al.* (66) et Chaisson *et al.* (11) qui mettent l'accent sur l'utilisation intraveineuse de cocaïne, dont l'effet n'est pas amoindri par la méthadone. Dans sa revue de littérature, Bocker (6) a relevé, dans les études contrôles, une action favorable de la méthadone sur la consommation d'héroïne IV en tant que comportement à risque lié également aux nombreuses campagnes de prévention. Il a aussi mentionné le problème de l'usage de la cocaïne IV, qui augmente chez les patients sous substitution et qui présente le même risque sur le plan du Sida. Les études de séro-conversion relevées par Bocker semblent mettre en évidence un aspect protecteur de cette technique, mais aucune n'est contrôlée. Cet auteur rapporte qu'un risque réduit de séropositivité ne semble se manifester que chez les patients qui ont atteint un arrêt total de tous les toxiques.

TABLEAU IV. *Comportement anti-social et substitution à la methadone.*

Auteurs	Dose	N	Groupe Contrôle	Durée de Follow-up	Réhabilitation	Résultats
Comité d'évaluation (1968)	blocage	544	oui versus sevrage	2 ans	oui	22% d'arrestation contre 1% (groupe sevrage)
Dole (1968)	blocage	912	non	1 an	non	Taux de consommation/personne/an passe de 52 à 6%
Dupont <i>et al.</i> (1970)	blocage	150	oui versus sevrage	3 ans	oui	74% sans arrestation contre 3% (groupe sevrage)
Ball <i>et al.</i> (1988)	variable	617	oui	3 ans > 3 ans	oui	66% d'arrêt d'activités criminelles 83% d'arrêt
Gröbladh et Gunne (1989)	?	174	non	1 an	oui	Temps en prison passé de 12,5 à 1%/an

SUBSTITUTION ET COMPORTEMENT ANTISOCIAL

La liaison entre assuétude et délinquance est établie depuis longtemps (28, 34): Le prix prohibitif de l'héroïne dans la rue et la désocialisation sont tels que se fournir de la drogue par des moyens autres qu'illégaux relève de la gageure. Ce problème a incontestablement accru le taux de délinquance au sens large et est assurément pour une certaine part dans l'insécurité urbaine actuelle. Ce phénomène - avec celui du Sida - est pour beaucoup dans l'attention que lui portent actuellement les gouvernements. Dole et ses successeurs attendaient beaucoup de la substitution à la méthadone pour lutter contre ce problème.

En 1968, un comité créé pour évaluer le programme de substitution proposé par Dole constata que sur 871 volontaires maintenus sous 80 à 120 mg de méthadone, il y avait 14 % de « drop-out ». Ensuite, comparant deux groupes sous méthadone, constitués respectivement de 375 et

169 patients, à d'autres programmes pratiquant le sevrage strict, le comité observa après 24 mois un pourcentage d'arrestation de 24 % dans la population, 22 % du groupe de sevrage strict contre moins d'1 % dans le groupe substitution.

Dole *et al.* (27) ont maintenu 912 patients sélectionnés sous 80 à 120 mg de méthadone. Après un an de traitement, le taux de condamnations par 100 per sonnes et par an est passé de 52 à 6 %.

Dupont *et al.* (28) ont sélectionné 150 sujets pour la plupart issus du système judiciaire. Ils constituèrent deux groupes : 99 sujets sous substitution et 71 dans un programme sans substitution. Dans le groupe méthadone, 74 % des sujets ne subirent pas d'arrestation contre 2,8 % seulement pour le programme sans substitution.

Toutes ces études plaident pour une réduction de la délinquance des patients sous substitution par la méthadone. Dans tous les groupes, il reste cependant un groupe résiduel n'ayant pas abandonné ce type de comportement, même si une diminution marquée est parfois observée. Une hypothèse explicative pourrait être liée au très haut taux de personnalités pathologiques relevé dans ces groupes, notamment la personnalité de type antisocial selon le DSM 111-R (7, 53, 73). Dans ces cas, le mieux que l'on puisse théoriquement obtenir serait un retour à la ligne de base où ce type de comportement demeure fréquent (loi de la valeur initiale).

Graham-Bafus *et al.* (36), dans une étude contrôlée de deux groupes de 25 patients chacun inclus dans deux programmes avec et sans substitution, ont décrit une diminution du nombre des activités antisociales. Ils n'ont donné aucune information quant aux caractéristiques de l'échantillon de départ, de la dose de substitution et de la durée du follow-up.

Ball *et al.* (4), dans une étude non contrôlée sur 617 sujets sélectionnés à partir d'un groupe de 2 394 patients, constatèrent que 532 (86 %) avaient été arrêtés (8,8 arrestations par personne en moyenne) et 65,6 % avaient été condamnés. A partir d'interviews, ils ont estimé à seulement 1 % les délits donnant lieu à une arrestation. Le nombre de délits par an avant traitement, puis pendant traitement, à court et à long terme, présentait une importante diminution. A moyen terme (36 mois), 66% interrompaient toute activité criminelle, 24 % la réduisaient considérablement. A long terme, 83 % arrêtaient complètement, tandis que les 13 % restant ne se livraient à des activités criminelles qu'occasionnellement. Les auteurs ont conclu à une chute drastique de ces activités dans le cadre d'une substitution.

Etudiant 174 patients sous substitution avec des critères d'inclusion et d'exclusion très sévères, dans le cadre d'un programme intensif de réhabilitation sociale, Grønbladh *et al.* (38) ont constaté une diminution de 12,5 % à moins d'1 % du temps passé en prison après un an de traitement. Ce pourcentage semblait stable lors du suivi à 3 ans.

LE PROBLÈME DE RÉINSERTION SOCIALE

L'objectif majeur de la substitution à la méthadone tel que proposé par Dole était avant tout la resocialisation, le contrôle de la consommation était plus un moyen qu'un but et un grand nombre de programme ont mis l'accent sur ce point.

Dole *et al.* (27) ont étudié 750 patients maintenus sous 80 à 120 mg de méthadone avec un suivi de 42 mois. Ils constatèrent à partir du 18^e mois un taux de « travail productif » c'est-à-dire emploi ou reprise d'études, de 60 % contre 15 % à l'inclusion.

Le rapport du Comité d'évaluation des programmes de substitution (55) étudia les résultats de deux groupes de volontaires représentant 544 patients dont 14 % avaient été éliminés au départ. La dose de méthadone était fixée entre 80 et 120 mg/jour. Au court d'une période de deux ans, ils ont décrit un passage de 28 % d'emploi et 40 % d'assistés sociaux à 85 % d'emploi et 15 % d'assistés sociaux.

Gearing *et al.* (31) ont suivi 17 500 patients sur une période de 6 ans en sélectionnant de façon aléatoire l'échantillon d'environ 10 % des patients. Lors de l'inclusion, les critères utilisés amenèrent à exclure la moitié des patients. Par la suite, les auteurs ont assoupli les critères et ont divisé leur échantillon total en quatre groupes de patients. Dans le premier groupe, ils découvrirent 36 % d'emploi à l'entrée, 76 % à deux ans et 85 % à 6 ans. Dans la dernière cohorte, la moins sélective, 28 % à l'entrée et 52 % d'emploi à deux ans. Cette dernière étude met évidemment plusieurs choses en lumière : l'importance de la sélection à l'entrée sur les résultats finaux et l'efficacité des programmes associant une substitution contrôlée à une structure de réhabilitation active.

Cushman (18) a sélectionné 547 cas parmi l'ensemble des patients acceptés durant 10 ans avec des durées de traitement variables. Sur les 53 % ayant poursuivi le programme, il nota un taux d'emploi passant de 25 à 37 % et un taux d'assistés sociaux passant de 55 à 34 %.

Rothenberg (63) a étudié le taux d'emploi durant 4 périodes : avant et pendant l'assuétude, au début après un an de substitution avec soutien social important. L'étude se déroula sur 3 ans et porta sur 343 patients interviewés régulièrement. Alors que 79 % des sujets avaient un emploi avant la période toxicomaniaque, ce chiffre se réduisait à 28 % pendant la période de dépendance et à 15 % à l'entrée dans le programme, c'est-à-dire une chute de plus des trois quarts. Un an plus tard, 25 % des sujets possédaient un emploi temps complet et 30 % un travail à temps partiel, soit une progression significative.

Jacobs *et al.* (41) ont sélectionné 226 patients participant à un programme où ils étaient maintenus sous 65 mg de méthadone en moyenne. En étudiant la modification de la productivité sociale, ils notèrent un passage de 68 % d'emploi à deux mois, à 94 % après 52 mois.

Hall *et al.* (39) ont mené une étude contrôlée sur deux fois 30 sujets sous substitution : le premier groupe était inclus dans un programme de réhabilitation intensif, le deuxième recevait une information standard. Les échantillons n'étaient pas randomisés mais sélectionnés dans plusieurs centres ; les pathologies psychiatriques importantes, les illettrés et les condamnés par la justice étaient éliminés. Au suivi à 12 semaines, 52 % du groupe expérimental contre 30 % du groupe témoin étaient employés. Les auteurs concluent à l'intérêt à mettre en place une structure importante de réhabilitation en plus de la simple substitution comme proposée par Dole.

Grønbladh *et al.* (38) ont suivi 174 toxicomanes sur une durée maximale de 14 ans après exclusion de 25 % de l'échantillon initial. Ils estimèrent à 80 % le taux de patients réhabilités, c'est-à-dire travaillant ou ayant repris des études. A partir du même échantillon, une étude randomisée de deux groupes de 17 patients a mis en évidence un taux de 81 % de réhabilitation

dans le groupe maintenu sous méthadone, avec une différence significative par rapport au groupe contrôle en sevrage assisté (6 %).

Cohen *et al.* (14), sur un total de 84 patients traités par maintenance en ambulatoire, ont observé au départ 67 % de sujets sans emploi et un gain de 23 % d'emploi après 6 mois de traitement.

Malgré les insuffisances manifestes de certains travaux, nous relevons que tous vont dans le même sens, à savoir une resocialisation marquée par une reprise d'emploi ou d'études. On regrettera cependant qu'aucune étude n'ait été faite pour évaluer l'effet de la substitution à dose efficace avec ou sans support de réhabilitation. Car si le support a une utilité logique, son action et l'importance de cette action ne sont pas démontrées. Il est en revanche certain qu'une meilleure analyse de ces paramètres ne peut qu'être utile à une meilleure validation de cette technique.

TABLEAU V. *Réinsertion sociale et substitution à la méthadone.*

Auteurs	Dose	N	Groupe Contrôle	Durée de Follow-up	Réhabilitation	Résultats
Dole <i>et al.</i> (1968)	blocage	450	non	42 mois	non	15 à 60 % d'emploi
Comité d'évaluation (1968)	blocage	544	non	2 ans	oui	28 à 85 % d'emploi
Gearing <i>et al.</i> (1974)	blocage	17 500	oui en fonction du degré de sélection d'entrée	2 ans	oui	36 à 76 % d'emploi (le plus sélectif) 28 à 52 % d'emploi (le moins sélectif)
Cushman (1977)	?	547	non	10 ans	?	De 25 à 37 % d'emploi
Rothenberg (1978)	?	343	oui	Avant assuétude pendant assuétude début programme après 1 an de traitement	non	79 % d'emploi 28 % d'emploi 15 % d'emploi 55% d'emploi
Jacobs <i>et al.</i> (1979)	65 mg	266	non	52 mois	non	58 à 94 %
Hall <i>et al.</i> (1981)	?	60	oui	12 semaines	oui	52 % dans groupe avec réhab. Contre 30 % dans groupe méthadone seule
Grönbladh <i>et al.</i> (1989)	?	174	non	14 ans	oui	80 % d'emploi
Cohen <i>et al.</i> (1990)	?	84		6 mois	?	23 % de gain d'emploi

Objectifs et résultats des traitements de sevrage

Devant le phénomène de la toxicomanie, la première attitude médicale a été la recherche de l'abstinence totale. Cette position reposait bien entendu sur la philosophie médicale traditionnelle, qui vise à éliminer la cause d'un phénomène pathologique pris dans un modèle pasteurien linéaire. On s'est bien entendu rapidement rendu compte comme dans l'alcoolisme que réduire la toxicomanie à des facteurs purement biologiques était un leurre. C'est ce qui explique la recherche d'autres voies plus larges intégrant d'autres aspects, notamment psychosociaux.

Les programmes actuels de substitution à la méthadone s'inscrivent dans cette seconde voie d'approche. Toutefois, de nombreux chercheurs cliniciens ont gardé l'espoir de la guérison par l'abstinence totale. Ce chapitre examine les faits expérimentaux dont nous disposons à ce jour dans cette orientation. Une revue de la littérature très complète et très fouillée de ce domaine a été publiée par Milby (59). Nous nous en inspirerons à plusieurs reprises dans les paragraphes qui suivent. Pour cet auteur, on peut observer trois périodes particulières dans cette voie de recherche.

DE 1970 À 1975

Cette période est concomitante à la période d'enthousiasme vis-à-vis de la substitution. Kleber (44), dans une revue de littérature sur les résultats du sevrage, était assez pessimiste : la moyenne des sevrages menés à terme n'était que de 35,7 %.

Milby (59), dans une étude plus large, a repris les données disponibles et mis en évidence des notions non envisagées précédemment : ainsi, l'importance de l'accord du centre de traitement par rapport au sevrage sur simple demande du patient, de même que l'importance d'une psychothérapie concomitante. Sur les 18 études relevées par cet auteur, deux seulement étaient méthodologiquement satisfaisantes : celle de Mintz *et al.* (56), qui étudiait deux groupes de 12 patients en double aveugle pendant un an : méthadone à dose décroissante, *versus* substitution (deux patients seulement terminèrent le programme de sevrage) et celle de Simpson *et al.* (64), qui, dans une étude sur 374 patients sélectionnés au hasard, notaient que 70 sujets avaient terminé le sevrage.

Les autres études sont en majorité non contrôlées, ne sont pas randomisées et n'ont pas ou peu de suivi.

En rassemblant les résultats interprétables de ces études, on peut néanmoins tirer les conclusions suivantes :

- 1) les centres qui programment eux-mêmes le début du sevrage obtiennent 59,9 % de succès lors de programmes comprenant une psychothérapie, contre 42,7 % sans psychothérapie systématique ;
- 2) les centres qui traitent le sevrage sur simple demande du patient n'obtiennent que 19,4 % de succès.

Ces résultats sembleraient indiquer l'intérêt d'une position dirigiste du centre vis-à-vis du patient, de même que l'intérêt d'intégrer au sevrage une approche psychothérapeutique.

DE 1976 À 1980

Cette époque marque l'entrée de substances adjuvantes au traitement, telles que la clonidine. Sur les 26 études répertoriées par Milby, seulement trois répondent aux exigences d'une méthodologie adéquate.

Ainsi, Gold *et al.* (32) ont étudié deux groupes de patients en double aveugle : sevrage via placebo ou via clonidine. Les 6 patients sous produit actif terminèrent le sevrage, contrairement au groupe placebo. Le nombre de sujets était cependant trop réduit pour pouvoir généraliser.

Ensuite, Tennant et Shannon (67) ont randomisé groupes de 12 patients qui subissaient un sevrage progressif de méthadone avec ou sans propoxyphène napsylate. Le propoxyphène permettait 68 % de sevrage réussi comparé à 48,7 % sous méthadone seule.

Enfin, Washton et Resnick (70) ont comparé le sevrage de deux groupes randomisés de 13 patients avec soit une réduction progressive de méthadone, soit un remplacement brutal de la méthadone par la clonidine en dose dégressive. Le groupe méthadone avec les individus sevrés sembla mieux réussir que le groupe clonidine avec 4 individus sevrés.

Le regroupement des différentes études de cette seconde époque marquée par l'entrée de substances adjuvantes permet d'atteindre un taux de sevrage réussi de 64 %.

DE 1981 À 1985

Sur les 15 études relevées durant cette période, Milby ne trouva que très peu d'études suffisamment contrôlées. McLeod *et al.* (58), dans une étude portant sur deux groupes non sélectionnés au hasard de sujets en double aveugle, méthadone en dose décroissante *versus* placebo, décrivent 5 sujets aboutissant à une désintoxication complète dans le groupe méthadone. De nouveau, l'échantillon est insuffisant pour permettre une généralisation de ces résultats.

Washton et Resnick (70, 71) ont réalisé une étude en double aveugle sur deux groupes de 7 sujets sélectionnés au hasard qui recevaient soit de la méthadone en dose décroissante soit de la clonidine en remplacement puis en dose décroissante. Ils trouvèrent un taux de sevrage de 58 % pour le groupe clonidine contre 31 % pour le groupe placebo.

Resnick *et al.* (61) ont pratiqué un sevrage de la méthadone avec et sans psychothérapie, avec un avantage (cependant non significatif) sur le plan statistique en faveur de la psychothérapie.

En totalisant les résultats des différentes études cette période, on trouve un taux moyen de 73,5 % de sevrage terminé, soit une amélioration significative par rapport aux deux premières époques.

Discussion et conclusion

La littérature sur la substitution que nous avons analysée nous permet d'apporter une série de réponses aux différentes attentes et craintes vis-à-vis de la méthadone en tant que traitement de substitution tel que préconisé par Dole. Ce produit, utilisable *per os*, de longue demi-vie, présente des effets secondaires résiduels minimes ou facilement gérables par une équipe rodée. L'hypothèse de blocage semble également démontrée ; une dose de 80 à 120 mg/jour saturant les récepteurs rend toute addition d'opiacés inefficace et est nécessaire pour retenir un maximum de patients dans le programme, c'est-à-dire pour lui donner une crédibilité suffisante. Quant à l'objectif d'arrêt de l'héroïne, celui-ci semble également être atteint par un plus grand nombre de sujets.

Un problème sous-estimé est certainement le statut très fréquent de polytoxicomanes, sur lequel la méthadone joue peu et qui peut éventuellement se modifier de façon péjorative. De nombreux travaux mettent en évidence cette situation, mais peu d'études fiables nous en démontrent clairement l'évolution sous méthadone. D'après les quelques travaux relevés, nous pouvons cependant conclure à une relation inversement proportionnelle entre l'héroïne et l'alcool, de même qu'une tendance à l'augmentation de la fréquence de la prise de cocaïne (non antagonisée par la méthadone) alors que la quantité globale consommée pourrait se réduire.

Un autre problème est le Sida, dont la prévalence est extrêmement importante parmi les adeptes de la voie parentérale. Cette épidémie est cependant récente, aussi ne disposons-nous que de peu de travaux bénéficiant d'un recul suffisant. Ceux-ci semblent indiquer un bénéfice réel à mettre en parallèle avec l'effet de la méthadone sur la consommation elle-même. Rappelons que nous ne disposons que de peu d'informations sur l'effet de la consommation de cocaïne IV dont le profil pourrait être modifié par la substitution.

Autre domaine sensible, l'activité criminelle quasi de règle avec la toxicomanie présente aussi une diminution très substantielle. Dans la philosophie proposée par Dole, l'objectif final à atteindre au travers de la substitution était la resocialisation, c'est-à-dire une reprise d'activités productives auparavant incompatibles avec le statut de dépendance. Là également, la substitution permet, moyennant un soutien approprié, une réinsertion socio-professionnelle significative.

Un élément important est à relever dans les caractéristiques démographiques de la plupart des populations étudiées : l'âge moyen des toxicomanes candidats au programme est d'environ 30 ans, avec environ 10 ans d'assuétude aux drogues dures. Ceci laisserait supposer qu'une sélection naturelle s'opère dans la population totale, dont seulement une frange difficile à évaluer quantitativement vient consulter. De même, ne sont pas repris, dans les études à l'échelon d'une société, les nombreux décès. Notons que pour la ville de New York, Bocker (6) estime que 17,5 % seulement des toxicomanes sont inscrits dans un programme de traitement.

Il faut aussi signaler que de nombreux praticiens évoquent un sous-groupe de consommateurs occasionnels correctement insérés, sortant du cliché classique du toxicomane. Ce sous-groupe est évidemment difficilement mesurable et mal connu quant à ses caractéristiques, évaluées uniquement à partir des déclarations des patients se présentant dans les différents centres.

Tout ceci amène à conclure que si la méthadone a bien les effets décrits, elle ne les a jamais que sur la population consultante et que ses résultats ne peuvent être extrapolés en dehors de ce cadre. Le traitement n'aura donc jamais que des résultats individuels. Ceci met évidemment une sourdine aux affirmations péremptoires de ceux qui voient dans cette technique le traitement d'un problème de société plutôt qu'un traitement individuel.

Au vu des résultats des trois périodes décrites pour l'option sevrage, il apparaît incontestable que le taux de réussite des sevrages s'est amélioré, passant en moyenne de 19,4 à 73,5 %. Les paramètres régissant cette évolution semblent apparaître assez clairement. Tout d'abord, durant la première période, le passage de 19,4 à 59,9 % des scores est fonction du passage du niveau de décision du début de sevrage du patient vers le centre. Ces résultats amènent à une position semi-dirigiste vis-à-vis du toxicomane. Celui-ci apparaît en effet peu apte à prendre cette décision par lui-même. Ensuite, l'intérêt d'une approche concomitante de type psychothérapeutique et social semble réel, faisant passer le score de réussite de 42,7 à 59,9 %. Cependant, force est de constater que, parmi tous les moyens d'action décrits, cette approche reste la plus floue et la moins systématisée. Les comparaisons à ce sujet sont donc certainement plus hasardeuses qu'ailleurs. Si cet apport semble réel bien que moins fondamental que la pharmacologie (56, 70), une éventuelle source de biais pourrait être simplement une meilleure sélection des patients. Ce dernier point mériterait certainement de nouvelles investigations. Enfin, le paramètre le plus fondamental est peut-être l'arrivée de nouvelles substances dans les procédés de sevrage diminuant drastiquement les symptômes et la durée du processus, pouvant apporter des améliorations à courte échéance.

Il est nécessaire de signaler, à propos du follow up dans cette partie sevrage, que nous ne faisons pas référence à la post-cure. En effet, les différents travaux consultés, les disparités constatées quant au suivi sont telles que nous rejoignons Milby (59), qui préfère utiliser à titre comparatif uniquement les résultats en fin de sevrage dont les paramètres sont plus faciles à individualiser.

En marge des nombreux travaux traitant de la méthadone, nous devons également signaler l'existence d'alternatives à cette substance, telles que la gamme des non-opiacés (clonidine), des agonistes aux opiacés (levo-alpha-acétylméthadol ou LAAM et propoxyphène), ou des antagonistes complets, partiels et mixtes, c'est-à-dire à la fois agonistes et antagonistes (naltrexone, buprénorphine, nalméfène). Ces autres voies, bien qu'également dignes d'intérêt, sortent du cadre de ce travail, aussi nous reporterons le lecteur à la littérature {37}.

Au moment de la mise sous presse, nous prenons connaissance des positions les plus récentes de l'American Psychiatric Association, qui arrive à des conclusions similaires (2).

En conclusion générale des différents travaux réunis dans cet article, il faut tout d'abord constater la faiblesse méthodologique de la plupart des études. En effet, si les populations étudiées sont souvent bien décrites sur le plan sociologique et ethnique, la quasi-totalité des travaux reprennent des critères d'inclusion et d'exclusion de sévérité variable qui, tantôt sont peu définis quant à leurs implications, tantôt sont simplement évoqués. Dans d'autres cas, les résultats sont fournis sans mention de critères. Doit-on conclure au peu de répercussions de ceux-ci, ou suspecter un « oubli » de l'auteur ?

Ailleurs, nous trouvons de larges études multicentriques sur des nombres souvent impressionnants de patients dont les données ont été recueillies a posteriori dans les dossiers

de centres divers sans imposer de ligne de travail commune au départ. Or, plusieurs auteurs ont insisté sur la grande variabilité des modes de fonctionnement de ces centres, malgré l'existence d'un schéma de travail imposé au niveau national qui se veut coercitif. Ainsi, Ball (3), qui étudie les données de 6 centres supposés suivre des programmes similaires, car patronnés par la FDA américaine, trouve des différences de l'ordre d'un facteur 10 entre les deux extrêmes.

Par ailleurs, on constate le peu d'études réellement contrôlées sur le plan méthodologique (nombre de cas trop faible, absence de groupe contrôle ...). La majorité des travaux qui analysent un grand nombre de cas sont le plus souvent de simples descriptions du programme dont les caractéristiques sont bâties sur des hypothèses - fondées sur le bon sens il est vrai - mais qui manquent de validation scientifique.

Il est également important de constater la grande difficulté d'aborder le problème du follow-up. Cette notion fondamentale est régulièrement inexistante ou difficile à utiliser. En effet, beaucoup de suivis utilisent des durées très variables, le plus souvent très courtes (quelques mois). De plus, les études mentionnant le nombre de patients suivis signalent le plus souvent l'impossibilité de retrouver la totalité de l'échantillon choisi au terme du follow-up. Ce fait n'est cependant pas systématiquement signalé et un certain nombre de travaux n'en tiennent pas compte dans leur analyse statistique.

Il est enfin frappant de constater la position affective prise par certains auteurs dans des revues d'importance où ceux-ci sont manifestement animés d'un « credo » vis-à-vis de la technique utilisée, ce qui est de nature nuire à l'objectivité dans un domaine où les certitudes absolues sont peu nombreuses.

Tout ceci ne doit pourtant pas faire rejeter les très nombreux travaux réalisés ces dernières décennies. Malgré les imperfections qui sont légion, certains résultats méritent attention. Il importe au lecteur d'être attentif aux conditions et à la méthode pour éviter des généralisations abusives des résultats présentés.

Une autre critique, plus générale celle-là, est l'importante implication des aspects légaux dans ce domaine que d'aucuns voudraient voir analysé dans une perspective strictement scientifique. Comme vu plus haut, la mise du toxicomane et de certains produits au bas de la société est un phénomène relativement récent. Dans les suites, on a pu assister à une main-mise de plus en plus importante de l'appareil législatif sur les approches thérapeutiques et expérimentales où un thérapeute risquait, le cas échéant, de se trouver hors la loi, tout ceci s'inscrivant dans le cadre d'une demande de plus en plus pressante faite au corps médical scientifique. Si l'on demande aux tenants d'une approche scientifique d'étudier et de trouver des solutions à un problème de cette complexité, ne faudrait pas leur permettre de tester toutes les hypothèses sans *a priori*, en acceptant bien entendu qu'un contrôle légal suffisamment souple existe pour empêcher d'un « dérapages ». Cette logique du possible est peut-être la seule capable de mettre fin aux conflits incessants entre tenants du contrôle social, prêchant la maintenance pour tous, et tenants d'une vision plus idéaliste de la politique de la santé (27), tentant d'imposer un arrêt global et définitif par un biais médical pour définir une politique commune et exportable fondée sur des éléments rationnels.

References

1. ANGLIN MD, ALOG IJ, FISHER DG, PERTERS KR. Alcohol use by heroin addicts : evidence for an inverse relationship. A study of methadone maintenance and drug-free treatment samples. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1989 ; 15 : 191-207.
2. Council on Addiction Psychiatry. Position Statement on Methadone Maintenance Treatment. *Am J Psychiatry* 1994 ; 151 : 5.
3. BALL JC. A schema for evaluating methadone maintenance programs. *NIDA Res Monogr* 1989 ; 95 : 74-7.
4. BALL J, CORTY E, BOND H *et al.* The reduction of intravenous heroin use, non-opiate abuse and crime during methadone maintenance treatment : further findings. *NIDA Res Monogr Ser* 1982 ; 81 : 224-30.
5. BALL JC, ROSS A, JAFFE JH. Cocaine et heroin use by methadone maintenance patients. *NIDA Res Monogr Ser* 1989 ; 95 : 328.
6. BOCKER FM. Methadone and AIDS : are methadone maintenance treatment programmes (MMTP'S) apt to prevent HIV infectious among intravenous drug users ? *Eur J Psychiatry* 1992 ; 6 : 198-206.
7. BROONER RK, BIGELOW EG, REGIER MW. Methadone maintenance : high rate of other substance use disorders and relationship to psychiatric comorbidity. *NIDA Res Monogr Ser* 1989 ; 95 : 442.
8. BROWN BS, DUPONT RL, BASS III UF *et al.* Impact of a multimodality treatment program for heroin addicts. *Compr Psychiatry* 1971 ; 13 : 391-7.
9. BROWN LS, KREEK MJ, TREPO C *et al.* Human immunodeficiency virus and viral hepatitis seroepidemiology in New York city intravenous drug abusers (IVDAs). *NIDA Res Monogr Ser* 1989 ; 95 : 43.
10. CAPLEHORN JR, BELL J. Methadone dosage and retention of patients in maintenance treatment. *Med Australia* 1991 ; 154 : 195-9.
11. CHAISSON RE; BACCHETTI P, OSMOND D *et al.* Cocaine use and HIV infection in intravenous drug users in San Francisco. *JAMA* 1989 ; 261 : 561-5.
12. CHARUVA STRA CU, PASELE J, HOPPER M *et al.* The medical safety of the combined usage of disulfiram and methadone. *Arch Gen Psychiatry* 1976 ; 33 : 391-3.
13. CHILDRESS AR, McLELLAN AT, EHRMAN R, O'BRIEN CP. Classically conditioned responses in opioid and cocaine dependence : a role in relapse ? *NIDA Res Monogr Ser* 1988 ; 84 : 25-43.
14. COHEN J, SCHAMROTH A. The challenge of illicit drug addiction for general practice. *Drug and Alcohol Dependence* 1990 ; 25 : 31 5-8.
15. CORTY E, BALL JC, MYERS CP. Psychological Symptoms in Methadone Maintenance Patients : Prevalence and Change over Treatment. *J Consult and Clin Psychol* 1988 ; 56 : 776-7.
16. CURTIS JL, MIKE V. Methadone maintenance, measuring treatment outcomes. *NY State J Med* 1978 ; 21 : 77-82.
17. CUSHMAN P Jr. Methadone maintenance : long-term follow-up of detoxified patients. *Ann NY Acad Sci* 1978 ; 165-72.
18. CUSHMAN P Jr. Ten years of methadone maintenance treatment : some clinical observations. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1977 ; 543-53.

19. CUSHMAN P, DOLE VP. Detoxification of rehabilitated methadone-maintained patients. JAMA 1973, 226 : 747-52.
20. D'AUNNO T, VAUGHN TE. Variations in methadone treatment practices. Results from a national study. JAMA 1992, 267 : 253-8.
21. DESJARLAIS OC, JOSEPH H, DOLE VP. Long-term outcomes alter termination from methadone maintenance treatment. Ann NY Acad Sci 1981 ; 363 : 231-8.
22. DOLE VP. Methadone maintenance treatment for 25 000 heroin addicts. JAMA 1971, 215 : 1131-4.
23. DOLE VP, JOSEPH H. Long-term outcome of patients treated with methadone maintenance. Ann NY Acad Sci 1978 ; 181-9.
24. DOLE VP, NYSWANDER ME. Rehabilitation of heroin addicts alter blockage with methadone. NY State J Med 1966 ; 2011-7.
25. DOLE VP, NYSWANDER ME. Heroin addiction : a metabolic disease. Arch Intern Med 1967 ; 120 : 19-36.
26. DOLE VP, NYSWANDER ME, KREEK MJ. Narcotic Blockage. Arch Intern Med 1966 ; 118 : 304-9.
27. DOLE VP, NYSWANDER ME, WARNER A. Successful treatment of 750 criminal addicts. JAMA 1968 ; 306 : 2708-11.
28. DUPONT RL, KATON RN. Development of a heroin-addiction treatment program. Effect on urban crime. JAMA 1970 ; 216 : 1321-4.
29. DREW LR. Methadone : social control or health care ? Med J Austr 1986 ; 145 : 57-8.
30. GAWIN FH, MORGAN C; KOSTEN TR, KLEBER HD. Double-blind evaluation of the effect of acute amantadine on cocaine craving. Psychopharmacol 1989 ; 97 : 402-3.
31. GEARING FrR, SCHWEITZER MD. An epidemiologic evaluation of long-term methadone maintenance treatment for heroin addiction. Am J Epid 1974 ; 100 : 101-12.
32. GOLD MS, EDMOND E, KLEBER HD. Noradrenergic hyperactivity in opiate withdrawal supported by clonidine reversal of opiate withdrawal. Am J Psychiatry 1979, 136 : 100-1.
33. GOLD MS, POTOSH AC, EXTEIN I, STALL A. Clinical utility of clonidine in opiate withdrawal. NIDA Res Monogr Ser 1981, 34 : 95-100.
34. GORDON AM. Drugs and delinquency. A ten year follow-up of drug clinic patients. Br J Psychiatry 1983, 142 : 169-73.
35. GOSSOP M. A review of the evidence for methadone maintenance as a treatment for narcotic addiction. Lancet 1978, 812-5.
36. GRAHAM-BAFUS S, ALLEN RH, GORDON JR. Evaluation of a methadone rehabilitation program. Psychol Rep 1984, 55 : 99-106.
37. GREENSTEIN RA, FUDALA PJ, O'BRIEN CP. Alternative pharmacotherapies for opiate addiction. In : Substance abuse : a comprehensive textbook. Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG, eds. 2^e Ed. Williams & Wilkins 1992, 562-73.
38. GRÖNBLADH L, GUNNE L. Methadone-assisted rehabilitation of swedish heroin addicts. Drug Alcohol Dependence 1989 ; 24 : 31-7.
39. HALL SM, LOEB P, LE VOIS M, COOPER J. Increasing employment in ex-heroin addicts II : Methadone maintenance sample. Behav Ther 1981 ; 12 : 453-60.

40. HUWS R. Benzodiazepine addiction in heroin addicts. *Br J Psychiatry* 1989 ; 154 : 886.
41. JACOBS PE, DOFT EB, KOGER J. Methadone maintenance treatment and social productivity in a suburban patient population. *Br J Addiction* 1979 ; 74 : 305-9.
42. JOHNSTON BB. Historical aspects of opiate abuse and the development of treatment approaches. In : *The biological basis of drug tolerance and dependence*. Cox BM, Weiling LL, eds. London : Acad Press 1991 ; 92-102.
43. JOSEPH H. The criminal justice system and opiate addiction : a historical perspective. *NIDA Res Monogr Series* 1988 ; 86 : 106-25.
44. KLEBER HD. Detoxification from methadone maintenance : the state of the art. *Int J Addict* 1977 ; 12 : 807-20.
45. KOSTEN TR, ROUNSAVILLE BJ, KLEBER HD. A 2,5 year follow-up of cocaine use among treated opioid addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1987 ; 44 : 281-4.
46. KOSTEN TR, SCHUMANN B, WRIGHT D *et al*. A preliminary study of desipramine in the treatment of cocaine abuse in methadone maintenance patients. *J Clin Psychiatry* 1987 ; 48 : 442-4.
47. KOSTEN TR, SCHUMANN B, WRIGHT D. Bromocriptine treatment of cocaine abuse in patients maintained on methadone. *Am J Psychiatry* 1988 ; 145 : 381-2.
48. KREEK MJ. Medical complications in methadone patients. *Ann NY Acad Sci* 1978 ; 110-34.
49. KUHN KL, HALIKAS JA, KEMP KD. Carbamazepine treatment of cocaine dependence in methadone maintenance patients with dual opiate-cocaine addiction. *NIDA Res Monogr Series* 1989 ; 95 : 31 6-7.
50. LOIMER N, LENZ K, PRESLICH O, SCHMID R. Rapid transition from methadone maintenance to naltrexone. *Lancet* 1990, 335 : 111.
51. LOWINSON JH, MARION IJ, JOSEPH H, DOLE VP. Methadone maintenance. In : *Substance abuse : a comprehensive textbook*. Lowinson JH, Ruiz P, Mill man RB, Langrod JG, eds. 2^e ed. Williams & Wilkiris, 1992 : 550-61.
52. MADDUX JF, DESMOND DP. Outpatient methadone withdrawal for heroin dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1980 ; 7 : 323-33.
53. MARSH DT, STILE SA, STOUCHTON NL, TROUT-LANDEN BL. Psychopathology of opiate addiction : comparative data from the MMPI and MCMI. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1988 ; 14 : 17-27.
54. MARTIN WR, JASINSKI DR, HAERTZEN ChA *et al*. Methadone : a reevaluation. *Arch Gen Psychiatry* 1972 ; 28 : 286-95.
55. Methadone maintenance evaluation committee. *JAMA* 1967, 206 : 2712-4.
56. MINTZ J, O'BRIEN CP, O'HARE K *et al*. Double blind detoxification of methadone maintenance patients. *Int J Addict* 1975 ; 10 : 814-24.
57. McLELLAN AT, LUBORSKU L, O'BRIEN CP *et al*. Is treatment for substance abuse effective ? *JAMA* 1982 ; 247 : 1423-8.
58. McLEOD DR, BIGELOW GE, LIEBSON IA. Self-regulated opioid detoxification by human : effects of methadone pre-treatment. *NIDA Res Monogr Series* 1982 ; 41 : 232-8.
59. MILBY JB. Methadone maintenance to abstinence. How many make it ? *J Nerv Mental Dis* 1988 ; 176 : 409-22.

60. NOVICK DM, JOSEPH H, CROXSON TS *et al.* Absence of antibody to human immunodeficiency virus in long-term, socially rehabilitated methadone maintenance patients. *Arch Intern Med* 1990, 150 : 97-99.
61. RESNICK RB, WASHTON AM, STONE-WASHTON N. Psychotherapy and naltrexone in opioid dependence. *NIDA Res Monogr Series* 1981 ; 34 : 109-15.
62. ROZN MI, KOSTEN T. Cocaine-associated panic attacks in methadone-maintained patients. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992 ; 18 : 57-62.
63. ROTHENBERG PB. Employment patterns of male methadone maintenance patients. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1978 ; 5 : 425-39.
64. SIMPSON DD, JOE GW, BRACKLEY SA. Six year follow-up of opiate addicts after admission to treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1982 ; 39 : 1318-23.
65. STIMMEL B, GOLDBERG J, ROTKOPF E, COHEN M. Ability to remain abstinent after methadone detoxification. A six year study. *JAMA* 1977 ; 237 : 1216-20.
66. STRUG DL, HUNT DE, GOLDSMITH DS *et al.* Pattern of cocaine use among methadone clients. *Int J Addicts* 1985 ; 20 : 1163-75.
67. TENNANT FS, SHANNON JA. Detoxification from methadone maintenance : a double blind comparison of two methods. *Drug alcohol depend* 1978 ; 3 : 85-92.
68. TRINKOFF AM, RITTER CJ, ANTHONY JC. The prevalence self-reported consequences of cocaine use. *NIDA Res Mon Series* 1989 ; 95 : 329.
69. VAN DE WIJNGAART GF. Methadone in the Netherlands : evaluation. *Int J Addictions* 1988 ; 23 : 913-25.
70. WASHTON AM, RESNICK RB. Clonidine *versus* methadone opiate detoxification. *Lancet* 1980 ; 2 : 1297.
71. WASHTON AM, RESNICK RB. Clonidine *versus* methadone opiates detoxification : a double-blind outpatient trials. *NIDA Res Monogr Series* 1981 ; 34 : 89-94.
72. WOODY GE, LUBORSKY L, McLELLAN AT *et al.* Psychotherapy for opiates addicts : does it help ? *Arch Gen Psychiatry* 1983 ; 639-45.
73. WOODY GE, McLELLAN AT, LUBORSKY L, O'BRIEN CP. Psychotherapy and counseling for methadone-maintained opiates addicts : results of research studies. *NIDA Res Monogr Series* 1990 ; 104 : 9-23.
74. YANCOVITZ SR, DESJARLAIS DC, PEYSER NP *et al.* A randomized trial of an interim methadone maintenance clinic. *Arch Public Health* 1991 ; 81 : 1185-91.